

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00448056 00000001

Folios 53

Fecha (R20) 2000-08-23 16:25:11

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Reproducción: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re PI.-SANOFI-SYNTHELABO.- Solicitud de Patente de Invención para
"FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACEUTICA PARA LIBERACION
CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO
CICLICO".- Clase A61.-Expediente número 00-048.056.-

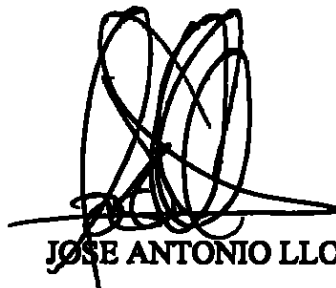
1 Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 27 de Junio de 2000

2 Anexos me permito presentar a usted

- (1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado, a saber la solicitud europea número 99401606 1 de 28 de Junio de 1999, junto con su correspondiente traducción al Español,
- (2) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 299662 de 18 de Julio de 2000, y
- (3) Traducción Oficial No 200, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 502848 de 26 de Julio de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso

3 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T P 10 784

Código 231

OFICINA EUROPEA DE PATENTES

CERTIFICACIÓN

Los documentos anexos a la presente certificación son conformes a la versión inicialmente presentada de la solicitud de patente europea especificada en la página siguiente

Solicitud de patente No 99401606 1

Por el Presidente de la Oficina Europea de Patentes Firma ilegible de I L C HATTEN-HECKMAN Dado en La Haya, el 26 de Mayo del año 2000

Oficina Europea de Patentes - Página 2 de la certificación

Solicitud No	99401606 1	
Fecha de presentación	28 de Junio de 1999	
Solicitante	Sanofi-Synthelabo – 75013 Paris – Francia	
Título de la invención	Formas de dosificación farmacéutica para la liberación controlada produciendo por lo menos un pulso temporizado	
Estado (en blanco)	Fecha (en blanco)	No de solicitud (en blanco)
Clasificación internacional de patentes AG1K9/50		
Estados contratantes señalados al momento de la presentación de la solicitud		
AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE		
Observaciones (en blanco)		

Traducción:

ES TRADUCCIÓN FIEL de la Solicitud de Patente depositada en la Oficina de Patentes Europea el día 28 de junio de 1999 bajo el N° 99401606 1

FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA LIBERACIÓN CONTROLADA QUE COMPRENDEN AL MENOS UN IMPULSO CÍCLICO

La presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico, o sea una liberación controlada y rápida de una sustancia farmacéutica en un tiempo fijo después de la administración .

La mayoría de las sustancias farmacéuticamente activas administradas oralmente se dan como formas de liberación inmediata o rápida convencionales. Así, siempre que la liberación y absorción de la droga sean rápidas, el perfil de tiempo de concentración de la sustancia activa en sangre o en otro compartimento corporal depende de la cinética de eliminación de la molécula del cuerpo, y de la distribución y la cinética de distribución en diferentes compartimentos y tejidos del cuerpo

Esto limita el tiempo que la droga permanece en los componentes del cuerpo, y así, el tiempo de acción de la misma. Por esta razón, a los fines de aumentar el tiempo de permanencia de la droga, se emplean formas de dosificación de liberación prolongada, lo que permite dosificaciones menos frecuentes. En el pasado, se ha considerado, para la mayor

parte de las drogas, que existe un nivel óptimo en plasma, y por ello, la mejor formulación será la que brinde perfiles de concentración en el plasma sanguíneo lo más constantes posible, y que permita una frecuencia de administración reducida

Sin embargo, dichos patrones de liberación que proporcionan niveles constantes en plasma no son siempre óptimos

De hecho, los procesos fisiológicos, durante la mayor parte del tiempo, no son constantes en el tiempo y se han mostrado ritmos circadianos en casi todas las funciones corporales, como así también síntomas de ciertas enfermedades

Por ejemplo, los infartos de miocardio e isquemia y angina de pecho son más frecuentes de 6 a 12 de la mañana, y se producen particularmente durante las 4 horas siguientes al despertar. Por lo tanto, sería preferible, en el tratamiento de estas enfermedades, el asegurar niveles de la droga relativamente altos en sangre durante dicho período. Por ejemplo, una toma nocturna a las 21 00 implicaría una mayor velocidad de liberación de alrededor de 7-10 horas posteriores a la administración

Los ejemplos de otras enfermedades y síntomas que muestran un patrón circadiano son las enfermedades inflamatorias, asma nocturno, migraña, úlcera, incluyendo

úlceras perforadas, dolor no tratable y dolor producido por la artritis reumatoidea

Las formas de dosificación de liberación controlada que producen un impulso cíclico están pues particularmente adaptadas para el tratamiento de las enfermedades mencionadas y sus síntomas. En otras palabras, pueden emplearse para los correspondientes tratamientos crono-terapéuticos.

También es muy sabido que la liberación de la droga en forma de impulso en lugar de una liberación lenta uniforme puede reducir la pérdida por un efecto saturable de primera pasada como en el caso de la levodopa o propoxifeno. Además, ciertos receptores se inactivan con estímulos prolongados, y una administración por impulsos, o intermitente, puede superar este efecto.

Otra ventaja es que la liberación cíclica puede permitir el direccionamiento de una droga a un sitio dado del tracto gastrointestinal, en particular el colon. Esto depende del tiempo de tránsito casi constante de una forma de dosificación farmacéutica a través del intestino delgado. Una liberación rápida de la droga en el colon puede tener ventajas al permitir una alta concentración local y una mejor absorción, debido a que la absorción de muchas drogas es más lenta y menos completa desde el colon que desde el intestino delgado, y la absorción puede transformarse en el paso limitador de la velocidad en lugar de la liberación de la

8/5/

forma de dosificación

Por lo tanto, resulta claro que las formulaciones que producen un impulso cíclico, por ejemplo, como se describe previamente, para lograr un perfil de concentración no constante en el plasma sanguíneo compatible con y óptimo para el objetivo terapéutico, o para compensar las diferencias en la velocidad y magnitud de la absorción en diferentes partes del tracto gastrointestinal, obteniéndose así niveles en sangre de fluctuación mínima durante todo el período de dosificación.

Las formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico pueden ser también útiles como tratamiento complementario de un tratamiento inicial. Por ejemplo, el efecto de una sustancia activa inicial, que actúa rápidamente, puede ser suprimido o completado por una segunda sustancia activa liberada en un período fijo luego de la administración de la forma de dosificación que comprende las dos sustancias activas.

Hasta este momento, uno de los métodos conocidos para lograr un impulso cíclico a partir de una sola entidad galénica consiste en recubrir un núcleo que comprende la sustancia activa con un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de metacrilato que contengan grupos de amonio cuaternario. Estos se conocen como copolímeros de amonio metacrilato.

Las formas de dosificación formuladas a partir de los núcleos recubiertos arriba descriptos pueden producir perfiles de liberación sigmoides pero no perfiles de impulso en tiempo real. En otras palabras, la velocidad de liberación lograda, a menudo, no es lo suficientemente rápida. Y otra desventaja de esta técnica se relaciona con el hecho que una gran cantidad de droga no se libera de los núcleos recubiertos.

El primer objeto de la presente invención, por lo tanto, se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica para una liberación cíclica por impulso, donde la velocidad de liberación es nula o muy baja durante un tiempo fijo y luego la totalidad de la droga comprendida en la forma de dosificación se libera rápidamente.

De hecho, la solicitante ha descubierto con sorpresa que el agregado de pequeñas cantidades de un tensioactivo en un núcleo que comprende la sustancia activa, el cual está recubierto con al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, como se describe previamente, produce un impulso acelerado diferido, y una liberación sustancialmente más completa de la droga.

El término "partícula", en toda la descripción, abarca entidades galénicas conocidas como pellets, perlas, gránulos o esferoides.

El núcleo puede ser un comprimido o una partícula y la

forma de dosificación puede ser monolítica, o sea un solo comprimido, o multi-partículas, o sea varios comprimidos o una gran cantidad de partículas. Las partículas múltiples pueden encontrarse dentro de la cápsula. Alternativamente, una gran cantidad de partículas pueden prensarse formando un comprimido que se desintegre en fluidos acuosos, liberando las partículas.

Por razones de simplicidad, en la totalidad de la descripción, la partícula o comprimido resultante se denominan "partícula de liberación diferida" o "comprimido de liberación diferida" o, más generalmente, "núcleo recubierto de liberación diferida".

Por lo tanto, la presente invención, como primer objeto, provee núcleos recubiertos de liberación diferida que comprenden una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento polimérico que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizados porque el núcleo comprende al menos un tensioactivo.

La presente invención provee también formas de dosificación farmacéuticas monolíticas o en partículas múltiples que comprenden dichos núcleos de liberación diferida recubiertos, que producen un solo impulso cíclico.

La presente invención provee también el método de fabricación de los núcleos de liberación diferida recubiertos y las formas de dosificación farmacéutica que los contienen.

El amonio metacrilato puede ser de dos tipos, A y B. Estos son comercializados, por ejemplo, por Röhm Pharma como Eudragit® RS y Eudragit® RL, respectivamente. El tipo A, como el Eudragit® RS, es relativamente impermeable al agua y pequeñas moléculas, y el Eudragit® RL es relativamente permeable.

De acuerdo con la invención, pueden incorporarse también en el recubrimiento otros polímeros y adyuvantes farmacéuticos bien conocidos por los especialistas en la técnica de la formulación farmacéutica. Los polímeros pueden incluir derivados celulósicos como la etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa), y otros adyuvantes son los plastificadores tales como los monoglicéridos diacetilados o el trietilcitrato, y agentes anti-pegajosidad tales como el talco.

De acuerdo con la presente invención el tensioactivo adicional es de naturaleza catiónica o anfótera y/o zwitteriónico.

De hecho, un tensioactivo adicional se distribuye en el recubrimiento polimérico, y a un nivel dado produce un cambio súbito en las propiedades de la película.

Los ejemplos de dichos tensioactivos catiónicos son el trimetil-dimiristoil-amonio propionato bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio (CTAB), bromuro de dimetil-didodecil-amonio (DDAB(12)), cloruro de benzalconio,

cloruro de cetilpiridinio o cetrimida

También pueden emplearse otras sales de los mencionados tensioactivos catiónicos

Los ejemplos preferidos de tensioactivos catiónicos son el cloruro de benzalconio y el cloruro de cetilpiridinio

Los ejemplos de tensioactivos zwitteriónicos son las N-alquilbetainas, C-alquilbetainas, N-alkilamidobetainas tales como la cocamidopropilbetaina, las N-alquilglicinas y las fosfatidilcolinas o lecitinas

La presente invención también se extiende al uso de mezclas de tensioactivos catiónicos y/o zwitteriónicos, especialmente mezclas de los tensioactivos antes mencionados

Las sustancias activas adecuadas pueden seleccionarse entre, por ejemplo, hormonas, polisacáridos, polipéptidos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos, analgésicos, anti-inflamatorios, agentes para la contracción muscular, simpatomiméticos, polipéptidos y proteínas capaces de producir efectos fisiológicos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiandrógenos, neoplásicos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes antienteritis, y agentes para el diagnóstico

Los ejemplos de sustancias activas útiles en esta invención incluyen diltiazem, teofilina, felodipina,

verapamil, clonidina, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, galopamil, amlodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, molsidamina, indometacina, sulindac, indoprofen, cetoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, ácido tiaprofénico, naproxen, mizolastina, terbutalina, salbutamol, betametasona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona, sumatriptan, naratriptan, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, omeprozol, morfina, fenoprofen, ibuprofen, cetoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa y metildopa, sus sales y ésteres farmacológicamente activos

En formas de realización ventajosas, las formas de dosificación pueden formularse de modo de obtener una liberación de impulso cíclico independiente del pH. La manera preferida de lograr dicha liberación, en el caso de una droga básica, es agregar un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable en la forma de dosificación, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas. Se prefieren dichas formas de dosificación.

Estos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, entre el ácido maleico, tartárico, málico, fumárico, láctico, cítrico, adípico o succínico y sus sales ácidas cuando existan, en forma de

racematos o isómeros, cuando existan De acuerdo con la invención, los ácidos particularmente preferidos son el tartárico, fumárico, cítrico y succínico y sus sales ácidas

La cantidad de tensioactivo catiónico o zwitteriónico que puede emplearse con la presente invención puede variar, pero preferentemente está comprendido entre el 10 y el 50% con respecto a la cantidad del copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento

Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención incluyen cápsulas, comprimidos, comprimidos multicapa, granulados

A continuación se describen diversas formulaciones, que no limitan el alcance de la presente invención, o sea formas de dosificación farmacéutica que producen un solo pulso cíclico

(1) Partículas de liberación diferida que contienen una droga

Se trata de partículas cuya dimensión está comprendida, por ejemplo, entre 0,2 y 2 mm de diámetro, que comprenden además de la droga al menos un tensioactivo catiónico en el núcleo y con un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato.

Las partículas pueden fabricarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos por los especialistas granulación en una granuladora de alta velocidad, extrusión seguida por

88
89

esferoidización, recubrimiento gradual de una esfera de azúcar con una mezcla que comprenda la droga, etc La esfera puede consistir en cualquier sustancia farmacéutica de uso común, sacarosa, sacarosa y almidón, manitol, celulosa microcristalina

Las partículas se recubren para la liberación diferida con un recubrimiento que comprenda uno o más copolímeros de amonio metacrilato Además, el recubrimiento puede comprender uno más de otros polímeros impermeables al agua y a moléculas de la droga, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, polivinilcloruro, polivinilacetato El recubrimiento puede comprender también uno o más polímeros permeables al agua, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa

La composición de la mezcla y la cantidad de recubrimiento aplicado se regulan para permitir la hidratación gradual de la película y un perfil de liberación diferido

El núcleo puede comprender otras sustancias necesarias, en particular un ácido orgánico para mantener constante el pH en el interior de la partícula

Las partículas pueden llenarse en una única forma de dosificación como cápsula de gelatina

(2) comprimidos de dosificación diferida que comprenden una droga y al menos un tensioactivo catiónico en el núcleo

y con un recubrimiento polimérico que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato.

Éstos se formulan mediante los métodos conocidos por los especialistas

Además de la droga y el tensioactivo catiónico, pueden comprender excipientes farmacéuticamente inertes, incluyendo uno más diluyentes, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón, y pueden contener otros excipientes

Estos pueden incluir uno o más aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y povidona, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, glicerilestearato, y glicerilbehenato, desintegrantes, por ejemplo crospovidona, glicolato de almidón sódico, y croscarmelosa, agentes de deslizamiento, por ejemplo talco, dióxido de silicio coloidal. En particular, puede agregarse un ácido farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de las sustancias activas básicas independientemente del pH del medio externo

Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión de una simple mezcla o un granulado, seguido por el recubrimiento con una solución polimérica

Los mini-comprimidos también cubiertos por la invención son comprimidos de 3 mm o menos. Pueden utilizarse para obtener formas de dosificación para liberación por impulso

cíclico Pueden fabricarse usando los mismos componentes arriba descriptos

Los comprimidos de liberación diferida pueden recubrirse con una capa de recubrimiento polimérico similar a la de los descriptos para los precedentes sistemas de partículas múltiples. Sin embargo, excepto en el caso de los mini-comprimidos, puede requerirse alguna modificación del recubrimiento debido a la diferencia en el área de superficie de la forma de dosificación

Normalmente, es necesario aplicar un recubrimiento más grueso en los comprimidos que en las partículas, y por lo tanto puede requerirse una mayor proporción de polímeros permeables al agua en la composición de recubrimiento

Los comprimidos o mini-comprimidos de liberación diferida pueden ser usados solos Los mini-comprimidos pueden también encerrarse en elementos tales como cápsulas de gelatina dura

Además, como otro objeto, la invención abarca también todas las formas de dosificación que comprendan núcleos de liberación diferida recubiertos de acuerdo con la invención en combinación entre sí para dar un perfil de liberación "escalonada" o con otras entidades galénicas Estas otras entidades galénicas pueden ser por ejemplo para sistemas de liberación inmediata o sostenida

Como se describe previamente, estas otras formas de

dosificación pueden emplearse también por ejemplo en tratamientos cronoterapéuticos, para superar el efecto de primera pasada, o para mejorar la absorción de acuerdo con una parte dada del tracto gastrointestinal

Las otras entidades galénicas pueden contener la misma sustancia activa que la entidad de liberación diferida o una sustancia activa diferente. De hecho, cuando comprenden dos sustancias activas diferentes, las formas de dosificación pueden, por ejemplo, formularse para obtener el tratamiento complementario arriba descripto

En particular, un objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para liberación cíclica dual, donde se produce un primer impulso de liberación inmediatamente y un segundo impulso de liberación se difiere en un tiempo fijo

Los ejemplos de los diferentes tipos de perfiles que pueden ser obtenidos al combinar formulaciones de acuerdo con la invención con otras entidades galénicas se muestran en la figura 1

Las siguientes formulaciones ilustran este objeto adicional de la invención, o sea formas de dosificación que comprenden núcleos recubiertos de liberación diferida de acuerdo con la invención combinados entre sí para proporcionar un perfil de liberación "escalonada" o con otras entidades galénicas

(1) Cápsula que comprende las partículas o mini-comprimidos de liberación diferida de acuerdo con la invención y entidades de liberación inmediata y/o sostenida

La cantidad requerida de partículas o mini-comprimidos de liberación diferida de acuerdo con la invención se combinan con uno o ambos de los siguientes

(i) partículas o mini-comprimidos de liberación inmediata (sin recubrir) o un granulado o polvo de liberación inmediata

(ii) partículas o mini-comprimidos de liberación sostenida (recubiertos, liberación lenta) en cápsulas de gelatina dura del tamaño requerido.

También pueden combinarse partículas o mini-comprimidos con diferentes perfiles de liberación diferida para proporcionar un perfil de liberación "escalonado"

(2) Un comprimido que comprende partículas de liberación diferida de acuerdo con la invención incluidos en una matriz de desintegración rápida

La matriz puede comprender también la sustancia de la droga. Las partículas de liberación sostenida (lenta) pueden incluirse además de las partículas de liberación diferida

Alternativamente, el comprimido puede consistir en una mezcla de partículas de liberación diferida y de partículas no recubiertas de acción inmediata que contienen la sustancia activa, incluidas en una matriz libre de la droga

Alternativamente, las partículas de liberación diferida pueden ser, además, recubiertas con una capa que comprenda la droga y otros excipientes que permitan la liberación inmediata desde esa capa, incluida en una matriz libre de la droga

Alternativamente, el comprimido de liberación diferida puede consistir en una o más capas que comprendan partículas de liberación diferida que comprendan la droga, incluidas en una matriz libre de la droga y una o más capas que comprenden la droga en una matriz de liberación inmediata

La matriz que rodea las partículas debe formularse preferentemente de forma que el tableteado no interfiera con la integridad de la membrana que rodea las pellets. Al ponerse en contacto con un fluido el comprimido se desintegra, liberando rápidamente la droga de la matriz, o las pellets de liberación inmediata, o del recubrimiento de la partícula de liberación inmediata, o de la capa de liberación inmediata, y entonces, luego de un intervalo fijo, libera la droga de las partículas de liberación diferida

En el caso de una droga básica, la partícula puede formularse con un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, de modo de mantener el micro pH de la partícula, durante la liberación, en condiciones de pH neutro

La matriz puede consistir en sustancias farmacéuticamente inertes, tal como sabe bien un especialista

en el arte de las formulaciones farmacéuticas. En particular, la matriz puede contener uno o más diluyentes, tales como celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón, y uno o más desintegrantes, por ejemplo crospovidona, glicolato de almidón sódico, y croscarmelosa. También pueden incluirse otros excipientes, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, glicerilestearato, y glicerilbehenato, aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y povidona, agentes para el deslizamiento, por ejemplo talco y dióxido de silicio coloidal.

(3) Cápsula que comprenda uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación diferida.

Los comprimidos de liberación diferida se preparan como se describe previamente. Los comprimidos de liberación inmediata pueden elaborarse de la misma manera exactamente, salvo que no se recubren, no requieren un tensioactivo catiónico, y normalmente no requieren la adición de un ácido. En lugar de, o además de, el comprimido de liberación inmediata, pueden incluirse en la formulación uno o más comprimidos de liberación sostenida (lenta).

(4) Comprimidos multicapa

Los comprimidos de liberación diferida se preparan como se describe previamente y se recubren por compresión con un recubrimiento de liberación inmediata soluble o

desintegrable

Listado de figuras

La figura 1 presenta ejemplos de perfiles de liberación *in vitro* donde la curva entera muestra un perfil de liberación diferida (TR), la curva quebrada muestra la combinación de un perfil de liberación inmediata con uno de liberación diferida (IR + TR), y la curva punteada muestra la combinación de perfiles de liberación inmediata y liberación sostenida con un perfil de liberación diferida (IR + SR + TR).

La figura 2 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen clorhidrato de alfuzosina del ejemplo 1.

La figura 3 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen clorhidrato de alfuzosina del ejemplo comparativo 1

La figura 4 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen clorhidrato de alfuzosina del ejemplo 2

La figura 5 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen clorhidrato de alfuzosina del ejemplo 3

La figura 6 muestra un perfil de disolución *in vitro* de las pellets recubiertas que contienen clorhidrato de alfuzosina del ejemplo comparativo 3

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla

Ejemplo 1 Cápsulas con contenido de clorhidrato de alfuzosina y cloruro de cetilpiridinio - liberación lenta luego de un largo intervalo

Se cargaron 3325 g de perlas desiguales de 16/18 mesh con clorhidrato de alfuzosina mediante recubrimiento en una recubridora-secadora de lecho fluido GPCG3 con una suspensión en las siguientes condiciones

clorhidrato de alfuzosina	5,0 %	87,5 g
Alcohol polivinílico ¹	5,0 %	87,5 g
agua purificada	90,0 %	1575 g

¹ Mowiol 5-88[®] comercializado por Chimidis Hoechst

1100 g de estas perlas recubiertas con clorhidrato de alfuzosina se recubrieron luego en una recubridora-secadora de lecho fluido GPCG1 usando una suspensión con la siguiente composición

cloruro de cetilpíndio	4,3 %	43,4 g
ácido succínico	4,7 %	46,9 g
hidroxipropilmetilcelulosa ²	5,9 %	59,0 g
agua purificada	42,5 %	425,0 g
isopropanol	42,5 %	425,0 g

²Pharmacoat 603[®] comercializado por Shin-Etsu

Finalmente, 1000 g de las perlas arriba descritas se recubrieron usando una solución polimérica con la siguiente composición

copolímero de amonio metacrilato Tipo B ³	5,1 %	119,0 g
copolímero de amonio metacrilato Tipo A ⁴	0,3 %	7,0 g
monoglicéridos acetilados ⁵	0,6 %	14,0 g
isopropanol	56,4 %	1316,0 g
acetona	37,6 %	877,3 g

³ Eudragit[®] RS100 comercializado por Röhm Pharma

⁴ Eudragit[®] RL100 comercializado por Röhm Pharma

⁵ Eastman 9-45 comercializado por Eastman

La disolución de las perlas se midió usando el método

descrito en la farmacopea europea con el aparato de paletas giratorias, a una velocidad de agitación de 100 rpm. El medio de disolución consistía en 500 mL de ácido clorhídrico 0,01M a 37°C ± 0,5°C. La cantidad de alfuzosina disuelta se midió mediante espectrofotometría UV a 330 nm. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura 2.

Ejemplo comparativo 1 Cápsulas con clorhidrato de alfuzosina (sin cloruro de cetilpiridinio)

1100 g de las perlas cubiertas con alfuzosina, preparadas como se describe en el ejemplo 1, se recubrieron usando una suspensión de la siguiente composición:

ácido succínico	7,0 %	46,2 g
hidroxipropilmetilcelulosa ¹	8,8 %	58,3 g
agua purificada	42,1 %	277,9 g
isopropanol	42,1 %	277,9 g

¹ Pharmacoat 603® comercializado por Shin-Etsu

Finalmente, 1000 g de las perlas arriba descritas se recubrieron con una solución polimérica como se describe en el ejemplo 1.

Se determinó el perfil de disolución de las pellets. El método de disolución era el descrito en el ejemplo 1. La

curva de disolución obtenida se muestra en la figura 3

Ejemplo 2 Pellets recubiertas

Pellets de liberación diferida con contenido de clorhidrato de alfuzosina, ácido tartárico y cloruro de cetilpiridinio como tensioactivo catiónico

1000 g de perlas desiguales 16/18 mesh se recubrieron usando una suspensión con la siguiente composición

ácido tartárico	6,0 %	78,0 g
hidroxopropilmetilcelulosa ¹	4,0 %	53,0 g
cloruro de cetilpiridinio	3,0 %	39,0 g
trietilcitrate	1,4 %	18,2 g
agua purificada	43,8 %	557 g
isopropanol	43,8 %	557 g

¹ Pharmacoat 603[®] comercializado por Shin-Etsu

A continuación se cargaron las pellets con clorhidrato de alfuzosina recubriendo con la siguiente solución, en una recubridora-secadora de lecho fluido GPCG1

clorhidrato de alfuzosina	8,3 %	78 g
povidona K30 ²	8,3 %	78 g
etanol	83,4 %	784 g

² Kollidon® comercializado por BASF

Finalmente, se recubrieron 1000 g de las pellets usando una solución polimérica con la siguiente composición

copolímero de amonio metacrilato Tipo B ³	11,40 %	83,4 g
copolímero de amonio metacrilato Tipo A ⁴	0,93 %	6,8 g
trietilcitrate	1,37 %	10,0 g
isopropanol	51,80 %	379,0 g
acetona	34,50 %	252,0 g

³ Eudragit® RS100 comercializado por Röhm Pharma

⁴ Eudragit® RL100 comercializado por Röhm Pharma

El perfil de disolución de las pellets en ácido clorhídrico 0,01 M se midió usando el método descrito en el ejemplo 1. La curva de disolución obtenida se muestra en la figura 4.

Ejemplo 3 Pellets recubiertas

Pellets de liberación diferida que contienen clorhidrato de alfuzosina, ácido succínico y cocamidopropilbetaina como tensioactivo zwitteriónico

Se recubrieron 1000 g de perlas desiguales 16/18 mesh usando una suspensión con la siguiente composición

ácido succínico	5,63 %	78,0 g
hidroxipropilmetilcelulosa ¹	3,82 %	53,0 g
cocamidopropilbetaina ²	2,81 %	39,0 g
agua purificada	43,87 %	608 g
isopropanol	43,87 %	608 g

¹ Pharmacoat 603[®] comercializado por Shin-Etsu

² Amony[®] 380LC comercializado por Seppic

Seguidamente, las pellets se cargaron con clorhidrato de alfuzosina como se describe en el ejemplo 2

Finalmente, 1000 g de las pellets se recubrieron usando una solución polimérica con la siguiente composición

copolímero de amonio metacrilato Tipo B ³	11,40 %	208,5 g
copolímero de amonio metacrilato Tipo A ⁴	0,93 %	17 g
trietilcitrate	1,37 %	25 g
isopropanol	51,80 %	947,5 g
acetona	34,50 %	630 g

³ Eudragit® RS100 comercializado por Röhm Pharma

⁴ Eudragit® RL100 comercializado por Röhm Pharma

Luego de secar en un horno ventilado a 30°C durante 24 h se midió el perfil de disolución de las pellets en ácido clorhídrico 0,01 M usando el método descrito en el ejemplo 1. Se muestra en la figura 5.

Ejemplo comparativo 3 Pellets cubiertas sin tensioactivo

Se recubrieron 1000 g de perlas desiguales 16/18 mesh usando una suspensión con la siguiente composición

ácido succínico	5,99 %	78,0 g
hidroxipropilmetilcelulosa ¹	4,07 %	53,0 g
agua purificada	44,97 %	585,5 g
isopropanol	44,97 %	585,5 g

¹ Pharmacoat 603® comercializado por Shin-Etsu

Seguidamente, las perlas se cargaron con clorhidrato de alifuzosina de acuerdo con el ejemplo 1 y finalmente se recubrieron con polímero usando los mismos métodos y composición descritos en el ejemplo 3. Los perfiles de disolución de las perlas se midieron como se describe en el ejemplo 1. Se muestran en la figura 6.

REIVINDICACIONES

1. Un núcleo recubierto de liberación diferida que comprende una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento polimérico que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizado porque el núcleo comprende al menos uno o más tensioactivos.

2. Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los tensioactivos son de naturaleza catiónica o zwitteriónica.

3. Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque los copolímeros de amonio metacrilato son del tipo A o B.

4. Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los tensioactivos catiónicos se seleccionan entre trimetil-dimiristoil-amonio propionato, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio, bromuro de dimetil-didodecil-amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y

cetrimida

5 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los tensioactivos zwitteriónicos se seleccionan entre N-alquilbetainas, C-alquilbetainas, N-alquilamidobetainas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas.

6 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el tensioactivo zwitteriónico es cocamidopropilbetaina

7 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sustancia activa se selecciona entre diltazem, teofilina, felodipina, verapamil, clonidina, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, molsidamina, indometacina, sulindac, indoprofen, cetoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, ácido tiaprofénico, naproxen, mizolastina, terbutalina, salbutamol, betametasona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona, sumatriptan, naratriptan, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, omeprozol, morfina, fenoprofen, ibuprofen, cetoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin,

levodopa y metildopa, sus sales y ésteres farmacéuticamente activos.

8. Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es una partícula, pellet, perla, gránulo o esferoide, de un diámetro comprendido entre 0,3 y 3 mm

9 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es un comprimido

10 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque es un mini-comprimido

11 Una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10

12. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos o una cápsula

13 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizada porque los núcleos recubiertos con tiempos de liberación diferida diferentes se combinan entre sí para dar un perfil de liberación "escalonado"

14 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo

con la reivindicación 11 o 12, caracterizada porque el o los núcleos de liberación recubiertos están combinados con otra u otras entidades galénicas, de liberación inmediata o sostenida

15 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque la o las otras entidades galénicas contienen una sustancia activa diferente como en el caso del o de los núcleos de liberación recubiertos

16 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque se produce un primer impulso de liberación inmediatamente y un segundo impulso de liberación se difiere en un período fijo

17 Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende los núcleos de liberación diferida recubiertos de acuerdo con la reivindicación 8 o 10 y/o una entidad de liberación inmediata y/o sostenida seleccionada alternativamente entre

(i) partículas o mini-comprimidos de liberación inmediata o un granulado o polvo de liberación inmediata,

(ii) partículas o mini-comprimidos de liberación controlada

18 Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque comprende los núcleos de liberación diferida recubiertos de acuerdo con la reivindicación 8,

incluidos en una matriz de rápida desintegración y
alternativamente porque

- (i) la matriz está libre de sustancia activa,
- (ii) la matriz comprende también la sustancia activa,
- (iii) se mezclan partículas de liberación sostenida con las partículas de liberación diferida,
- (iv) las partículas de liberación inmediata se mezclan con las partículas recubiertas de liberación diferida,
- (v) las partículas de liberación diferida se recubren además con una capa que comprende la sustancia activa, permitiendo una liberación inmediata,
- (vi) el comprimido consiste en una o más capas que comprenden las partículas de liberación diferida en una matriz de rápida desintegración, y una o más capas que comprenden la sustancia activa en una matriz de liberación inmediata

19 Cápsula de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque comprende uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 9

20 Comprimidos con múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizados porque el comprimido está recubierto con un recubrimiento soluble o desintegrable de liberación inmediata

RESUMEN

La presente invención se refiere a núcleos recubiertos de liberación diferida que comprenden una sustancia activa en su núcleo y a un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizados porque el núcleo comprende al menos un tensioactivo, a formas de dosificación farmacéutica monolíticas o multi-particuladas que comprenden dichos núcleos recubiertos de liberación diferida y a su método de fabricación

79-82


**Europäisches
Patentamt**
**European
Patent Office**
**Office européen
des brevets**
Bescheinigung
Certificate
Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr
Patent application No.
Demande de brevet n°
99401606 1

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

ILC HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

26/05/00



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

80-83

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

**Anmeldung Nr.
Application no.
Demande n** **99401606 1**

**Anmeldetag
Date of filing
Date de dépôt** **28/06/99**

**Anmelder
Applicant(s)
Demandeur(s)
Sanofi-Synthelabo
75013 Paris
FRANCE**

**Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention**

Pharmaceutical dosage forms for controlled release producing at least a timed pulse

•

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

**Staat
State
Pays**

**Tag
Date
Date**

**Aktenzeichen
File no.
Numéro de dépôt**

**Internationale Patentklassifikation
International Patent classification:
Classification internationale des brevets
A61K9/50**

**Anmeldetag benannte Vertragsstaaten
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt**

**Bemerkungen
Remarks
Remarques**

**PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS FOR CONTROLLED RELEASE
PRODUCING AT LEAST A TIMED PULSE**

SANOFI - SYNTHELABO

81

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS FOR CONTROLLED RELEASE
PRODUCING AT LEAST A TIMED PULSE

The present invention relates to controlled release dosage
5 forms producing at least a timed pulse, that is a rapid and
complete controlled release of a pharmaceutical substance a
fixed time after administration

Most pharmaceutically active substances administered
10 orally are given as conventional immediate release or rapid
release forms. Thus, provided drug release and absorption
are rapid, the concentration time profile of the active
substance in the blood or other body compartment depends on
the kinetics of elimination of the molecule from the body,
15 and on the distribution and kinetics of distribution in
different body compartments and tissues.

This limits the time the drug spends in the body components
and thus the time of action of the drug. For this reason,
in order to increase the residence time of the drug,
20 prolonged release dosage forms are used, allowing less
frequent dosing. In the past, it has often been considered
for most drugs that there is an optimum plasma level, and
thus the best formulation will be one that gives blood
plasma concentration profiles as near constant as possible,
25 and allows reduced dosing frequency

However such release patterns giving constant plasma levels
are not always optimal

Physiological processes are indeed most of the time not
30 constant over time and circadian rhythms have been shown
for almost all bodily functions, as well as symptoms of
certain diseases

For example, myocardial infarction and ischemia and angina
pectoris, attacks are more frequent in morning hours 6 - 12
35 am, and occur particularly in the 4 hours following
awaking. Thus it would be preferable in the treatment of
these diseases to ensure relatively high blood levels of
the drug over that period. For example, an evening
administration at 21 00 could then imply an increased

release rate about 7-10 hours after administration.

Examples of other diseases and symptoms showing a circadian pattern are inflammatory diseases, nocturnal asthma, migraine headache, ulcer, including perforated ulcer,

5 intractable pain and pain from rheumatoid arthritis.

Controlled release dosage forms producing a timed pulse are therefore particularly adapted in the treatment of the here above cited diseases and symptoms thereof In other words,

10 they can be used for the corresponding chronotherapeutic treatments

It is also well known that drug release in the form of a pulse rather than a steady slow release may reduce loss by

15 a saturable first-pass effect as in the case of levadopa or propoxyphene In addition, certain receptors are inactivated by prolonged stimuli, and a pulsed, or on-off delivery can overcome this effect

20 As another advantage timed release can allow targeting of a drug to a given site of the gastrointestinal tract, in particular the colon This depends on the near constant transit time of a pharmaceutical dosage form through the small intestine. A rapid release of the drug in the colon
25 may have advantages in allowing a high local concentration and improved absorption, since absorption of many drugs is much slower and less complete from the colon than from the small intestine, and absorption may become the rate-limiting step rather than release from the dosage form

30 It is therefore clear that formulations producing a timed pulse are useful, for example, as described above, for obtaining a non-constant blood plasma concentration profile compatible with and optimal for the therapeutic objective,
35 or for compensating the differences in the rate and extent of absorption in different portions of the gastrointestinal tract, and so obtaining minimally fluctuating blood levels over the entire dosing period

Dosage forms for controlled release producing at least a timed pulse may also be useful as complementary treatment of an initial treatment. For example, the effect of an initial active substance, which acts rapidly may be suppressed or completed by a second active substance released a fixed time after administration of the dosage form comprising both of the active substances

10 Until now, one of the known methods of achieving a timed pulse from a single galenic entity consists in coating a core comprising the active substance with a polymer coating comprising at least one or more methacrylate copolymers containing quaternary ammonium groups. These are referred to as ammonio methacrylate copolymers

Dosage forms formulated from these here above described coated cores can give sigmoidal release profiles but not real timed pulse profiles. In other words the achieved release rate is often not rapid enough. And another disadvantage of this technique is related to the fact that a large amount of the drug is not released from the coated cores

25 The first object of the present invention is then related to a pharmaceutical dosage form for a timed pulse release, whereby the release rate is zero or very low during a fixed time and then the whole of the drug comprised in the dosage form is released rapidly

30 Indeed the applicant has found surprisingly that the addition of small quantities of a surfactant into a core comprising the active substance, which is coated with at least one or more ammonio methacrylate copolymer, as described above, give a delayed accelerated pulse, and substantially more complete release of the drug

The term "particle" in the whole description encompasses all galenic entities variously known as pellets, beads,

granules or spheroids.

The core may be a tablet or a particle and the dosage form may be monolithic, that is a single tablet, or

5 multiparticulate, that is either several tablets or a large number of particles Multiple particles may be within a capsule Alternatively a large number of particles may be compressed into a tablet which disintegrates in aqueous fluids, releasing the particles

10

For reasons of simplicity, in the whole description, the resulting particle or tablet is named "delayed release particle", or "delayed release tablet" or more generally "delayed release coated core"

15

Thus the present invention, as a first object, provides delayed release coated cores comprising an active substance in their core and a polymer coating comprising at least one or more ammonio methacrylate copolymer, characterised in

20

that the core comprises at least a surfactant

The present invention also provides monolithic or multiparticulate pharmaceutical dosage forms comprising such delayed release coated cores, producing one unique timed pulse

25

The present invention also provides the method of manufacture of the delayed release coated cores and the pharmaceutical dosage forms containing them

Ammonio methacrylate can be of two types, A and B These

30

are for example marketed by Röhm Pharma as Eudragit® RS and Eudragit® RL, respectively Type A, like Eudragit® RS, is relatively impermeable to water and small molecules, and Eudragit® RL is relatively permeable

According to the invention other polymers and

35

pharmaceutical adjuvants well known to persons with ordinary skill in the art of pharmaceutical formulation may also be incorporated in the coating The polymers may include cellulosic derivatives such as ethylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose (ou hypromellose), and other

adjuvants are plastifiers such as diacetylated monoglycerides or triethyl citrate, and antitack agents such as talc

- 5 According to the present invention the additional surfactant is either cationic or amphoteric and/or zwitterionic in nature

10 In fact, an additional surfactant diffuses into the polymer coating, and at a given level provokes a sudden change in the film's properties

Examples of such cationic surfactants are trimethyl-dimyristoyl-ammonium propionate, dimethyl-dioctadecyl-ammonium bromide, trimethyl-cetyl-ammonium bromide (CTAB),
15 dimethyl-didodecyl-ammonium bromide (DDAB(12)), benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride or cetrimide

Other salts of the above cationic surfactants may equally be employed

20

Preferred examples of cationic surfactants are benzalkonium chloride and cetylpyridinium chloride

Examples of zwitterionic surfactants are the
25 N-alkylbetaines, the C-alkylbetaines, the N-alkylamidobetaines such as cocamidopropylbetain ; the N-alkylglycines and the phosphatidylcholines or lecithins

The present invention also extends to the use of mixtures
30 of cationic and/or zwitterionic surfactants especially mixtures of the afore mentioned surfactants

Suitable active substances may be selected from, for example, hormones, polysaccharides, polypeptides, steroids,
35 hypnotics and sedatives, psychic energizers, tranquilizers, anticonvulsants, muscle relaxants, antiparkinson agents, analgesics, anti-inflammatorys, muscle contractants, sympathomimetics, polypeptides and proteins capable of eliciting physiological effects, diuretics, lipid

regulating agents, antiandrogenic agents, neoplastics, antineoplastics, hypoglycemics, antienteritis agents, and diagnostic agents.

5 Examples of active substance useful in this invention include diltiazem, theophylline, felodipine, verapamil, clonidine, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipine, nitrendipine,
10 nisoldipine, nicardipine, felodipine, molsidamine, indomethacin, sulindac, indoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, tiaprofenic acid, naproxen, mizolastin, terbutaline, salbutamol, betamethasone, prednisone, methylprednisone, dexamethasone,
15 prednisolone, sumatriptan, naratriptan, cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, omeprozole, morphine, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa and methyldopa, their salts and pharmacologically active esters

20

In advantageous embodiments, dosage forms may be formulated in order to obtain a timed pulse release independent of the pH. The preferred manner to achieve such a release, in the case of a basic drug is to add a pharmaceutically

25 acceptable organic acid into the dosage form, according to methods known from one skilled in the art. Such dosage forms are preferred.

These pharmaceutically acceptable organic acids can be chosen for example among maleic, tartaric, malic, fumaric,
30 lactic, citric, adipic or succinic acid and their acid salts where these exist, in the form of racemates or isomers, where these exist. According to the invention, acids particularly preferred are tartaric, fumaric, citric, and succinic and their acid salts.

35

The amount of cationic or zwitterionic surfactant which may be used with the present invention may vary but preferably is between 10 and 50% with respect to the amount of ammonio methacrylate copolymer in the coating.

24-81

The dosage forms according to the present invention include capsules, tablets, multicoated tablets, granulates

Various formulations, not limiting the scope of the present invention, illustrating the first object of the invention, that is pharmaceutical dosage forms producing one unique timed pulse, are described hereafter.

(1) Delayed release particles containing a drug

10

These are particles of dimension for example 0.2 to 2 mm diameter, comprising in addition to the drug at least a cationic surfactant in the core and with a polymer coating comprising at least one or more ammonio methacrylate

15 copolymers

The particles may be manufactured by any of the methods well known to one skilled in the art granulation in a high speed granulator, extrusion followed by spheronisation, gradual coating of a sugar sphere with a mixture comprising the drug etc

20

The particles are coated for delayed release with a coating comprising one or more ammonio methacrylate copolymers. In addition the coating may comprise one or more other polymers impermeable to water and to drug molecules, such as ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose acetate butyrate, polyvinyl chloride, polyvinylacetate. The coating may also comprise one or more polymers which are permeable to water, such as hydroxypropylmethyl-cellulose, hydroxyethylcellulose

25

30

The composition of the mixture and the amount of coating applied is adjusted to allow gradual hydration of the film and a delayed release profile

35

The core may comprise other substances necessary, in particular an organic acid to maintain the pH at the interior of the particle constant

The particles may be filled in a unique dosage form as a gelatin capsule

- (2) Delayed release tablets comprising a drug and at least
5 a cationic surfactant in the core and with a polymer
coating comprising at least one or more ammonio
methacrylate copolymers

These are formulated by the methods well known to one
10 skilled in the art

In addition to the drug and the cationic surfactant they
can comprise inert pharmaceutical excipients, including one
or more diluants, for example microcrystalline cellulose,
lactose, mannitol, starch, and may contain other
15 excipients

These can include one or more binders, for example
hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and povidone,
lubricants, for example magnesium stearate, glyceryl
stearate, and glyceryl behenate, disintegrants, for example
20 crospovidone, sodium starch glycolate and croscarmellose,
glidants, for example talc and colloidal silicon dioxide
In particular a pharmaceutically acceptable acid may be
added to ensure liberation of the basic active substances
independent of the pH of the external medium

25 The tablets can be prepared by compression of a simple
mixture or a granulate, followed by coating with a polymer
solution

Minitablets which are also encompassed in the invention are
30 tablets of dimension 3 mm or less They can be used for
achieving dosage forms for timed pulse release They can be
manufactured using the same components as described above

The delayed release tablets can be coated with a layer of
35 polymer coating similar to those described for the
multiparticulate systems above However except in the case
of the minitablets some modification of the coating may be
required because of the difference in surface area of the
dosage form

It is usually necessary to apply a thicker coating on the tablet than on the particles, and thus a higher proportion of water-permeable polymers can be required in the coating composition.

5

The delayed release tablets or minitabets may be used alone. The minitabets may also be filled into envelopes such as hard gelatine capsules.

10

Moreover, as a further object, the invention also encompasses all dosage forms comprising delayed release coated cores according to the invention combined together to give a "stepped" release profile or with other galenic entities. These other galenic entities can for example be immediate or sustained release systems.

15

As described above, these further dosage forms can also be used for example in chronotherapeutic treatments, to overcome the first pass effect, or to improve the absorption according to a given part of the gastrointestinal tract.

20

The other galenic entities may contain the same active substance as the delayed release entity or a different active substance. Indeed, when comprising two different active substances, dosage forms can for example be formulated in order to obtain the complementary treatment described hereinabove.

25

In particular an object of the present invention is related to pharmaceutical compositions for timed dual release, whereby a first release pulse occurs immediately and a second release pulse is delayed to a fixed time.

30

Examples of the different types of profiles which may be obtained by combining formulations according to the invention with other galenic entities are shown in figure 1.

35

The following formulations illustrate this further object of the invention, that is dosage forms comprising delayed release coated cores according to the invention combined together to give a "stepped" release profile or with other galenic entities

(1) Capsule comprising the delayed release particles or minitablets according to the invention and an immediate and/or sustained release entities

The required amount of delayed release particles or minitablets according to the invention are combined with one or both of the following

(i) immediate release (uncoated) particles or minitablets or an immediate release granulate or powder

(ii) sustained release particles or minitablets (coated, slow release)

in hard gelatine capsules of the required size
Particles or minitablets with different delayed release profiles may also be combined to give a "stepped" release profile

(2) A tablet comprising delayed release particles according to the invention imbedded in a rapidly disintegrating matrix

The matrix may also comprise the drug substance. Sustained (slow) release particles may be included in addition to the delayed release particles

Alternatively the tablet may consist of a mixture of delayed release particles and of immediate release non-coated particles comprising the active substance, imbedded in a matrix free from the drug.

Alternatively the delayed release particles may be furthermore coated with a layer comprising the drug and other excipients allowing immediate release from that

layer, imbedded in a matrix free from the drug

Alternatively the delayed release tablet may consist of one or more layers comprising delayed release particles

- 5 comprising the drug, imbedded in a matrix free from the drug and one or more layers comprising the drug in an immediate release matrix

- The matrix surrounding the particles should preferably be formulated so that the compression into tablets does not
10 interfere with the integrity of the membrane surrounding the pellets. On contact with fluid the tablet disintegrates, releasing the drug rapidly, from the matrix, or the immediate release pellets, or from the immediate release particle coating, or from the immediate release
15 layer, and then, after a fixed interval of time, releases the drug from the delayed release particles

- In the case of a basic drug the particle may be formulated with a pharmaceutically acceptable organic acid so as to maintain the micro-pH of the particle during release in the
20 neutral pH conditions

- The matrix can consist of inert pharmaceutical substances such as well known to one skilled in the art of pharmaceutical formulation. In particular the matrix can include one or more diluants such as microcrystalline
25 cellulose, lactose, mannitol, starch and one or more disintegrants, for example croscopvidone, sodium starch glycolate and croscarmellose. Other excipients may also be included, lubricants, for example magnesium stearate, glyceryl stearate, and glyceryl behenate, binders, for
30 example hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and povidone, glidants, for example talc and colloidal silicon dioxide

- (3) Capsule comprising one or more immediate release
35 tablets and one or more delayed release tablets

The delayed release tablets are prepared as described above. Immediate release tablets can be made exactly the same way, except they are uncoated, do not require a

cationic surfactant and do not normally require addition of an acid. Instead of or as well as the immediate release tablet, one or more sustained (slow) release tablets may be included in the formulation.

5

(4) Multicoated tablets

Delayed release tablets are prepared as described above and press coated with an immediate release soluble or disintegrable coating.

10

List of figures

Figure 1 shows examples *in vitro* release profiles, where the full curve shows a delayed release profile (TR), the dashed curve shows the combination of an immediate release with a delayed release profile (IR + TR), and the dotted curve shows the combination of both immediate release and sustained release profiles with a delayed release profile (IR + SR + TR).

15
20

Figure 2 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing alfuzosin hydrochloride of example 1.

25

Figure 3 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing alfuzosin hydrochloride of comparative example 1.

Figure 4 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing alfuzosin hydrochloride of example 2.

30

Figure 5 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing alfuzosin hydrochloride of example 3.

35

Figure 6 shows an *in vitro* dissolution profile of the coated pellets containing alfuzosin hydrochloride of

87

comparative example 3

The examples which follow illustrate the invention without limiting it

5

Example 1 Capsules containing alfuzosine hydrochloride and cetylpyridinium chloride - slow release after a long interval

10

3325 g of non-pareil beads 16/18 mesh were loaded with alfuzosin hydrochloride by coating in a GPCG3 fluid bed coater-dryer with a suspension of the following condition

15

alfuzosin hydrochloride	5 0 %	87 5 g
Polyvinyl alcohol ¹	5 0 %	87 5 g
purified water	90 0 %	1575 g

20 ¹ Mowiol 5-88[®] commercialised by Chimidis Hoechst

1100 g of these alfuzosin-coated beads were then coated in a GPCG1 fluid bed coater-dryer using a suspension of the following composition

25

cetylpyridinium chloride	4.3 %	43.4 g
succinic acid	4 7 %	46 9 g
hydroxypropylmethylcellulose ²	5 9 %	59 0 g
purified water	42 5 %	425 0 g
30 isopropanol	42 5 %	425.0 g

²Pharmacoat 603[®] commercialised by Shin-Etsu

Finally 1000 g of beads above described were coated using a polymer solution of the following composition

35

	ammonio methacrylate copolymer Type B ³	5 1 %	119 0 g
	ammonio methacrylate copolymer Type A ⁴	0 3 %	7 0 g
5	acetylated monoglycerides ⁵	0 6 %	14 0 g
	isopropanol	56 4 %	1316 0 g
	acetone	37 6 %	877.3 g

³ Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma

10 ⁴ Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma

⁵ Eastman 9-45 commercialised by Eastman

The dissolution of the beads was measured using the method described in the European pharmacopoeia with the rotating
15 paddle apparatus, at a stirring speed of 100 rpm
Dissolution medium was 500 mL, 0.01M hydrochloric acid at
37°C ± 0.5°C. The amount of alfuzosine dissolved was
measured by UV spectrophotometry at 330 nm. The dissolution
curve obtained is shown in figure 2

20

Comparative example 1 Capsules containing alfuzosine
hydrochloride (without cetylpyridinium chloride)

1100 g of the alfuzosin-coated beads, prepared as described
25 in example 1 were coated using a suspension of the
following composition -

	succinic acid	7 0 %	46.2 g
	hydroxypropylmethylcellulose ¹	8.8 %	58 3 g
30	purified water	42 1 %	277 9 g
	isopropanol	42 1 %	277 9 g

¹ Pharmacoat 603® commercialised by Shin-Etsu

35 Finally 1000 g of beads above described were coated using a
polymer solution as described in example 1
The dissolution profile of the pellets was determined. The

dissolution method was that described in example 1 The dissolution curve obtained is shown in figure 3.

Example 2 Coated pellets

5

Delayed release pellets containing alfuzosin hydrochloride, tartaric acid and cetylpyridinium chloride as cationic surfactant

10 1000 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition,

15	tartaric acid	6 0 %	78 0 g
	hydroxypropylmethylcellulose ¹	4 0 %	53 0 g
	cetylpyridinium chloride	3 0 %	39 0 g
	triethyl citrate	1 4 %	18 2 g
	purified water	43 8 %	557 g
	isopropanol	43 8 %	557 g

20 ¹ Pharmacoat 603[®] commercialised by Shin-Etsu

The pellets were then loaded with alfuzosin hydrochloride by coating with the following solution, in a GPCG1 fluid bed coater-dryer

25

alfuzosin hydrochloride	8 3 %	78 g
povidone K30 ²	8 3 %	78 g
ethanol	83 4 %	784 g

30 ² Kollidon[®] commercialized by BASF

Finally 1000 g of the pellets were coated using a polymer solution of the following composition

35	ammonio methacrylate copolymer Type B ³	11 40 %	83 4 g
----	--	---------	--------

5	ammonio methacrylate copolymer Type A ⁴	0.93 %	6 8 g
	triethyl citrate	1 37 %	10.0 g
	isopropanol	51.80 %	379 0 g
	acetone	34 50 %	252 0 g

³ Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma

⁴ Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma

10 The dissolution profile of the pellets in 0.01 M hydrochloric acid was measured using the method described in example 1. The dissolution curve obtained is shown in figure 4.

15 Example 3 Coated pellets

Delayed release pellets containing alfuzosin hydrochloride, succinic acid and cocamidopropylbetain as a zwitterionic surfactant

20 1000 g of nonpareil beads 16/18 mesh were coated using a suspension with the following composition,

25	succinic acid	5 63 %	78 0 g
	hydroxypropylmethylcellulose ¹	3.82 %	53 0 g
	cocamidopropylbetain ²	2 81 %	39 0 g
	purified water	43.87 %	608 g
	isopropanol	43.87 %	608 g

¹ Pharmacoat 603® commercialised by Shin-Etsu

30 ² Amonyl® 380LC commercialised by Seppic

The pellets were then loaded with alfuzosin hydrochloride as described in example 2

35 Finally 1000 g of the pellets were coated using a polymer solution of the following composition

5	ammonio methacrylate copolymer Type B ³	11 40 %	208 5 g
	ammonio methacrylate copolymer Type A ⁴	0 93 %	17 g
	triethyl citrate	1 37 %	25 g
	isopropanol	51 80 %	947 5 g
	acetone	34 50 %	630 g

- ³ Eudragit® RS100 commercialised by Röhm Pharma
10 ⁴ Eudragit® RL100 commercialised by Röhm Pharma

After drying in a ventilated oven, at 30°C for 24 h the
dissolution profile of the pellets in 0.01 M hydrochloric
acid was measured using the method described in example 1
15 It is shown in figure 5

Comparative example 3 coated pellets without surfactant

1000 g of non-pareil beads 16/18 mesh were coated using a
20 suspension with the following composition

25	succinic acid	5 99 %	78 0 g
	hydroxypropylmethylcellulose ¹	4 07 %	53 0 g
	purified water	44 97 %	585 5 g
	isopropanol	44 97 %	585 5 g

- ¹ Pharmacoat 603® commercialised by Shin-Etsu

The beads were then loaded with alfuzosin hydrochloride
30 according to example 1 and finally coated with polymer
using the same methods and composition as described in
example 3. The dissolution profiles of the pellets were
measured as described in example 1. They are shown in
figure 6

Claims

- 1 A delayed release coated core comprising an active substance in its core and a polymer coating comprising at least one or more ammonio methacrylate copolymers, characterised in that the core comprises at least one or more surfactants
- 2 A delayed release coated core according to claim 1, characterised in that the surfactants are cationic or zwitterionic in nature
- 3 A delayed release coated core according to claim 1 or 2, characterised in that the ammonio methacrylate copolymers are of type A or B
- 4 A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 3, characterised in that the cationic surfactants are chosen among trimethyl-dimyristoyl-ammonium propionate, dimethyl-dioctadecyl-ammonium bromide, trimethyl-cetyl-ammonium bromide, dimethyl-didodecyl-ammonium bromide, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride and cetrimide
- 5 A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 3, characterised in that the zwitterionic surfactants are chosen among N-alkylbetaines, C-alkylbetaines, N-alkylamidobetaines, N-alkylglycines, phosphatidylcholines and lecithins
- 6 A delayed release coated core according to claim 5, characterised in that the zwitterionic surfactant is cocamidopropylbetain
- 7 A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 6, characterised in that the active substance is chosen among diltazem, theophylline, felodipine, verapamil, clonidine, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril,

fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipine, nitrendipine, nisoldipine, nicardipine, felodipine, molsidamine, indomethacin, sulindac, indoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, tiaprofenic
5 acid, naproxen, mizolastin, terbutaline, salbutamol, betamethasone, prednisone, methylprednisone, dexamethasone, prednisolone, sumatriptan, naratriptan, cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, omeprozole, morphine, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, alclofenac, mefenamic,
10 alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa and methyldopa, their salts and pharmacologically active esters

8 A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 7, characterised in that it is a particle,
15 pellet, bead, granule or spheroid, of a diameter comprised between 0.3 and 3 mm.

9 A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 7, characterised in that it is a tablet
20

10 A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 7, characterised in that it is a minitabket

11 A pharmaceutical dosage form comprising at least a
25 delayed release coated core according to anyone of claims 1 to 10.

12 A pharmaceutical dosage form according to claim 11, characterised in that it takes the form of a tablet, a
30 multilayer tablet, a multicoated tablet or a capsule

13 A pharmaceutical dosage form according to claim 11 or 12, characterised in that coated cores of differing delayed release times are combined together to give "stepped"
35 release profile

14 A pharmaceutical dosage form according to claim 11 or 12, characterised in that the release coated core(s) is/are combined with other galenic entitie(s), which release is

immediate or sustained

15. A pharmaceutical dosage form according to claim 14,
characterised in that the other galenic entitie(s)
5 contain(s) a different active substance as in the release
coated core(s)
- 16 A pharmaceutical dosage form according to claim 14,
characterised in that a first release pulse occurs
10 immediately and a second release pulse is delayed to a
fixed time
- 17 A capsule according to claim 14, characterised in that
it comprises the delayed release coated cores according to
15 claim 8 or 10 and an immediate and/or sustained release
entity chosen alternatively among
(i) immediate release particles or minitablets or an
immediate release granulate or powder,
(ii) controlled release particles or minitablets
20
- 18 A tablet according to claim 14, characterised in that
it comprises the delayed release coated cores according to
claim 8 imbedded in a rapidly desintegrating matrix and
alternatively in that
25 (i) the matrix is free of the active substance,
(ii) the matrix also comprises the active substance,
(iii) sustained release particles are mixed to the delayed
release particles,
(iv) immediate release particles are mixed with the delayed
30 release coated particles,
(v) the delayed release particles are further coated with a
layer comprising the active substance, allowing an
immediate release,
(vi) the tablet consists of one or more layers comprising
35 the delayed release particles in the rapidly desintegrating
matrix and of one or more layers comprising the active
substance in an immediate release matrix
- 19 Capsule according to claim 14, characterised in that it

comprises one or more immediate release tablets and one or more delayed release tablets according to claim 9

20 Multicoated tablets according to claim 14,
5 characterised in that the tablet is coated with an immediate release soluble or disintegrable coating

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS FOR TIMED PULSE RELEASE

SANOFI - SYNTHELABO

Abstract

The present invention relates to delayed release coated cores comprising an active substance in their core and a polymer coating comprising at least one or more ammonio methacrylate copolymer, characterised in that the core comprises at least a surfactant , to monolithic or multiparticulate pharmaceutical dosage forms comprising such delayed release coated cores and to their method of manufacture

FIGURE 1

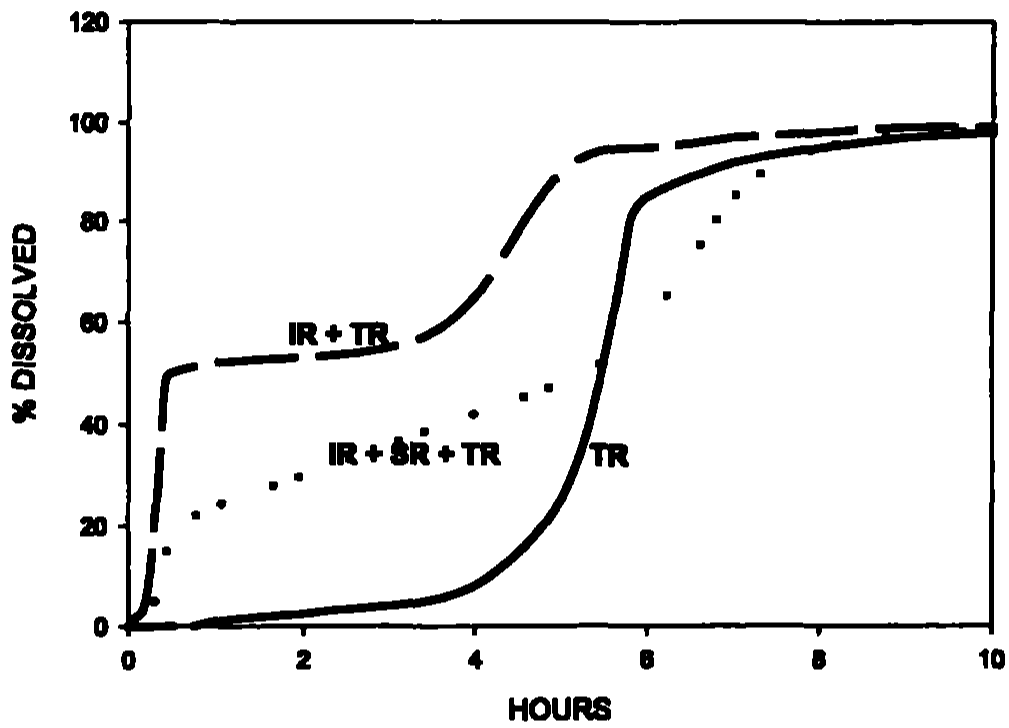
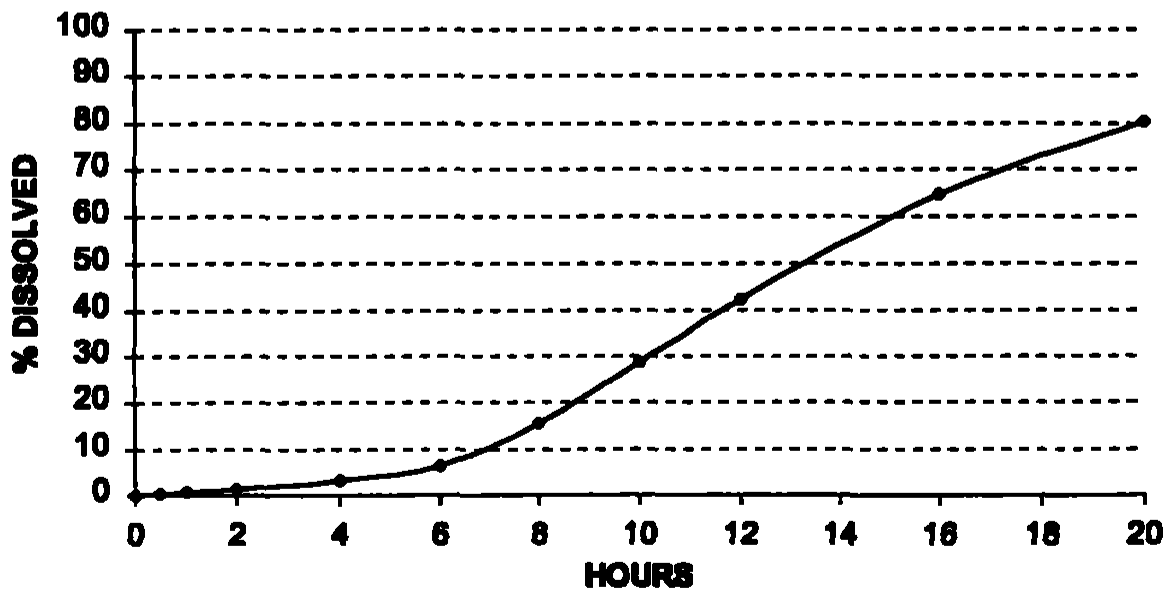


FIGURE 2



94

FIGURE 5

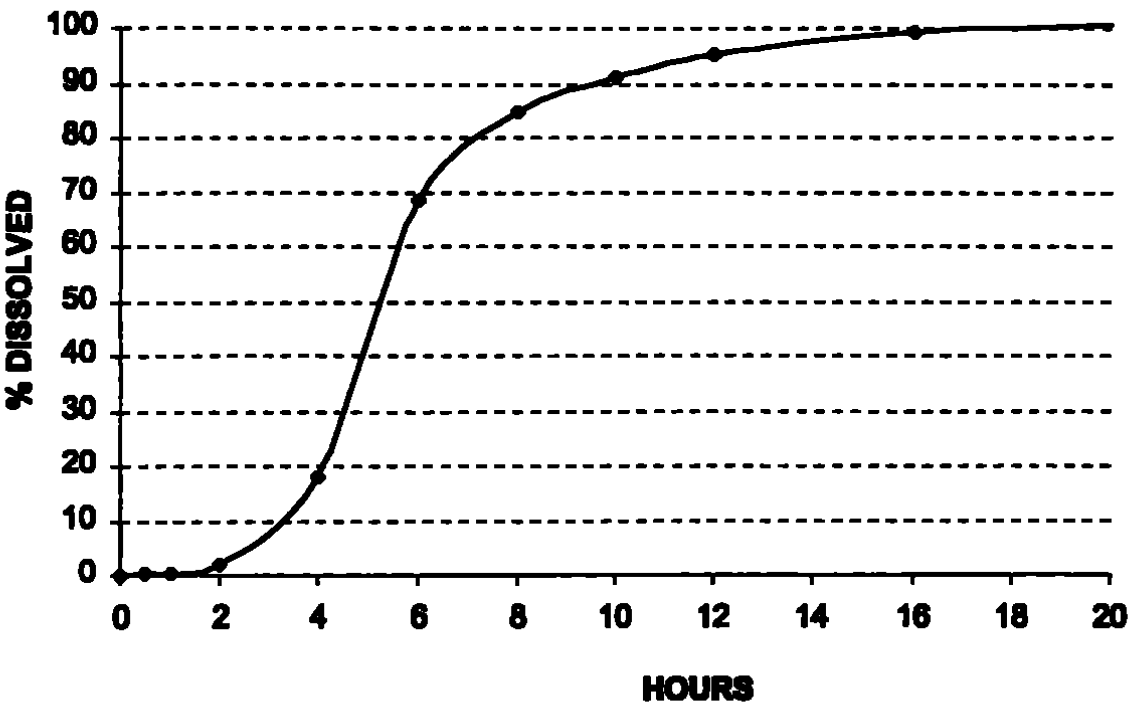


FIGURE 6

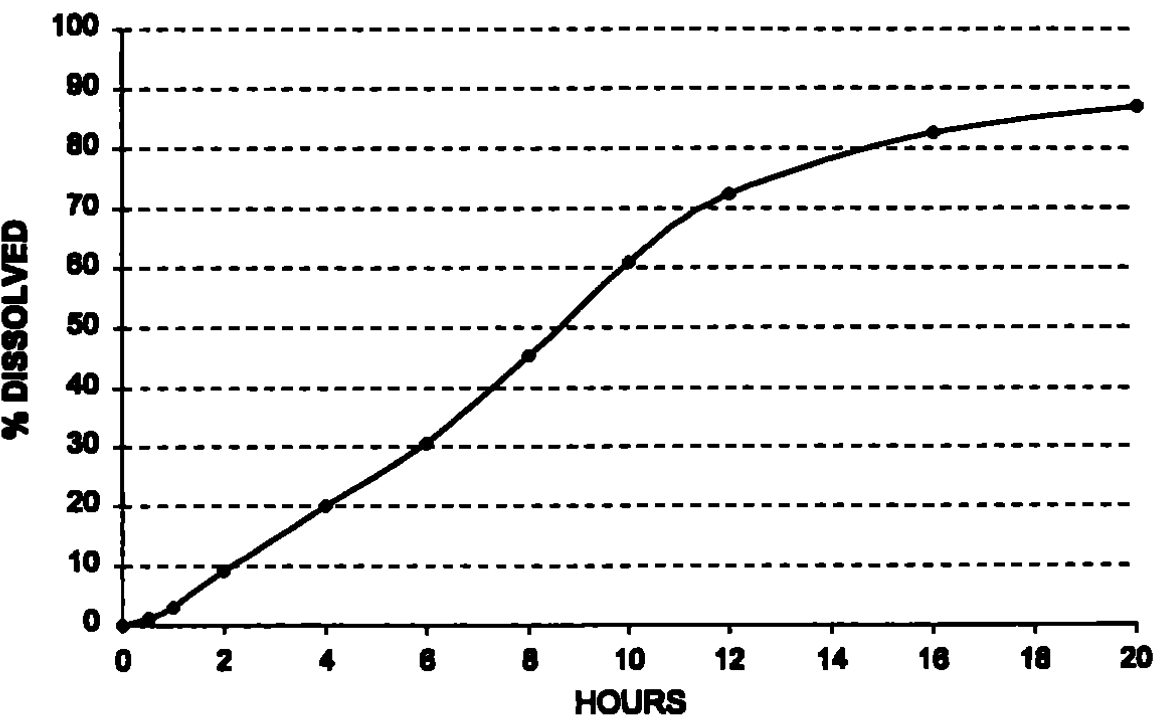


FIGURE 3

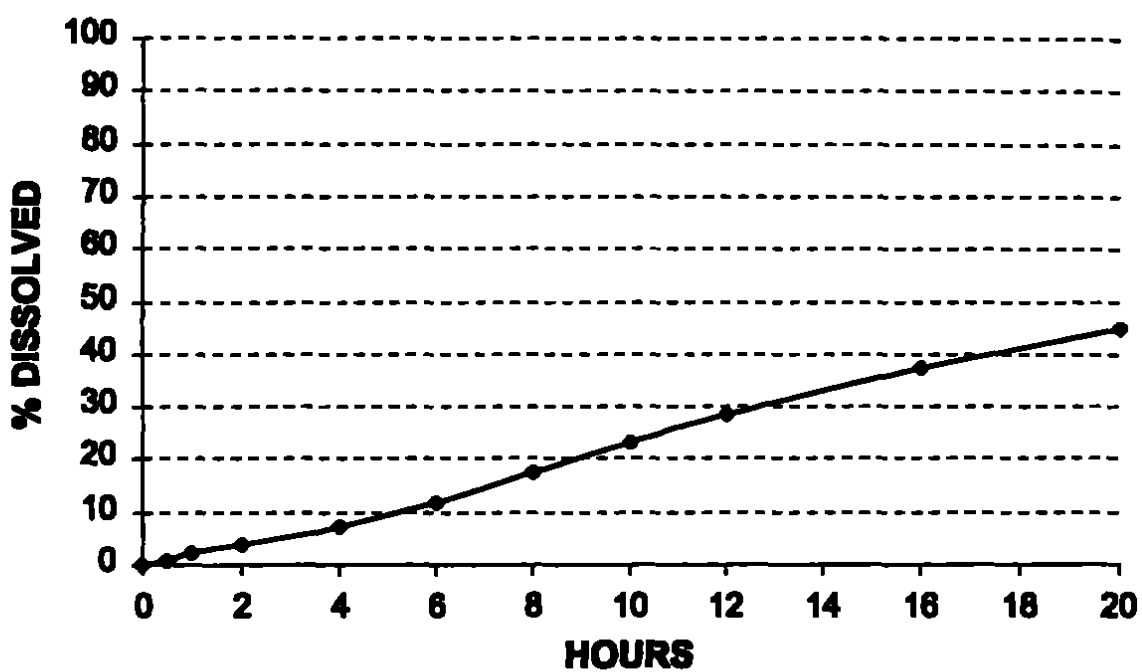
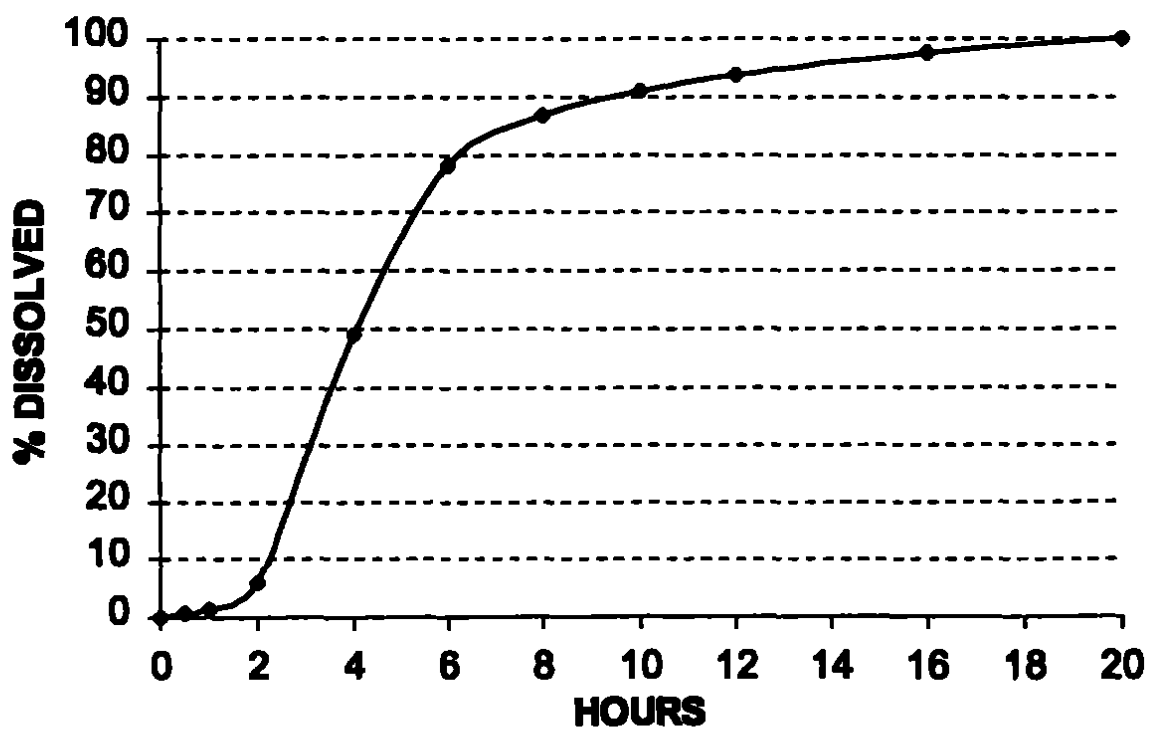


FIGURE 4



95

TRADUCCION OFICIAL N 200

**LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN
INGLES Y ESPAÑOL TRASPASO INVENCION DENOMINADA FORMAS DE
DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LIBERACION CONTROLADA QUE
PRODUZCA AL MENOS UN PULSO REGULADO A SANOFI-SYNTHELABO**

TRASPASO

Firmado **ANDRE Frédéric**
Firmado **LEWIS Gareth**
Firmado **MIGNONNEAU Jérôme**
Firmado **RIBARDIERE Angès**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, REPUBLICA FRANCESA

Número **055276**
Fecha **(ilegible)**

Sello **Visto para certificación de la firma de los señores André, Lewis,
Mignonneau y Ribardiére que aparece en el presente documento**

París, junio 29, 2000

Firmado **(firma ilegible)**

Sello **EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES hace constar que
la presente certificación de firma ha sido efectuada de conformidad
con la ley francesa
Por el Ministro y por delegación**

Firmado **(firma ilegible)**

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores


RAFA SALASANCA J. ABELLÓ
TRADUCTORA OFI
DES MINISTÉRIE 210

Sello Tribunal de Apelación, Alain KOENIG, Notario de París

CONSULADO DE COLOMBIA

No 2578

CERTIFICA la firma y funciones de **Martine BOCQUET**, como Delegado del Ministerio de Relaciones Exteriores de París

Fecha Julio 4, 2000

Firmado **ANDRES GAFARO BARRERA**
Vicecónsul

Hay sello del Consulado General de Colombia en París

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Andrés Gafaro**, bajo el número **298662**, el día 18 de julio, 2000

Firmado (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D C


MARIA SALAZAR J. A. J. A.
TRADUCTORA OFICIAL
DES MINIST. 3208

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Rafael

502843

CUA FIRMA APARECE EN EL
COMPLEMENTO DESEMPEÑA
FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL 26 P 130

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA C.

ASSIGNMENT

The undersigned

- 1) ANDRE Frédéric
- 2) LEWIS Gareth
- 3) MIGNONNEAU Jérôme
- 4) RIBARDIERE Angès

Domiciled in

- 1) 14 Bis du Clos de Massy - FR-92160 ANTONY
- 2) 39, rue de Paris - FR-91410 DOURDAN
- 3) 1, rue Jeanne de Laval
FR - 49350 SAINT-CLEMENT-DES LEVEES
- 4) 8, rue de Louvain - FR- 92400 COURBEVOIE

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of
Pharmaceutical dosage forms for controlled Release producing at least a timed pulse

State as well that they assign without reservation or limitation, in favor of
SANOFI-SYNTHELABO

A corporation organized and existing under the laws of
France

Domiciled in

174, Avenue de France
75013 Paris
France

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

ANDRE Frédéric

LEWIS Gareth

MIGNONNEAU Jérôme

RIBARDIERE Angès

TRAPASO

Abajo firmado

- 1) Andre Frédéric
- 2) Lewis Gareth
- 3) Mignonneau Jérôme
- 4) Ribardiere Angès

Domiciliado en

- 1) 14 Bis du Clos de Massy -FR-92160 ANTONY
- 2) 39, rue de Paris -FR-91410 Dourdan
- 3) 1, rue Jeanne de Laval
FR-49350 Saint-Clement-Des-Levees
- 4) 8, rue de Louvain -FR-92400 Courbevoie

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LIBERACION CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO CIGLICO.

Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad
SANOFI-SYNTHELABO

Organizada y existente de conformidad con las leyes de
FRANCIA

Domiciliada en

174, Avenue de France
75013 Paris
Francia

Todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

Vo pour certification

matérielle de la signature

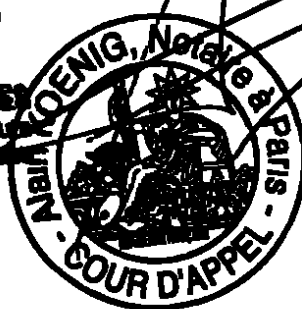
de M. ANDRE

LEWIS

MIGNONNEAU et M. RIBARDIERE

apposés ci

PARIS, le 29 juin 2000



CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de On this day of
e 19 compareci personalmente ante mi 19 personally appeared before me a Notary Public
Notario Público

quien doy de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante

el documento que precede declarando ante mí que otorgó
a el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

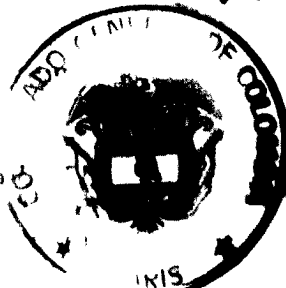
29 JUL 2000
MINISTERIO DE JUSTICIA
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
LAS FUNCIONES INDIAGRAM

CONSULADO DE COLOMBIA
04 JUL 2000 N° 2578

El suscrito Consul de Colombia MARTINE BOCQUET
que es conocido y conocido a mí por ser la persona
quien autoriza el documento, ejerce legalmente
en la described in and who executed the foregoing document
y duly acknowledged to me that
acostumbró a ejecutar el mismo para los fines y propósitos
expressed therein

El Consulado de Colombia
therein expressed responsibility signed by

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US\$ 2.2



ANDRÉS GAFARO BARRERA
Vice Consul

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de On this day of
de 19 , compareci personalmente ante mi 19 personally appeared before me a Notary Public
Notario Público,

a quien doy fe de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede declarando ante mí que otorgó
a el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan

to me known, and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed