Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-48056

54. **TITULO** "FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LIBERACION CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO CICLICO"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 9/22
9/50 // 9/16 // 9/54 // 9/52
31/55 // 31/47 //

71. **SOLICITANTE** SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 27 JUN. 2000

202038

97

(FORMA P 10)

SS

EP 1064 938

WO 01 00182

X: WO 97 23219 page 5, l. 31-36; claims 1, 6, 14, 15

Y: WO 95 03052 page 7 l. 26 - page 8 l. 27; page 8 l. 27 - page 9 l. 22

X: EP 0 386 967 col. 3, l. 5-27; col. 4, l. 11-13; claims 1-3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 48056

DATOS DEL SOLICITANTE

71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **SANOFI-SYNTHELABO** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Francia

Departamento o Estado:

Dirección: 174, Avenue de France, 75013 Paris, Francia

Ciudad: Paris Teléfono 33 1 41241242

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

72) Nombre del Inventor(es): Frédéric Andre, Gareth Lewis, Jérôme Mignonneau y Agnès Ribardiere

Identificación:

Dirección: 14 bis, rue du Clos de Massy; FR-92160 Antony; 39, rue de Paris; FR-91410 Dourdan; 1, rue Jeanne de Laval; FR-49350 Saint Clément des Levées y 8, rue de Louvain; FR-92400 Courbevoie

Ciudad: Antony, Dourdan, Saint Clément y Courbevoie Teléfono 33 1 41241242

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

54) Título de la Invención: **"FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LIBERACION CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO CICLICO"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** [ ] **UNIONISTA** [X]

(33) País EPO (32) Fecha 28-06-99 (31)No. Solicitud 99401606.1

Para Publicar a los [ ] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 9/22

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 19.670	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (Solicitud No. 99401606.1), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el **"Trato de la nación más favorecida"** para los países Miembros del mismo.

d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presento la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LIBERACION CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO CICLICO

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.

Diltiazem
"Fermion 04"

1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, 3-(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-, monoclorhidrato, (+)cis

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 úlcera perforada, 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 levadopa 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 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-amono (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-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas tales como la cocamidopropilbetaína; 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 esferoidización, recubrimiento gradual de una esfera 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. En una forma de realización ventajosa de la invención, el núcleo se separa del recubrimiento externo mediante una capa de polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y polivinilpirrolidona.

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 utilizase 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. El núcleo puede también estar separado del recubrimiento externo por una capa de polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y polivinilpirrolidona.

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 cetilpiridinio	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

[2]Pharmacoat 603® comercializado por Shin-Etsu

Finalmente, 1000 g de las perlas arriba descriptas 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

descripto 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 con 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 descriptas 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 descripto 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
hidroxipropilmetilcelulosa [1]	4,0 %	53,0 g
cloruro de cetilpiridinio	3,0 %	39,0 g
trietilcitrato	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
trietilcitrato	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 descripto 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 cocamidopropilbetaína como tensioactivo zwitteriónico

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

ácido succínico	5,63 %	78,0 g
hidroxipropilmetilcelulosa [1]	3,82 %	53,0 g
cocamidopropilbetaína [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] Amonyl® 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
trietilcitrato	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 descripto 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 alfuzosina de acuerdo con el ejemplo 1 y finalmente se recubrieron con polímero usando los mismos métodos y composición descriptos 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-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y

lecitinas.

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

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 se trata de 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. Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el núcleo se encuentra separado del recubrimiento polimérico mediante una capa de polímero soluble en agua.

12. Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho polímero soluble se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y polivinilpirrolidona.

13. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos o una cápsula.

15. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo

con la reivindicación 13 o 14, caracterizada porque los núcleos recubiertos con tiempos de liberación diferidos diferentes se combinan entre sí para dar un perfil de liberación "escalonado".

16. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, caracterizada porque el o los núcleos de liberación recubiertos se encuentran combinados con otra u otras entidades galénicas, de liberación inmediata o sostenida.

17. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, 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.

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

19. Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 16, 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.

20. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 16, 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.

21. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada porque comprende uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación

diferida de acuerdo con la reivindicación 9.

22. Comprimidos con múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizados porque el comprimido está recubierto con un recubrimiento soluble o desintegrable de liberación inmediata.

FIGURA 1

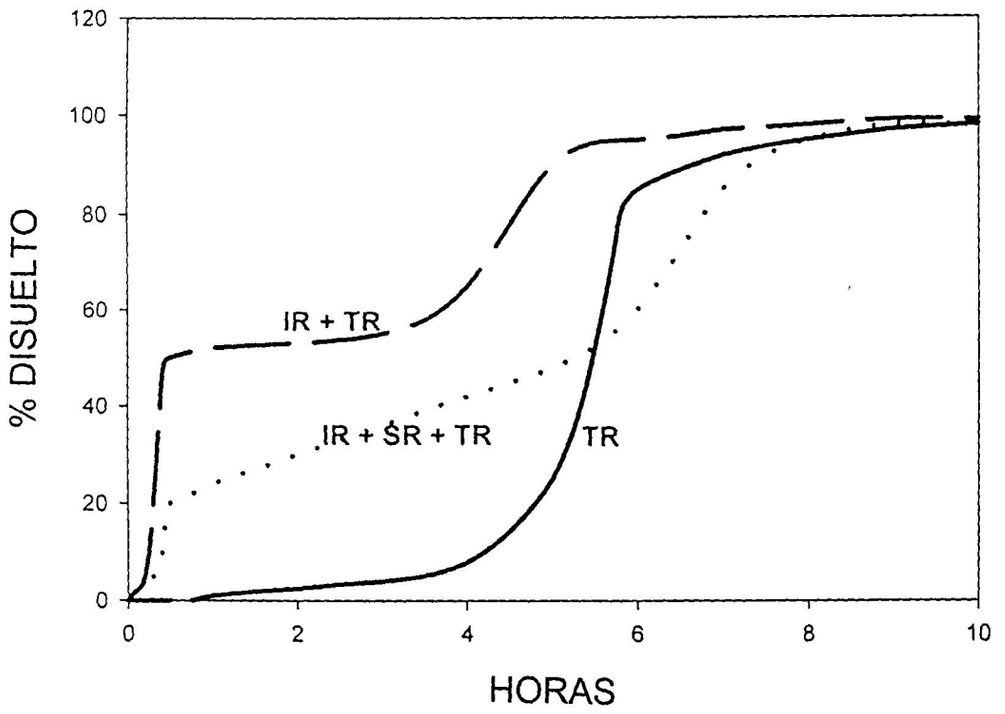


FIGURA 2

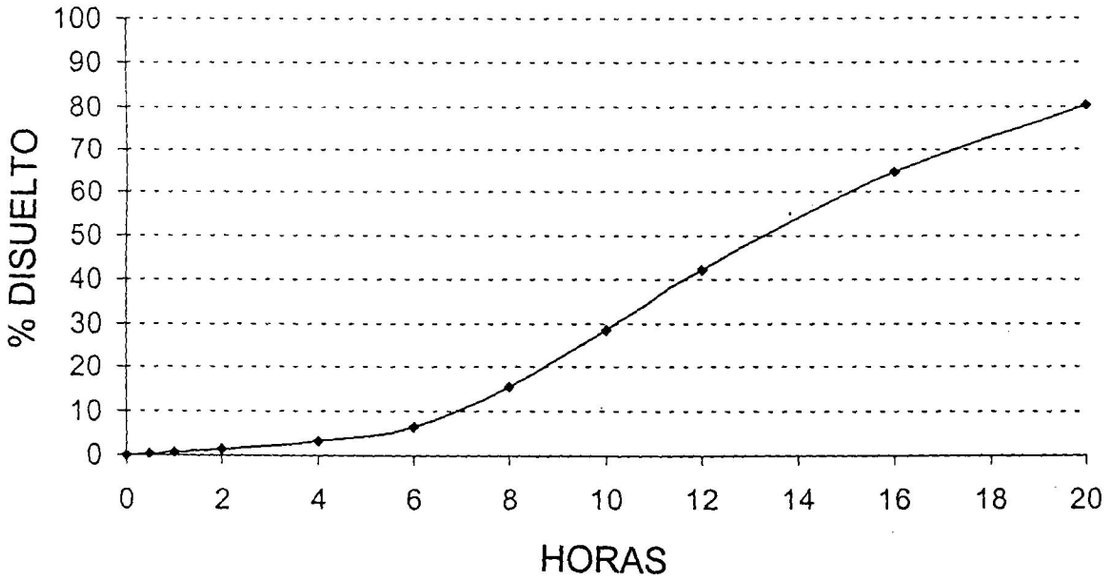


FIGURA 3

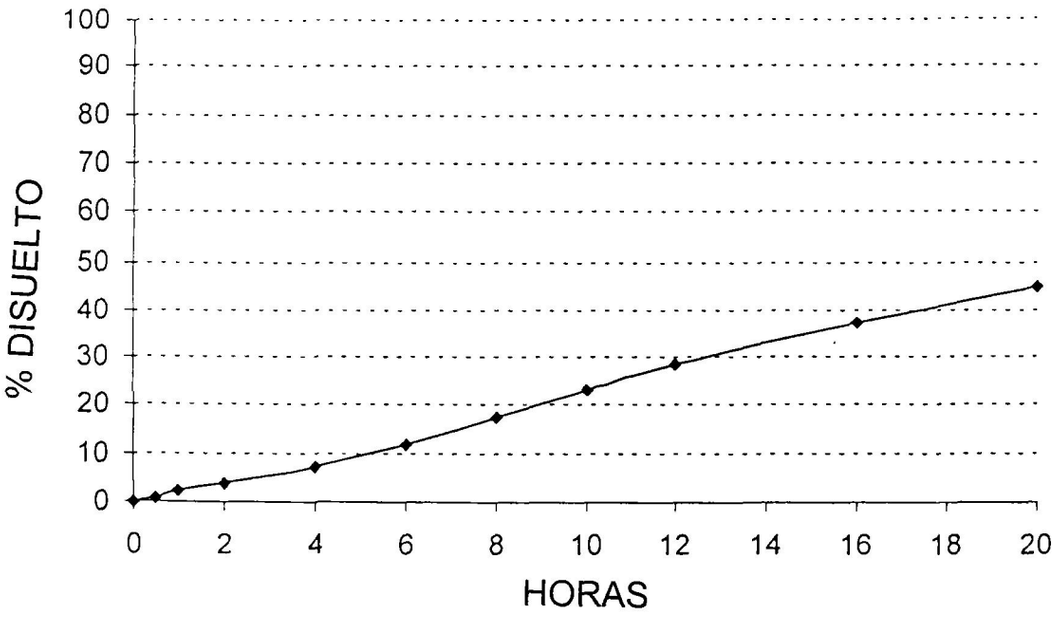


FIGURA 4

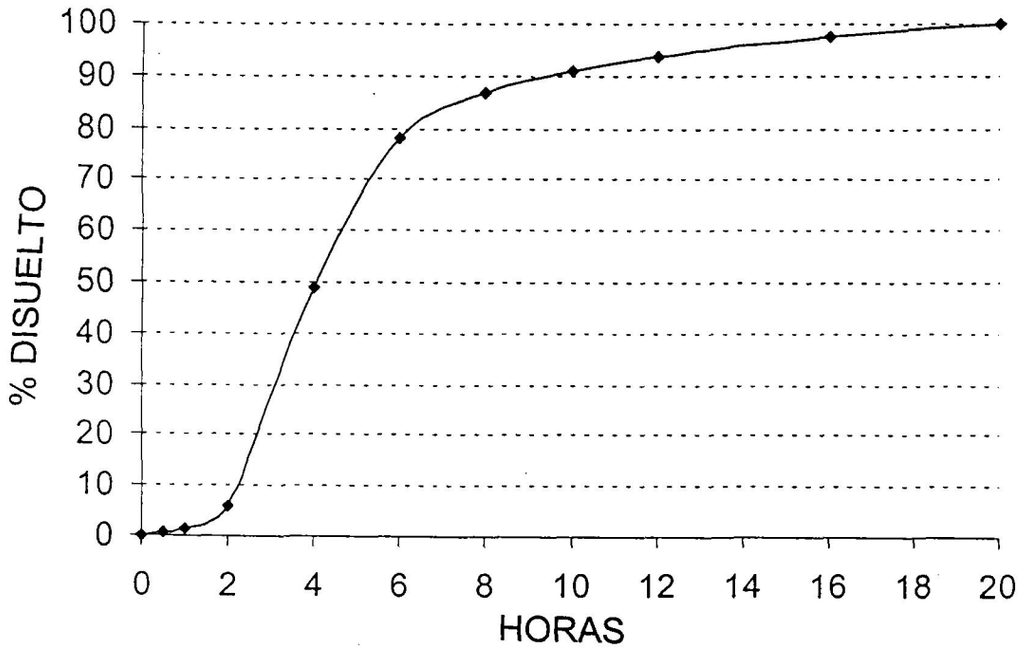


FIGURA 5

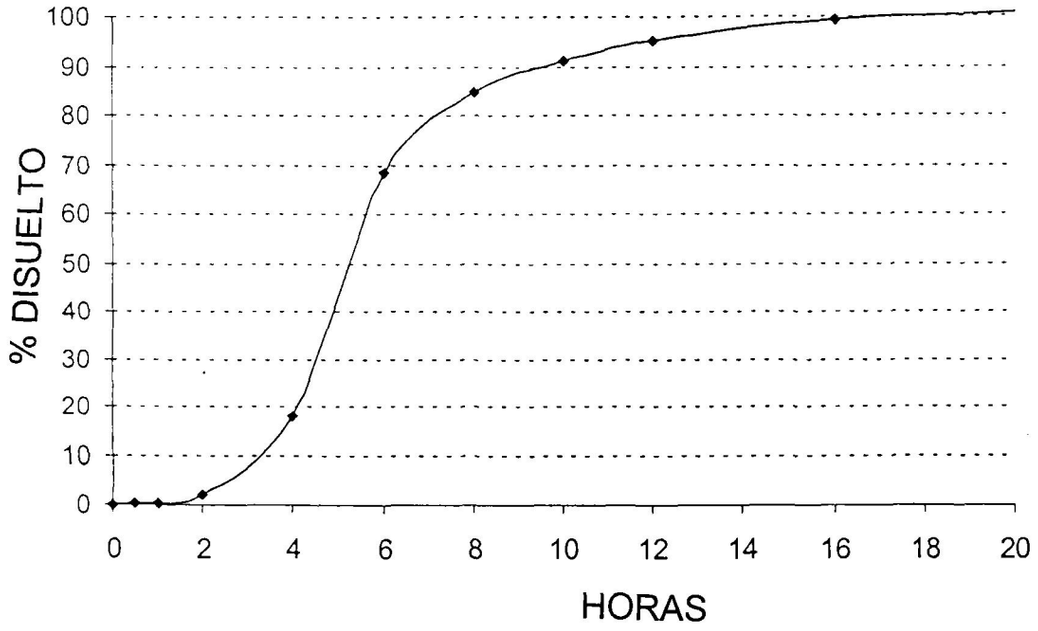
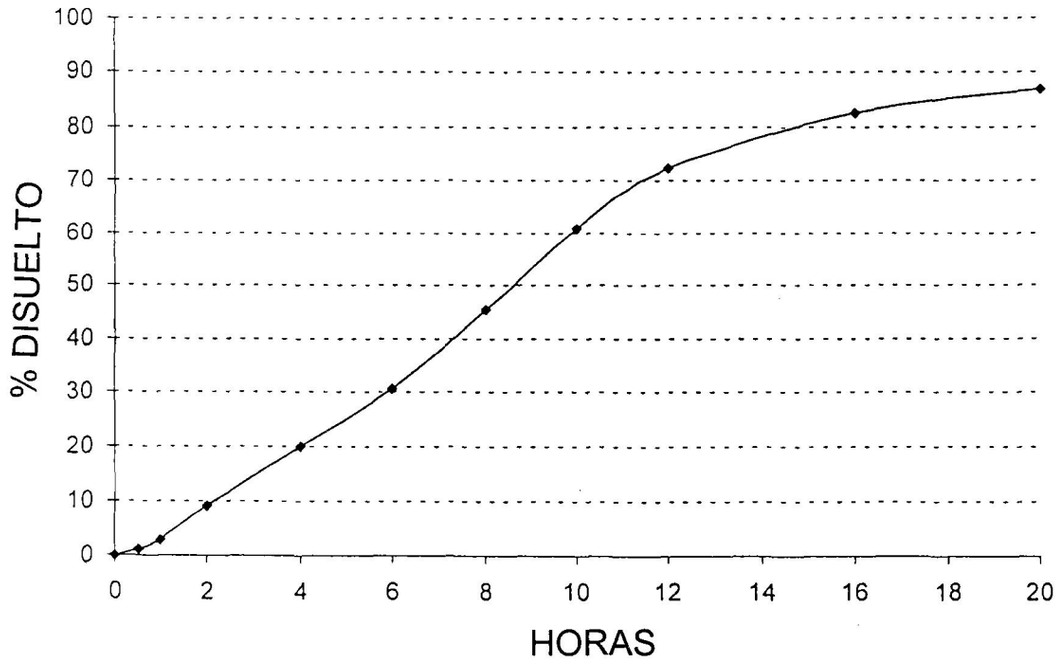


FIGURA 6



Nota:

Se retira folio 41 correspondiente
al extracto para publicación
202040

44 A

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADV

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante (1) [✓]
- Nombre e identificación del Inventor (1) [✓]
- Título o nombre de la Invención (1) [✓]
- Descripción (6) [✓]
- Reivindicaciones (32) [✓]
- Resumen (5) [✓]
- Comprobante de Pago (2) [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

4C43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-48056

Fecha: 29 de Junio del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo

Nº 332 obra el poder Nº 19670 conferido por SANOFI-

SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris, Francia

al doctor Jose LLoreda Camacho y/o Alfonso Lloreda

Camacho y/o Jose Antonio LLoreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Si

Revisado

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-43056
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 29 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio 47

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1240
EXPEDIENTE 00 018.056
IPC A61K 9/22

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [X] NO [ ] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [ ] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., EXAMINADOR TECNICO

Agosto 8 de 2000 202007

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-48056

AUTO 2244

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 AGO. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 17 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

46
#9

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S

Re: P1.-**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

úlcera perforada, 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 levadopa 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

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-amono (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-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas tales como la cocamidopropilbetaína; 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

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 utilizase 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 cetilpiridinio	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

[2]Pharmacoat 603® comercializado por Shin-Etsu

Finalmente, 1000 g de las perlas arriba descriptas 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

descripto 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 descriptas 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 descripto 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
hidroxipropilmetilcelulosa [1]	4,0 %	53,0 g
cloruro de cetilpiridinio	3,0 %	39,0 g
trietilcitrato	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
trietilcitrato	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 descripto 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 cocamidopropilbetaína 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
cocamidopropilbetaína [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] Amonyl® 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
trietilcitrato	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 descripto 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 alfuzosina de acuerdo con el ejemplo 1 y finalmente se recubrieron con polímero usando los mismos métodos y composición descriptos 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-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas, N-alquilglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas.

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

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.

POST PUBLICATION

Europäisches Patentamt	European Patent Office	Office européen des brevets

Bescheinigung | Certificate | Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung 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.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 26/05/00
LA HAYE, LE

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

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

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99401606.1
Demande n°:

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

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Sanofi-Synthélabo
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

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/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

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

The present invention relates to controlled release dosage 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 administrated 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, 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, 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, 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 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 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, 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, 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 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.

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 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.

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, or for compensating the differences in the rate and extent of absorption in different portions of the gastro-intestinal 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.

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.

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.

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 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.

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".

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 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.
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 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 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.

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

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), dimethyl-didodecyl-ammonium bromide (DDAB(12)), benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride or cetrimide.
Other salts of the above cationic surfactants may equally be employed.

Preferred examples of cationic surfactants are benzalkonium chloride and cetylpyridinium chloride.

Examples of zwitterionic surfactants are the 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 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, hypnotics and sedatives, psychic energizers, tranquilizers, anticonvulsants, muscle relaxants, antiparkinson agents, analgesics, anti-inflammatories, 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.

Exemples 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, nisoldipine, nicardipine, felodipine, molsidamine, indomethacin, sulindac, indoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, tiaprofenic acid, naproxen, mizolastin, terbutaline, salbutamol, betamethasone, prednisone, methylprednisone, dexamethasone, 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.

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 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, 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.

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.

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 :

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 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.

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.
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.

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 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 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 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 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.
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 emcompassed in the invention are 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 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.

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

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.
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.

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 substance, dosage forms can for example be formulated in order to obtain the complementary treatment described hereinabove.

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.

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.

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 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 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 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 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 cellulose, lactose, mannitol, starch and one or more disintegrants, for example crospovidone, sodium starch glycolate and croscarmellose. Other excipients may also be included, lubricants, for example magnesium stearate, glyceryl stearate, and glyceryl behenate, binders, for example hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and povidone, glidants, for example talc and colloidal silicon dioxide.

(3) Capsule comprising one or more immediate release 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.

(4) Multicoated tablets

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

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).

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

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.

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

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

comparative example 3.

The examples which follow illustrate the invention without limiting it:

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

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

alfuzosin hydrochloride	5.0 %	87.5 g
Polyvinyl alcohol[1]	5.0 %	87.5 g
purified water	90.0 %	1575 g

[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:

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
isopropanol	42.5 %	425.0 g

[2]Pharmacoat 603® commercialised by Shin-Etsu

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

ammonio methacrylate copolymer Type B [3]	5.1 %	119.0 g
ammonio methacrylate copolymer Type A [4]	0.3 %	7.0 g
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

[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 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.

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

1100 g of the alfuzosin-coated beads, prepared as described 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
purified water	42.1 %	277.9 g
isopropanol	42.1 %	277.9 g

[1] Pharmacoat 603® commercialised by Shin-Etsu

Finally 1000 g of beads above described were coated using a polymer solution as described in example 1
The dissolution profil 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

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

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

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

[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:

alfuzosin hydrochloride	8.3 %	78 g
povidone K30 [2]	8.3 %	78 g
ethanol	83.4 %	784 g

[2] Kollidon® commercialized by BASF

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

ammonio methacrylate copolymer Type B [3]	11.40 %	83.4 g

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

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.

Example 3 : Coated pellets :
Delayed release pellets containing alfuzosin hydrochloride, succinic acid and cocamidopropylbetain as a zwitterionic surfactant

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

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
[2] Amonyl® 380LC commercialised by Seppic

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

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

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

[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. 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 suspension with the following composition

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 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 ore 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 acid, naproxen, mizolastin, terbutaline, salbutamol, betamethasone, prednisone, methylprednisone, dexamethasone, 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.

8. A delayed release coated core according to anyone of claim 1 to 7, characterised in that it is a particle, 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.

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

11. A pharmaceutical dosage form comprising at least a 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 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" 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) 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 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 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.

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

(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 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 the delayed release particles in the rapidly desintegreting 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, 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

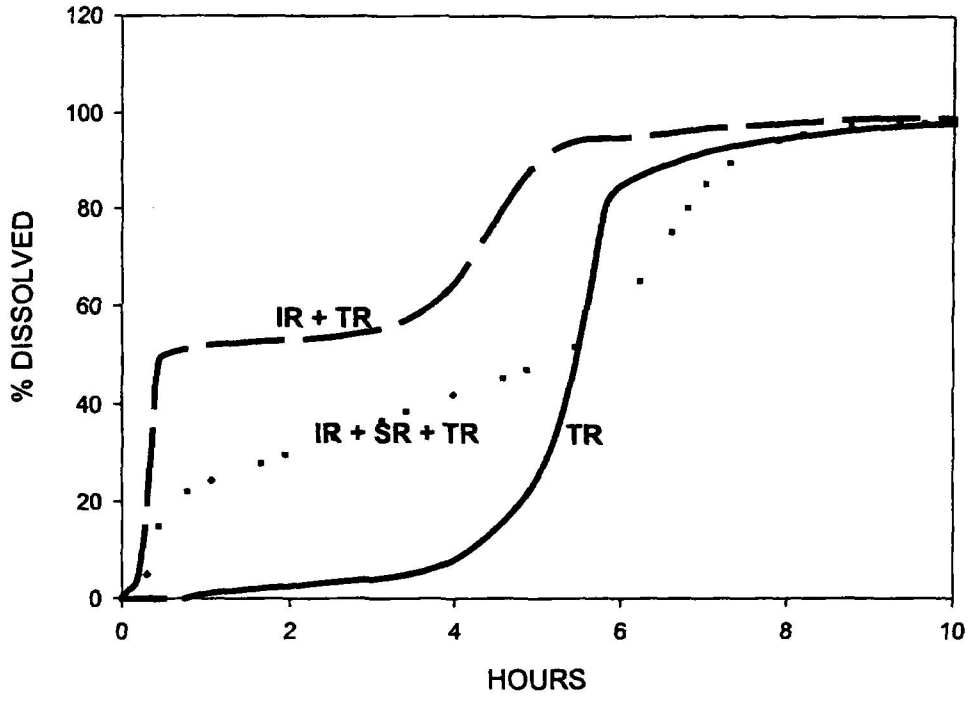


FIGURE 2

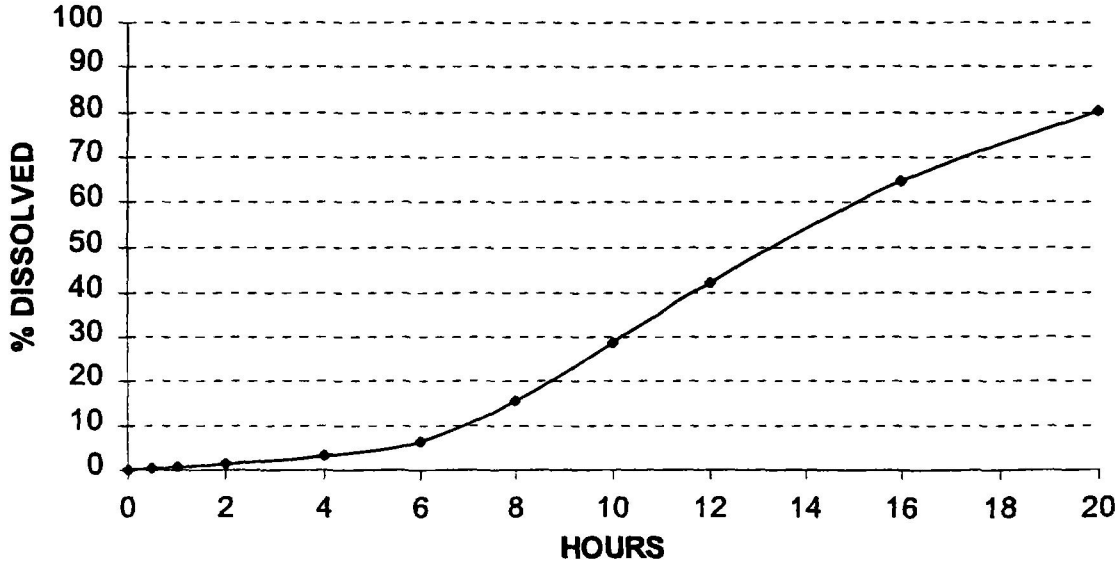


FIGURE 3

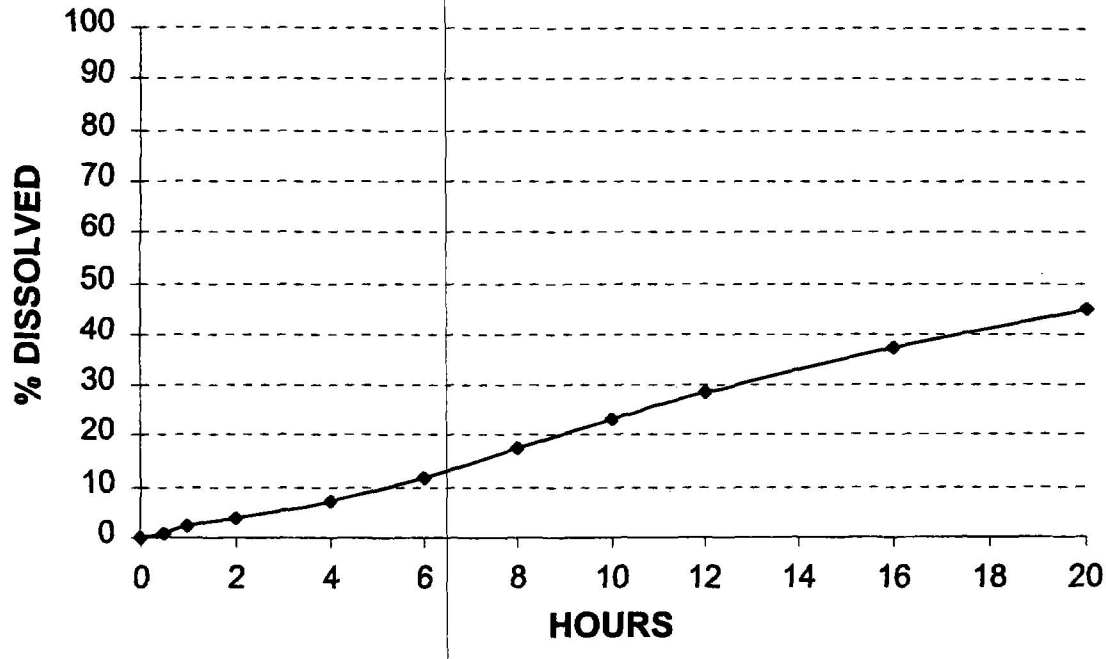


FIGURE 4

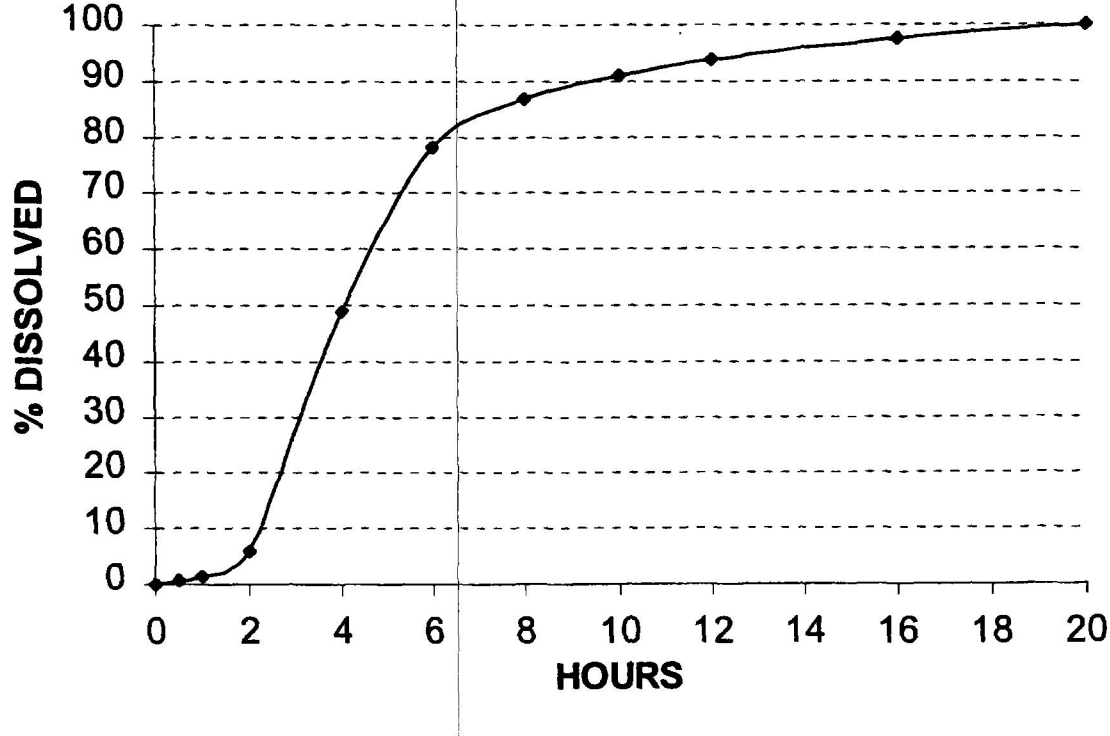


FIGURE 5

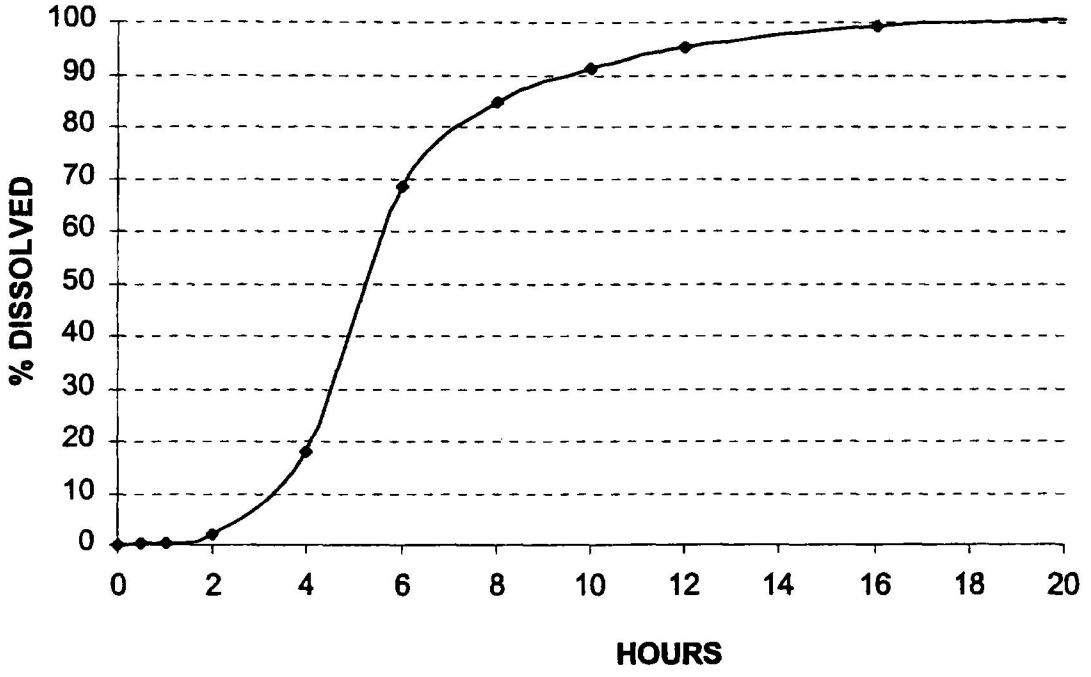
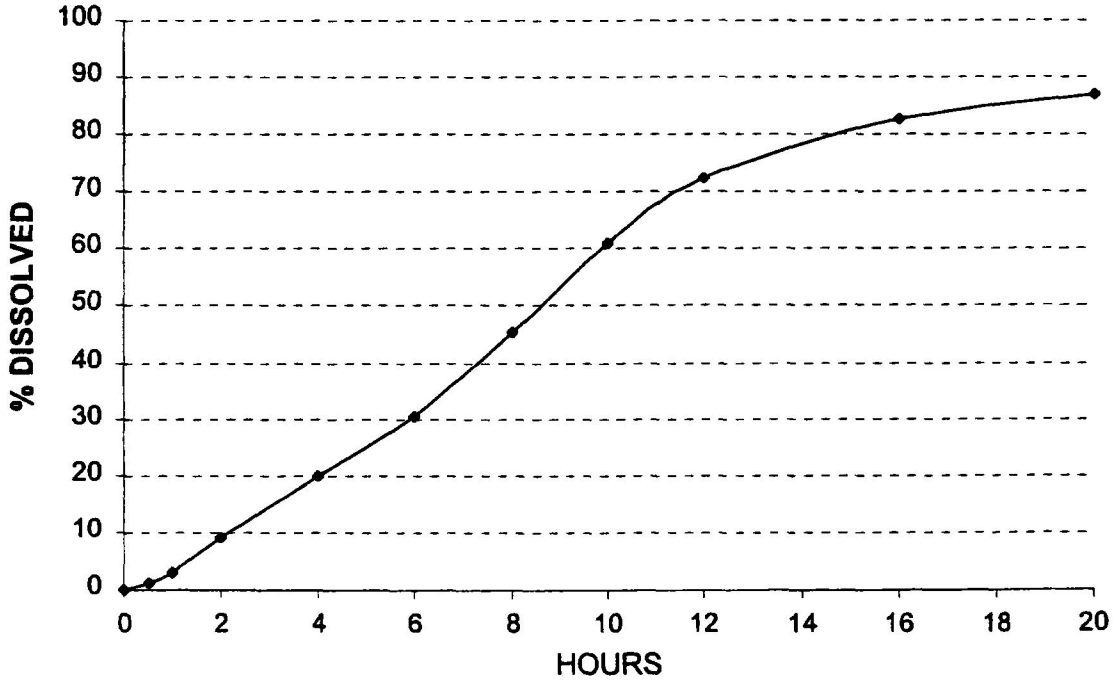


FIGURE 6



TRADUCCION OFICIAL No. 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 Jerôme**
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 Ribardière 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

[illegible]
[illegible]
[illegible]

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

507643

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL 26

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

SAN

92

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 Agnès

TRAPASO

Abajo firmado
1) Andre Frédéric
2) Lewis Gareth
3) Mignonneau Jérome
4) Ribardiere Anges

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 CICLICO.

Declar asimismoo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad

SANOFI-SYNTHELABO

Organizada y existente de confomidad con las leyes de
FRANCIA

Domiciliada en
174, Avenue de France
75013 Paris
Francia

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

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. ANDRE
Mr. LEWIS
Mr. MIGNONNEAU et Mr. RIBARDIÈRE
apposée ci . CONTRE.
PARIS, le 29 juin 2000

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Certifie que la présente certification de signature
a été effectuee conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

Alain LOENIG, Notaire à Paris
COUR D'APPEL

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de

de 19 , compareci personalmente ante mi,

Notario Público,

quien doy de conocer y me consta que

la persona descrita y firmante

el documento que precede, declarando ante mí que otor-

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se

expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of

19 personally appeared before me, a Notary Public,

04 JUIL. 2000 N° 2578

Martine BOCQUET

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.

ANDRÉS GAFARO BARRERA
Vice-Cónsul

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de

de 19 , compareci personalmente ante mí,

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que

la persona descrita y firmante

del documento que precede, declarando ante mí que otor-

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se

expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of

19 personally appeared before me, a Notary Public,

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.