

61



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-3952

54. TITULO

MICROCAPSULAS PARA LA LIBERACION RETARDADA Y CONTROLADA

DEL PERINDOPRIL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/40 ; 31/401 ; A61P9/12

71. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

Courbevoie Cedex, Francia

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

19/01/2005

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 85003952 00000000

Folios: 82 cación

Fecha (AND): 2005-01-19 16:48:02

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

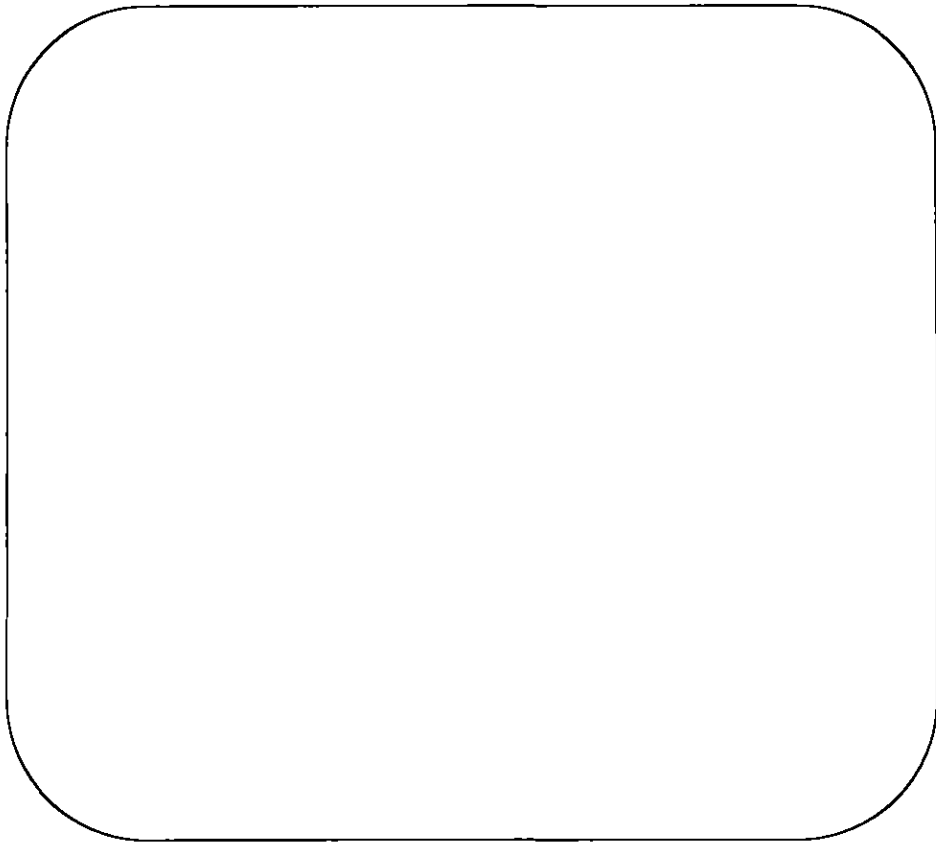
**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 12, Place de La Défense, F-92415 Courbevoie Cedex, Francia Domicilio: Courbevoie Cedex, Francia
	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 217 92 11 E-mail: <u>clientes@camyo.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.
	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1- Bruno HUET DE BAROCHEZ ✓ 38, rue des Grands Champs, F-45140 Ingre, Francia. 3- Valérie LEGRAND ✓ 25, rue d'Yermes, Batiment C., F-91230 Montgeron, Francia. 5- Rémi MEYRUEIX ✓ 42, rue Hector-Berlioz, Le Bois Saint Rambert, F-69009 Lyon, Francia.
	2- Patrick WUTRICH ✓ 15, rue Marcellin Berthelot, F-45000 Orleans, Francia. 4- Catherine CASTAN ✓ Le Verger du Gontey, 55, chemin du May, F-69530 Orlienas, Francia.
5 PCT (86)	
Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2003/001931</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/000286 A1</u>	
Fecha: <u>24 de junio de 2003</u> Fecha: <u>31 de diciembre de 2003</u>	

6	Título (54) <u>MICROCAPSULAS PARA LA LIBERACIÓN RETARDADA Y CONTROLADA DEL PERINDOPRIL</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/50</u> <u>A61K31/40; 31/401; A61P9/12</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>24 de junio de 2002</u>
			(31) Número de Solicitud <u>02/07778</u>
9	Comprobante de pago No. <u>05 – 114</u> Fecha: <u>3 de enero de 2005</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$443.000		
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☒	Poderes, si fuere el caso.		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☒	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☐	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☐	Otros		

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.828

JGG / Id-7

266

**CAVELIER
ABOGADOS**

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 -
COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (a)/I (we), the undersigned

LES LABORATOIRES SERVIER

domiciliado (s) en/of 12, Place de La Défense

92415 COURBEVOIE CEDEX (FRANCE)

14526
0137

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1° del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos

© CAVELIER ABOGADOS
WPPQDEDI-LSI (MUNTJÂN°12AJ.2S USA)

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, I (we) confer Power-of-Attorney in favor of the above named attorneys, to obtain the protection of my (our) industrial property against the unfair competition, for which I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before the authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, and the Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licences of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits

relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this September 20, 2004

en/in Caribereale

por/by Odile OSTERMANN

Firma Proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Signature

Signature
Vu pour la certification manuelle de la signature de Mme OSTERMANN

ARRESTE
(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française

Le présent acte publié

2. a été signé par : *la cour des Appel*

3. agissant en qualité de : *le juge*

4. est revêtu du sceau de : *le juge*

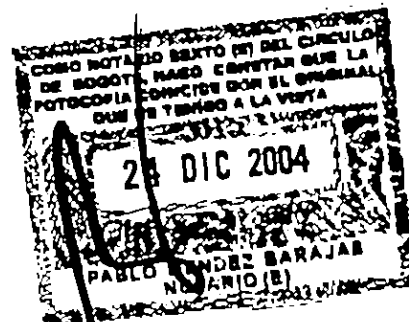
5. **VERSAILLES** Attesté **21 SEP. 2004**

7. Par le *Président* de la Cour d'Appel

8. Sous le *8619/2004*

9. Sceau

10. Signature



6

Colombie

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ ante mi, Notario Público o Funcionario Autorizado
de _____
compareció(eron) personalmente _____
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____
to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

Notario Público o Funcionario - Autorizado —Notary Public or Attesting Official

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy _____ de _____ de 200 _____
Compareció(eron) ante mi _____
Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada _____

Certifico :

1. Que he visto los siguientes documentos : *

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que _____

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes de _____

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía (es) _____

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad _____

Estado _____

Hoy _____ de 200 _____

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

Notario Público o Funcionario Autorizado -Notary Public or Attesting Official

• Los documentos deben identificarse con fecha y
origen

O CAVELJER ABOGADOS
WPPODEOI-1a1 CMMUTÂN12W1 z6 USA)

On this 20 day of September 2004,
appeared before me Odile OSTERMANN

who(m) know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named LES
LABORATOIRES SERVIER

Certify:

1. That I have seen the following documents: * - Certificate of
incorporation, dated 18.08.04 (Nanterre, France)

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That LES LABORATOIRES SERVIER

is a Corporation/Company legally constituted and in existence in
accordance with the laws of FRANCE

2.2. That the domicile of said
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE CEDEX

2.3. That the purpose or purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporate purposes set
forth in the charter of the mentioned Corporation/Company

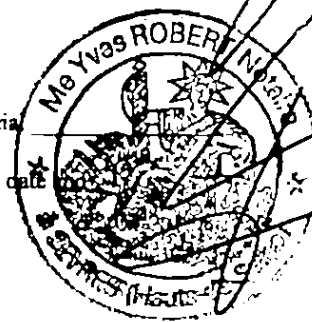
2.4. That Mr.(Messrs.) Odile OSTERMANN

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City: SEVRES

State: FRANCE

This 20 day of September 2004



APOSTILLE

(convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française

Colombie

Le présent acte public

2. a été signé par :

M. de Yves Rosset

3. agissant en qualité de :

Notaire

4. est revêtu du sceau de :

Le Procureur

Attesté

5. **VERSAILLES** le

21 SEP. 2004

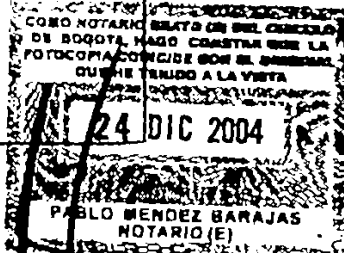
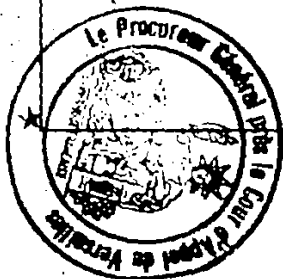
7. Par le Procureur Général de la Cour d'Appel

8. Sous le N°

188 20/04

9. Sceau

10. Signature



7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 338/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 27 DE OCTUBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y español por **LES LABORATOIRES SERVIER** domiciliados en 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCIA y otorgado a los Doctores Emilio Ferrero TPA 31929, Gonzalo Perdomo TPA 831, Luz Clemencia de Paez TPA 23555 y Germán Cavellier TPA 832, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No. 72-35.

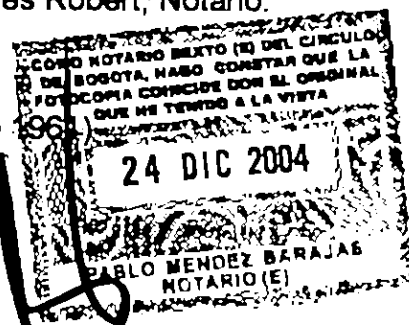
Dado en Courbevoie, el 20 de septiembre de 2004. Firma ilegible de la Señora Odile Ostermann, Apoderada de "LES LABORATOIRES SERVIER".

Legalización de la firma de Odile Ostermann por el Señor Yves Robert, Notario.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
- El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor Yves Robert
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Notaria



CERTIFICADO

5. - En Versailles
6. - El 21 de septiembre de 2004
7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.

Traducción Oficial No. 338/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministerial No. 2680/91

8. - Bajo el número 18819/2004
9. - Sello: El Procurador General del Tribunal Superior de Versailles – República Francesa.
10. - Firma ilegible.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDADES) - Legalización, por parte del Notario Yves Robert, de la firma de Odile Ostermann quien desempeña el cargo de Apoderada de la compañía **LES LABORATOIRES SERVIER**, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en **12, Place de la Défense, 92415 Courbevoie Cedex**. Además, dicho Notario certifica que el signatario tiene facultad para otorgar el presente documento. Los hechos anteriores le constan por haber tenido a la vista el siguiente documento "Certificado de matrícula en el Registro del Comercio y Sociedades de Nanterre, Francia" y de todo ello da fe.

Dado en Sèvres, el 20 de septiembre de 2004. Firma ilegible Yves Robert.

Sello: Yves Robert – Notario en Sèvres (Hauts-de-Seine) – República Francesa

APOSTILLA

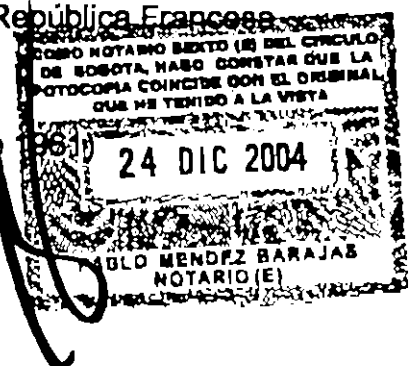
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Colombia

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Yves Robert
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Notaria



Indicación Oficial No. 338/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Reg. Min. Justicia No. 2680/91

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DEC 24 12:04

REFERENCIALIZACIONES
PROSECUCION

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

278996
Jean Rojas
Cuya firma aparece en el
documento de semper
las funciones indicadas

COMO NOTARIO JEFTE LA DEL CANTON
DE BOLIVIA, HAGO CONSTAR QUE
FOTOCUPIA CON LENTE DON ALABORAN
QUE HE TENIDO A LA VISTA
24 DIC 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICADO

- 5. - En Versailles
- 6. - El 21 de septiembre de 2004
- 7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.
- 8. - Bajo el número 18820/2004
- 9. - Sello: El Procurador General del Tribunal Superior de Versailles - República Francesa.
- 10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

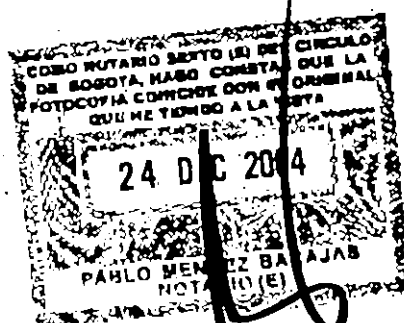
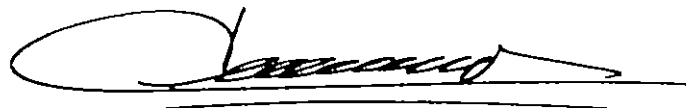
Traducción oficial No. 338/04

Colo: 14526-841-001-9

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 27 de octubre de 2004

Traducción Oficial No. 338/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Cra. Minutación No. 2580/91



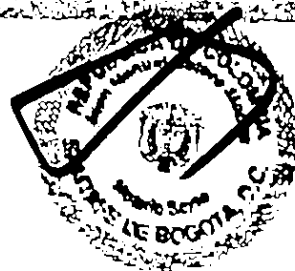
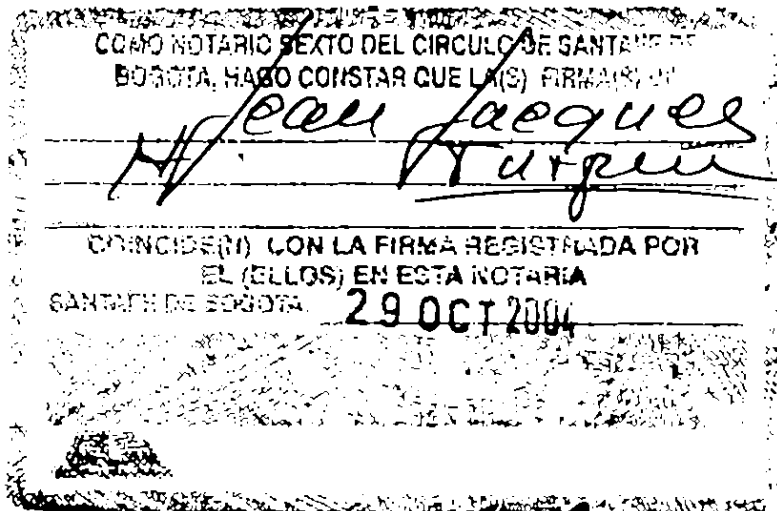
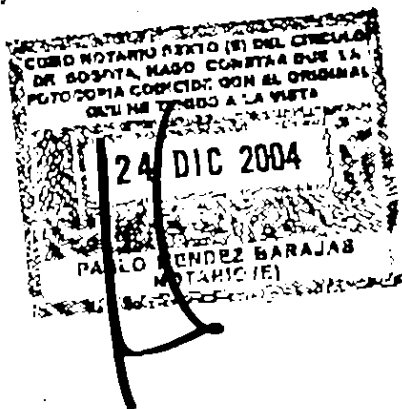
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

778997
Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 29 12:04

REFERENCIALIZACIONES
BOGOTA D.C.



(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 décembre 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/000286 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/50,
31/40, 31/401, 38/55

(74) Représentant commun : LES LABORATOIRES
SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001931

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2003 (24.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/07778 24 juin 2002 (24.06.2002) FR

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LES
LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : HUET
DE BAROCHEZ, Bruno [FR/FR]; 38, rue des grands
champs, F-45140 Ingre (FR). WUTRICH, Patrick
[CH/FR]; 15, rue Marcelin Berthelot, F-45000 Orléans
(FR). LEGRAND, Valérie [FR/FR]; 25, rue d'Yer-
res, Baliment C., F-91230 Montgeron (FR). CASTAN,
Catherine [FR/FR]; Le Verger du Gontey, 55, chemin
du May, F-69530 ORLIENAS (FR). MEYRURIX, Rémi
[FR/FR]; 42, rue Hector-Berlioz, Le Bois Saint Rambert,
F-69009 Lyon (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: MICROCAPSULES FOR THE DELAYED, CONTROLLED RELEASE OF PERINDOPRIL

(54) Titre : MICROCAPSULES POUR LA LIBÉRATION RETARDÉE ET CONTRÔLÉE DU PERINDOPRIL

(57) Abstract: The invention relates to orally-administered microcapsules which allow the delayed, controlled release of perindopril
or one of the pharmaceutically-acceptable salts thereof.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des microcapsules permettant la libération retardée et contrôlée du péridopril, ou
d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, destinés à une administration par voie orale.



WO 2004/000286 A1

MICROCAPSULES POUR LA LIBERATION RETARDEE ET CONTROLEE DU PERINDOPRIL

La présente invention concerne des microcapsules permettant la libération retardée et contrôlée du périndopril, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, destinés à une administration par voie orale.

Plus précisément, l'invention se rapporte à une forme microparticulaires à libération retardée et contrôlée de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour laquelle les phases de libération retardées et contrôlées sont maîtrisées de façon certaine grâce à un double mécanisme : libération "temps dépendant" déclenchée au bout d'une certaine durée de séjour dans l'estomac et libération "pH dépendant" déclenchée par un changement de pH lors de l'entrée des particules dans le petit intestin. Les microparticules de la présente invention sont des microcapsules de granulométrie comprise entre 100 et 1 200 microns contenant du périndopril et individuellement recouvertes par au moins une pellicule d'enrobage permettant la libération retardée et contrôlée de périndopril.

Le périndopril sous forme de sel de *tert*-butylamine est commercialisé pour le traitement de l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque congestive. Il exerce notamment une activité inhibitrice sur certaines enzymes, comme les carboxypolypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Il inhibe notamment la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

L'emploi en thérapeutique du périndopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables permet de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque. L'action sur la kininase II a pour résultat l'augmentation de la bradykinine circulante et également la baisse de la tension artérielle par cette voie.

12

Actuellement, le sel de *tert*-butylamine du périndopril est administré par voie orale sous la forme d'un comprimé à libération immédiate.

Il est administré le matin en une prise quotidienne. Or, il est nécessaire pour un meilleur traitement de l'hypertension artérielle non seulement de contrôler la tension artérielle sur l'ensemble du nycthémère mais aussi de s'assurer que le traitement permet de prévenir les remontées tensionnelles observées notamment le matin au lever des patients. Ces remontées tensionnelles dites "pics du petit matin" sont extrêmement difficiles à contrôler et sont responsables de nombreux accidents cardiovasculaires chez des patients hypertendus.

Les comprimés de périndopril actuellement commercialisés permettent une couverture tensionnelle sur l'ensemble du nycthémère mais ne permettent pas de se préserver totalement de la remontée tensionnelle observée au petit matin chez les patients hypertendus. Une étude clinique chez des patients hypertendus a montré qu'avec le comprimé actuel les concentrations plasmatiques en principe actif atteintes entre 4 et 8 heures du matin sont insuffisantes pour que disparaisse complètement cette remontée tensionnelle observée le matin.

Afin de résoudre ce problème, il était nécessaire de mettre au point une nouvelle forme galénique administrable une fois par jour, garantissant la libération et l'absorption du principe actif au moment souhaité et permettant de contrôler efficacement la tension artérielle sur toute la journée et notamment le matin.

Or, force est de constater que la plupart des formes à libération retardée ne peuvent assurer de façon certaine la libération de principe actif dans un délai prescrit.

En effet, de manière conventionnelle, les formes à libération retardée sont obtenues par revêtement du PA par une couche de polymère entérique par exemple de copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT®L. Ce type de revêtement entérique est connu pour présenter une perméabilité réduite dans les

conditions de pH acide de l'estomac et se dissoudre lorsque le pH remonte à une valeur proche de celle régnant dans le petit intestin, libérant ainsi le principe actif (PA). Cependant, la variabilité interindividuelle des conditions de pH gastrique et de la durée de la vidange gastrique ne permettent pas d'assurer de façon certaine la libération du PA après

5 une durée déterminée.

Les systèmes à libération retardée purement "temps dépendant" c'est à dire pour lesquels la libération du PA se déclenche au bout d'une durée déterminée de séjour dans le tractus gastro intestinal ne sont pas non plus satisfaisants. En effet, du fait de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence gastrique, la libération du périndopril peut se

10 produire après que celui ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption, qui est localisée pour dans le cas du périndopril, dans la partie haute du tractus gastrointestinal. La bioabsorption peut ainsi être très faible, voire nulle.

Dans ce contexte, il serait particulièrement avantageux de disposer d'une forme galénique à libération retardée et contrôlée du périndopril permettant d'assurer de façon certaine la

15 libération grâce à un double mécanisme de déclenchement de la libération du périndopril : libération "temps dépendant" déclenchée au bout d'une durée contrôlée dans l'estomac et libération "pH dépendant" déclenchée par une remontée du pH lorsque la forme galénique pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la libération du périndopril mis

20 en série confèreraient au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du périndopril serait ainsi garantie après un temps de latence prérégulé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

Il serait aussi avantageux que la forme à libération retardée et contrôlée soit constituée d'une pluralité de microcapsules de diamètre inférieur à 1200 microns. En effet, pour une telle forme, la dose de PA à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules

25 et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du périndopril devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du périndopril.

14

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- 5
- La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car elle s'effectue ici sur un grand nombre de particules et est statistiquement plus reproductible.
- 10
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en périndopril "dose dumping". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en périndopril. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de périndopril.
- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques ayant des cinétiques de libération différentes (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant plusieurs principes actifs co administrés avec le périndopril, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires".
- 15
- Il est possible de présenter ces microcapsules sous forme de sachet, gélule ou comprimé.

Enfin, il serait également souhaitable que la couche de revêtement autour des microcapsules soit de faible épaisseur. En effet, une couche de revêtement de forte épaisseur aurait plusieurs conséquences négatives :

- 20
- (a) la fraction massique en excipient dans la forme galénique serait trop élevée, d'où une masse de médicament trop importante pour être avalée aisément et donc, in fine, des problèmes d'observance qui mettent en péril le succès du traitement ;
 - (b) le temps de fabrication des microcapsules serait très long, typiquement de plusieurs heures.

Ce problème se pose avec d'autant plus d'acuité pour le périndopril, du fait de sa solubilité très élevée en milieu aqueux.

En définitive, il serait donc particulièrement intéressant de disposer d'une forme galénique à libération retardée et contrôlée de périndopril, ayant simultanément les propriétés
5 suivantes :

- la libération du périndopril peut se déclencher de deux façons : par libération "temps dépendant" lorsque la durée de séjour des particules dans l'estomac excède le temps de latence souhaité avant la libération du périndopril ; ou par libération « pH dépendant » lorsque le système pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la
10 libération de périndopril mis en série garantissent la libération du périndopril après un temps de latence prééglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur ;
- elle est constituée d'une pluralité de microcapsules de périndopril enrobées, de petite taille ;
- 15 • la fraction massique en excipients d'enrobage est limitée.

La libération retardée ou contrôlée de principes actifs a fait l'objet de nombreux travaux.

La demande FR-A-00 14876 décrit un médicament de traitement des diabètes de type II, comprenant plusieurs milliers de microcapsules d'anti-hyperglycémiques (metformine) constituées chacune par un cœur comportant au moins un anti-hyperglycémique et par une
20 pellicule d'enrobage (e.g acide stéarique et éthylcellulose) appliquée sur le cœur et permettant la libération prolongée in vivo de l'anti-hyperglycémique. Ces microcapsules ont une granulométrie comprise entre 50 et 1000 μm .

Cette demande FR-A-00 14876 n'indique pas comment obtenir la libération retardée et contrôlée de PA, avec un déclenchement "temps dépendant" et "pH dépendant" du PA.

25 La demande de brevet européen EP-A-0 609 961 divulgue des granules oraux de morphine, permettant la libération contrôlée du PA s'accéléralant par la remontée du pH.

Ces granules comportent :

- o un cœur en sucre ($\phi = 100$ à $1700 \mu\text{m}$),

- o enrobé d'une couche d'actif avec un liant (PVP ou HydroxyPropyl-MéthylCellulose : HPMC),
- o et une enveloppe extérieure à base :
 - ♦ d'un polymère insoluble indépendamment du pH (éthylcellulose ou copolymère d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium: EUDRAGIT® RS ou RL),
 - ♦ d'un polymère entérique insoluble à pH acide (copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT® L),
 - ♦ d'un composant partiellement soluble à pH acide (polyéthylène glycol, PVP, HPMC, Alcool PolyVinyle : APV),
 - ♦ éventuellement un plastifiant (diéthylphtalate),
 - ♦ et éventuellement une charge (talc).

Les fractions massiques en PA sont par exemple: 41%, 38,0%, 29,0% ; et les fractions massiques en enveloppe extérieure e.g. : 14,1%, 21,5%, et 12,3% (poids sec).

La libération du PA est présente à tout pH et s'amplifie lorsque le pH passe de pH 1.2 à pH 7.5. Il s'agit donc d'une forme à libération prolongée et non retardée.

Le brevet US-A-6,033,687 décrit une formulation à base de diltiazem constituée par un mélange de deux types de granulés ($\phi=1,4$ mm) à base de diltiazem : des granulés à temps de latence court et des granulés à temps de latence long. Les profils de libération sont mesurés à pH 1. Ces granulés comprennent :

- un cœur neutre en sucre ($\phi=0,5-1,5$ mm),
- une couche de diltiazem associé à un liant (hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose, éthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, alginate, EUDRAGIT®),
- une couche externe unique à base de lubrifiant (talc), de 2 copolymères d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium (EUDRAGIT® RS et EUDRAGIT® RL ; d'un tensioactif (laurylsulfate de sodium) et d'un plastifiant (triéthylcitrate).

Dans les granulés à temps de latence court, la fraction massique de l'enrobage représente 12,3 % contre 30,3 % dans les granulés à temps de latence long. Cette technique ne permet cependant pas d'obtenir des temps de latence longs pour des taux de pelliculage inférieurs

à 30 %. Par ailleurs, compte tenu de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence gastrique, ce système à libération retardée "temps dépendant" peut libérer le PA après que celui ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption. Il en résulte une perte importante de biodisponibilité.

5 Le brevet EP-B-0 263 083 décrit une composition de revêtement de microcapsules permettant d'obtenir un profil de libération de PA d'ordre zéro et reproductible. Cette composition de revêtement est composée d'un mélange :

- d'un durcisseur polymère assurant la tenue mécanique de cette membrane et qui pouvant être e.g. : éthylcellulose ou copolymère(s) de l'acide méthacrylique (Eudragit E, L S ou RS),
- d'un composé lipophile, e.g. : acide stéarique ou paraffine,
- et de talc.

10 Cette composition de revêtement est présente dans les microcapsules à raison de 15 à 35 % en poids sur sec, par exemple. Les ratios durcisseur polymère/ composé lipophile sont par exemple de 44 et 42 % respectivement dans les exemples 4 et 5.

Les profils obtenus sont des profils sans temps de latence de durée variable. Il n'est ni enseigné, ni mentionné comment obtenir un profil à libération retardée et contrôlée déclenchée au terme du temps de latence et/ou par une variation du pH.

20 La demande WO 01/58424 A1 divulgue des microcapsules "flottantes" enrobées d'un revêtement entérique par exemple à base d'Eudragit® L, de stéarate de magnésium, de talc et d'un plastifiant tel que le dibutylsébacate. Ce revêtement peut être enveloppé dans une pellicule "bioadhésive" à base de chitosan e.g. Comme tout revêtement entérique, le revêtement entérique selon ce WO 01/58424, vise une libération "pH dépendant" et non pas la conjonction d'une libération « temps dépendant » et d'une libération "pH dépendant".

25 Par ailleurs, les figures 1 à 3 de cette demande montrent que le simple objectif de libération "pH dépendant" est très imparfaitement atteint puisque jusqu'à 20 % du PA sont libérés en deux heures seulement à pH acide constant. Les particules décrites dans cette demande flottant dans l'estomac, leur temps de séjour gastrique est décrit comme accru, si bien que

l'on peut même craindre l'absence de toute libération "pH déclenchée". Finalement, la libération s'effectue de manière incontrôlée par les fuites parasites de PA dans l'estomac.

Dans toutes ces propositions techniques antérieures, la libération du PA s'opère soit sous l'effet de la durée de séjour dans le tractus gastro-intestinal, soit sous l'effet d'une remontée du pH qui intervient lors du passage de l'estomac dans l'intestin grêle. Dans le premier cas, il n'est pas possible d'avoir un temps de latence sans libération de PA (pas de forme retard), et il est à craindre qu'une partie du PA soit libéré in vivo au delà de sa fenêtre d'absorption (parties hautes du tractus gastro-intestinal), donc non absorbé dans le cas d'une vidange gastrique trop rapide. Dans le deuxième cas, si la forme galénique stagne dans l'estomac, elle n'est pas soumise à un changement de pH. D'où il s'ensuit que la libération du PA n'intervient pas ou peu. Il va de soi qu'une telle situation est tout à fait fâcheuse, puisque cela équivaut à une absorption du PA trop faible, voire nulle, donc à une inefficacité thérapeutique qui peut s'avérer grave.

Ainsi l'art antérieur ne comprend pas de système galénique permettant de retarder et de garantir de façon certaine la libération d'un principe actif par un double mécanisme de libération "temps dépendant" et de libération "pH dépendant".

D'autre part, il n'existe à ce jour aucune forme à libération retardée et contrôlée d'antihypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de fournir un nouveau système galénique multimicroparticulaire pour l'administration orale de périndopril, ce système étant du type à libération retardée et contrôlée assurant la libération du périndopril de façon certaine grâce à un double mécanisme de libération "temps dépendant" et "pH dépendant". Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de périndopril mis en série garantissent la libération du périndopril après un temps de latence prééglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de libérer le périndopril à pH 1.4 selon un profil de libération retardée présentant un temps de latence de durée ajustable entre 1 et

8 heures, et de préférence 1 à 5 heures, suivi d'une phase de libération dont le temps de demi libération $t_{1/2}$ est compris entre 0,5 et 25 heures.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de libérer le périndopril selon un profil contrôlé lorsque le pH est passé de 1,4 à 6,8.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique constituée d'un grand nombre, par exemple de l'ordre de plusieurs milliers, de microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du périndopril dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique de périndopril formée d'une pluralité de microcapsules enrobées évitant l'emploi de fortes quantités d'enrobant.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de présenter le périndopril sous une forme facile à avaler : sachet, comprimé délitable, gélule, etc...

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de mélanger le périndopril avec plusieurs autres principes actifs .

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées contenant chacune un cœur neutre.

S'étant fixés les objectifs ci-dessus, parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point, pour assurer une libération certaine et une bonne bioabsorption du périndopril, un système galénique de préférence multimicrocapsulaire ayant pour caractéristique essentielle un double déclenchement de la libération du périndopril. Cela représente un

progrès majeur par rapport aux systèmes à libération contrôlée de PA connus jusqu'alors, dans lesquels la libération du PA est déclenchée par un seul facteur : le temps de séjour dans le tractus gastro-intestinal pour certains systèmes, une variation de pH pour d'autres systèmes.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne des microcapsules "réservoir" pour la libération retardée et contrôlée de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destinées à l'administration orale caractérisées en ce que ces microcapsules sont :

- 10 ♦ constituées par des microparticules de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables recouvertes chacune d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite comprenant :
 - au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
 - au moins un composé hydrophobe B, et représentant une fraction massique (%)
- 15 poids par rapport à la masse totale des microcapsules) inférieure ou égale à 40,
- ♦ et de diamètre inférieur à 1200 microns.

Le polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre sera avantageusement choisi parmi les dérivés de la cellulose : cellulose acétate phthalate, hydroxypropyl méthylcellulose phthalate, hydroxypropyl cellulose acétate succinate ; les

20 copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide méthacrylique, les copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide acrylique (Eudragit® S ou L) et leurs mélanges.

De manière préférentielle, le polymère hydrophile A est un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (Eudragit® L100 / Eudragit® S100) ainsi que le copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (Eudragit® L100-55).

25 Le composé hydrophobe B sera avantageusement un composé choisi parmi les cires végétales (Dynasan®P60, Dynasan®P116), les huiles végétales hydrogénées, les triglycérides hydrogénés et leurs mélanges.

De manière préférentielle, le composé hydrophobe B est une huile végétale hydrogénée.

Plus particulièrement, la pellicule d'enrobage de ces microcapsules de périndopril est constituée du mélange de polymère hydrophile A et du composé hydrophobe B dans lequel le ratio pondéral B/A est compris entre 0,2 et 4, de préférence entre 0,5 et 2.

5 Ce ratio sera ajusté en fonction de la nature des constituants de telle sorte que :

- à pH constant 1.4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée supérieure ou égale à une demi heure –de préférence comprise entre 1 et 8 heures, et plus préférentiellement encore de 1 à 5 heures,
 - le passage, à tout instant pendant la phase de latence, de pH 1.4 à pH 6.8, conduit à une
- 10 phase de libération du périndopril.

L'un des avantages déterminants du système galénique multimicrocapsulaire, à libération retardée et contrôlée de périndopril, selon l'invention, est de faire intervenir in vivo deux facteurs déclencheurs de la libération du périndopril dans le tractus gastro-intestinal (TGI), à savoir :

- 15
- la durée de séjour dans l'estomac : libération "temps déclenchée",
 - la variation de pH : libération "pH déclenchée".

Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de périndopril sont en série, de sorte qu'ils confèrent au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du périndopril est ainsi garantie après un temps de latence préréglé, même si la variation de pH n'est pas

20

intervenu comme déclencheur. Les problèmes de variabilité interindividuelle sont ainsi surmontés. L'efficacité du médicament comprenant un tel système galénique est assurée, en respectant une chronobiologie prédéterminée et adaptée à la performance thérapeutique visée.

En outre, pour le périndopril dont la fenêtre d'absorption est limitée, il est particulièrement avantageux que la forme à libération retardée puis contrôlée soit une pluralité de microcapsules "réservoir" et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- 5 • Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du périndopril devant sa fenêtre d'absorption et maximise ainsi sa biodisponibilité,
- 10 • La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du périndopril constant,
- Moindre sensibilité du système à la variabilité de la vidange gastrique, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible,
- 15 • Possibilité de présenter ces microcapsules sous forme par exemple de sachet, de gélule ou de comprimé.

20 Le système galénique multimicrocapsulaire selon l'invention permet d'assurer de manière sûre une libération retardée et contrôlée du périndopril dans le TGI, grâce à deux déclencheurs et de se soustraire ainsi à la variabilité inter et intra individuelle des conditions de pH in vivo, lors de la vidange gastrique, tout en étant viable économiquement et facile à ingérer (observance optimisée).

Selon une caractéristique particulièrement avantageuse du mode de réalisation préféré :

- à pH constant 1,4, la phase de libération contrôlée suivant la phase de latence est telle que le temps de libération de 50 % poids de périndopril ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) : $0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$ de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

En pratique, la phase de libération du profil de libération in vitro du périndopril à pH 1,4 constant, possède un temps de demi-libération qui est ajustable.

Selon une autre caractéristique intéressante du mode de réalisation préféré :

- la phase de libération suivant le passage de pH 1,4 à pH 6,8 est telle que le temps de libération de 50 % poids de périndopril ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) : $0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$ de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

De préférence, les microcapsules selon l'invention comprennent une seule pellicule d'enrobage composite AB. Cela simplifie leur préparation et limite le taux d'enrobage.

Dans les microcapsules selon l'invention, le périndopril sera préférentiellement sous forme de sel de *tert*-butylamine ou de sel d'arginine.

De préférence, le périndopril est déposé sur un cœur neutre de diamètre compris entre 50 et 600 microns.

Sans que cela ne soit limitatif, il est apparu souhaitable que le cœur neutre soit en sucrose, dextrose, lactose ou cellulose.

Avantageusement, le périndopril est déposé par les techniques connues de l'homme de l'art, par exemple la technique de spray coating en lit d'air fluidisé, sur des cœurs neutres en dextrose ou sucrose de diamètre compris entre 200 et 600 microns.

Sur le plan quantitatif, la monocouche d'enrobant représente au plus 40 %, de préférence au plus 30 % en poids des microcapsules. Un tel taux limité de pelliculage permet de réaliser des unités galéniques contenant chacune une haute dose de principe actif soluble, sans dépasser une taille rédhibitoire au regard de la déglutition. L'observance et donc le succès du traitement ne peuvent que s'en trouver améliorés.

Les microcapsules décrites ci-dessus peuvent être utilisées pour la fabrication de nouvelles compositions pharmaceutiques à base de Périndopril, ayant des performances

thérapeutiques optimisées et se présentant de préférence sous forme de comprimés avantageusement délitables et plus préférablement encore orodispersibles, de poudres ou de gélules, et préférentiellement de gélules.

5 Ces microcapsules sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont en outre parfaitement tolérées par l'organisme, notamment au niveau gastrique et par ailleurs peuvent être obtenues de façon aisée et économique.

10 La présente invention concerne, en outre, ces nouvelles compositions pharmaceutiques en tant que telles, originales dans leur structure, leur présentation et leur composition. Ces compositions pharmaceutiques seront préférentiellement administrées par voie orale, le soir avant le coucher.

Il est à noter qu'il peut être intéressant de mélanger dans une même gélule, un même comprimé ou une même poudre, au moins deux types de microcapsules à cinétiques de libération différentes mais comprises dans le cadre caractéristique de l'invention.

15 On peut également mélanger les microcapsules selon l'invention avec une certaine quantité de Périndopril immédiatement disponible dans l'organisme.

Il est également envisageable d'associer des microcapsules contenant du Périndopril et des microcapsules contenant des principes actifs différents du Périndopril. A titre préférentiel, des microcapsules d'indapamide pourront être associées aux microcapsules de périndopril.

20 Ces compositions pharmaceutiques obtenues à partir des microcapsules selon l'invention sont utiles pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

25 Une étude clinique réalisée chez des patients avec des gélules contenant les microcapsules selon l'invention administrés vers 22 heures a montré que les concentrations plasmatiques en principe actif étaient telles qu'elles permettaient d'atténuer considérablement la remontée tensionnelle observée le matin et d'améliorer le contrôle tensionnel pendant cette période.

D'autre part, il a été montré lors de cette étude clinique qu'avec les microcapsules selon l'invention, la couverture tensionnelle était parfaite sur tout le nycthémère, que le nombre de patients ayant une pression artérielle normalisée était supérieur à celui obtenu avec le comprimé à libération immédiate, et qu'enfin, il y avait une nette amélioration de la variabilité interindividuelle.

Enfin, il a été observé lors de cette étude clinique que contrairement au comprimé à libération immédiate actuellement commercialisé qui doit être pris avant les repas, la prise d'aliments modifiant la biodisponibilité du principe actif, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être administrées avant ou après les repas, sans modification de biodisponibilité.

Les exemples de formules de microcapsules de périndopril ci-dessous illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

1- Préparation des microcapsules de périndopril

Stade A : Préparation de microparticules de périndopril

157 g de sel de *tert*-butylamine de périndopril et 17 g d'hydroxypropylcellulose sont dispersés ou dissous dans 1300 g d'acetone. La suspension est pulvérisée sur 1500 g de microsphères de sucre de diamètre moyen compris entre 355 et 500 μ m dans un spray coater glatt gpcg3. Les conditions de pelliculage sont : température produit : 37-39°C, débit de pulvérisation : 42 g/mn, pression d'atomisation : 1.8 bar.

Stade B : Préparation des microcapsules de périndopril

Le polymère hydrophile A et le composé hydrophobe B sont dissous dans de l'isopropanol chauffé à une température comprise entre 65 et 75°C. La solution est pulvérisée sur des microparticules de périndopril préparées au stade A dans un spray coater Glatt GPCG3. Les conditions de pelliculage sont : température produit : 36-41°C, débit de pulvérisation : 8-12 g/mn, pression d'atomisation : 1.5 bar.

2- Exemples de formulations

Les exemples de formulations sont donnés dans le tableau ci-dessous :

	Constituants des microcapsules		
	Microparticules de périndopril (g)	Polymère A Nature / Quantité (g)	Composé B Nature / Quantité (g)
Formule 1	700	Eudragit® L100 37	Huile de palme hydrogénée 56
Formule 2	700	Eudragit® L100 140	Huile de palme hydrogénée 93
Formule 3	700	Eudragit® L100 93	Huile de palme hydrogénée 140
Formule 4	700	Eudragit® L100 105	Huile de palme hydrogénée 70
Formule 5	700	Eudragit® L100-55 105	Huile de graines de coton hydrogénée 70

Remarques : les quantités d'isopropanol utilisées pour la préparation des formules 1 à 5
sont respectivement égales à 840 g, 2100 g, 2100 g, 1576 g et 1575 g.

Les microcapsules des formules 1 à 5 ont été testées dans un dissolutest conforme à la pharmacopée maintenu à 37°C et agité à 100 tours/mn à pH constant ou à pH évolutif.

Les résultats de ces tests sont présentés dans les figures 1 à 5 en annexe.

Figure 1 : Formules 1 et 2

Ces microcapsules ont été testées dans un milieu HCl à pH 1,4. Les profils de libération obtenus avec ces deux formules sont caractéristiques d'une libération retardée et prolongée. Pour ces deux formules, la phase de libération est déclenchée sans changement de pH après des temps de latence respectivement de 1 et 3 heures. On remarquera que malgré des temps de latence différents, les choix appropriés des rapports Eudragit® L100/Huile de palme ont permis d'obtenir des cinétiques de libération voisines durant la phase de libération.

Figure 2 : Formule 2

Ces microcapsules ont été testées dans un milieu HCl à pH 1,4 pendant 3 heures puis à pH 6,8 ultérieurement.

5 Les profils de libération sont caractéristiques d'une libération retardée et prolongée. La phase de libération est déclenchée lors du changement de pH à $t = 3$ heures. L'examen comparatif des profils de libération à pH 1,4 et à pH évolutif démontre donc que la libération peut être déclenchée par un changement de pH ou sans changement de pH.

Figure 3 : Formule 3

10 Ces microcapsules ont été testées dans un milieu HCl pH 1,4. Le profil de libération est caractéristique d'une libération retardée et prolongée. La phase de libération est déclenchée sans changement de pH après un temps de latence de 6 heures.

Figure 4 : Formule 4

15 Ces microcapsules ont été testées soit à pH constant (1,4) soit à pH évolutif (1,4 pendant 3 heures puis 6,8). Les profils de libération sont caractéristiques d'une libération retardée et prolongée. On constate qu'à pH évolutif, la phase de libération est doublement déclenchée à $t = 1$ heure sans changement de pH, puis l'élévation du pH à $t = 3$ heures déclenchent après changement de pH le deuxième mécanisme de libération.

Figure 5 : Formule 5

20 Ces microcapsules ont été testées à pH 1,4. Le profil de libération est caractéristique d'une libération retardée et prolongée. La phase de libération est déclenchée sans changement de pH après un temps de latence de 2,5 heures.

REVENDICATIONS

1- Microcapsules "réservoir" pour la libération retardée et contrôlée de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables destinées à l'administration orale caractérisées en ce que ces microcapsules sont :

- 5 ♦ constituées par des microparticules de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables recouvertes chacune d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite comprenant :
- au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
 - 10 • au moins un composé hydrophobe B, et représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules) inférieure ou égale à 40,
- ♦ et de diamètre inférieur à 1200 microns.

2- Microcapsules de périndopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 1 caractérisées en ce que le polymère hydrophile A est choisi parmi les
15 dérivés de la cellulose, les copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide méthacrylique, les copolymères d'acide méthacrylique et d'ester d'acide acrylique et leurs mélanges.

3- Microcapsules selon la revendication 2 caractérisées en ce que le polymère hydrophile A est un copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle ou le
20 copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle.

4- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisées en ce que le composé hydrophobe B est choisi parmi les cires végétales, les huiles végétales hydrogénées, les triglycérides hydrogénés et leurs mélanges.

5- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisées en ce que le
25 composé hydrophobe B est une huile végétale hydrogénée.

6- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisées en ce que la pellicule d'enrobage est constituée du mélange de polymère hydrophile A et du composé hydrophobe B dans lequel le ratio pondéral B/A est compris entre 0,2 et 4.

7- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 telles que la pellicule d'enrobage permette :

- à pH 1,4 d'obtenir un profil de dissolution comportant une phase de latence de durée supérieure ou égale à une demi heure -de préférence comprise entre 1 et 8 heures, et plus préférentiellement encore de 1 à 5 heures,

- d'obtenir une phase de libération du périndopril, à tout instant pendant la phase de latence après passage de pH 1,4 à pH 6,8.

8- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisées en ce que le périndopril est sous forme de sel de tert-butylamine.

9- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisées en ce que le périndopril est sous forme de sel d'arginine.

10- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9 caractérisées en ce que le périndopril ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable est déposé sur un cœur neutre de diamètre compris entre 50 et 600 microns.

11- Microcapsules selon la revendication 10 caractérisées en ce que le cœur neutre hydrophile est en sucrose, dextrose, lactose ou cellulose.

12- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisées en ce qu'elles sont associées à des microcapsules d'indapamide.

13- Utilisation des microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation de compositions pharmaceutiques de préférence sous forme de comprimés, de poudres ou de gélules.

14- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend des microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

5 15- Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimés, de poudres ou de gélules, préférentiellement de gélules.

16- Composition pharmaceutique selon les revendications 14 ou 15 utile pour le traitement de l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

FIGURE 1 : Profils de libération des microcapsules de périndopril des formules 1 et 2 sans changement de pH

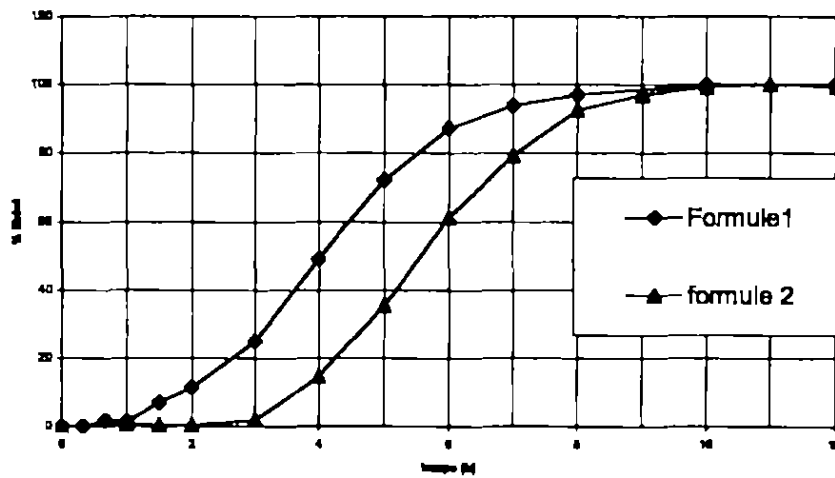


FIGURE 2 : Profils de libération des microcapsules de périndopril de la formule 2 avec ou sans changement de pH

5

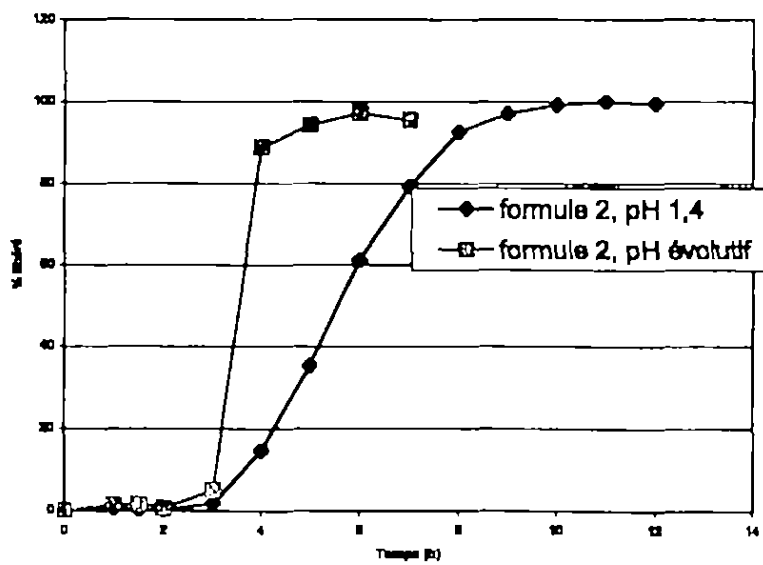


FIGURE 3: Profil de libération des microcapsules de périndopril de la formule 3
sans changement de pH

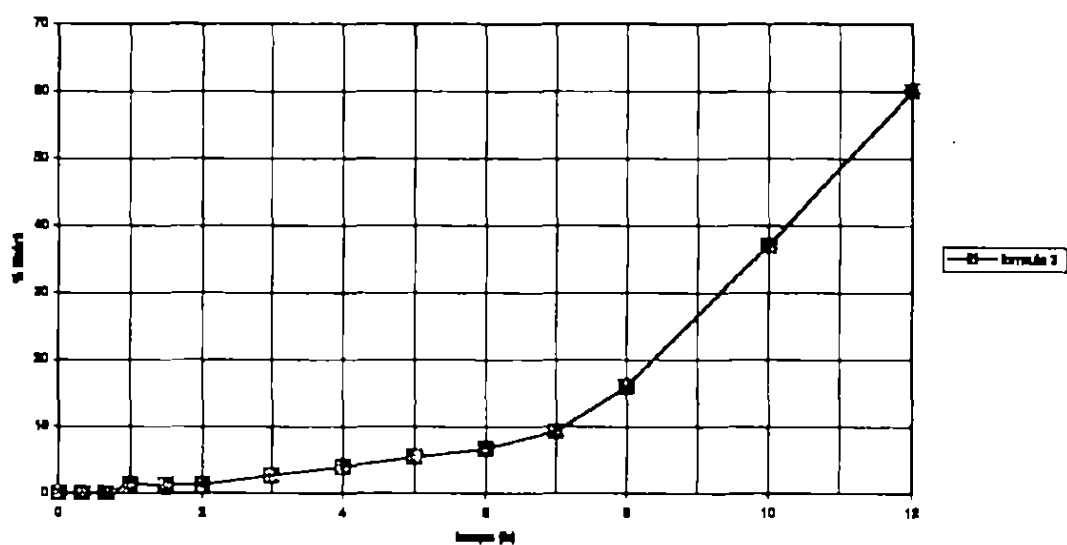


FIGURE 4 : Profils de libération des microcapsules de périndopril de la formule 4
avec ou sans changement de pH

5

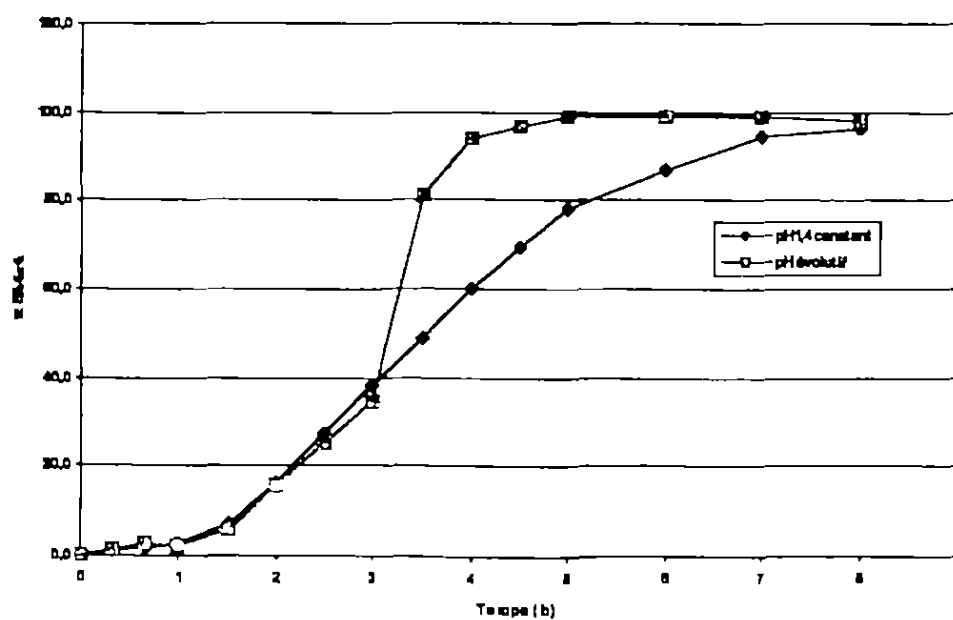
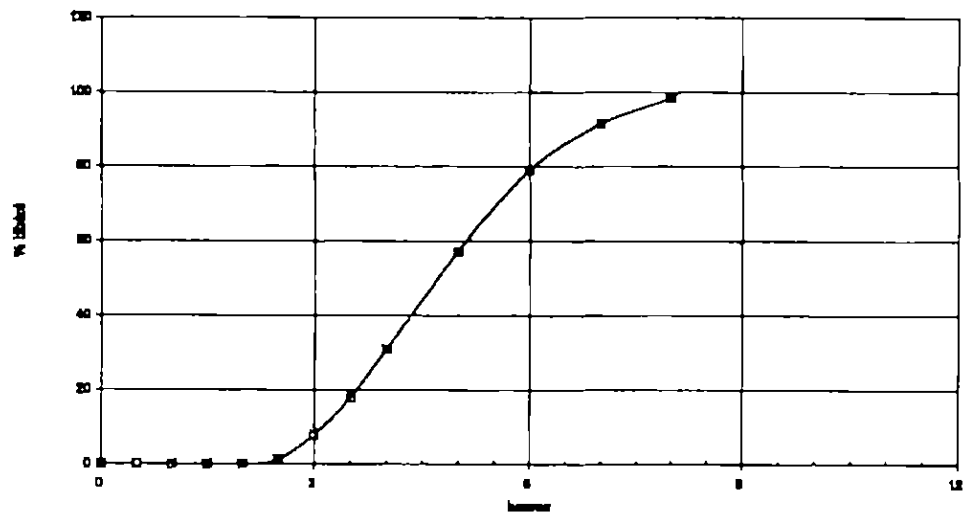


FIGURE 5 : Profil de libération de microcapsules de périndopril de formule 5 sans changement de pH



PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réserve à l'office récepteur

PCT/FR 03/01831

Demande internationale de

24 JUIN 2003

(24/06/03)

Date du dépôt international

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
DEMANDE INTERNATIONALE PCT

Noms de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Références du dossier de dépôt ou de mandataire (sachant)
(12 caractères au maximum) 5482

Centre n° 1 TITRE DE L'INVENTION

Microcapsules pour la libération retardée et contrôlée du Perindopril

Centre n° 2 INVENTEUR

☐ Cette personne est aussi inventeur

Noms et adresse : (Pensez à fournir aussi des données pour une personne morale, délégation officielle ou société. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce centre est l'Etat où le déposant a son domicile et aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

LES LABORATOIRES SERVIER

12, Place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

[FRANCE]

n° de téléphone

01.55.72.80.00

n° de télécopieur

01.55.72.72.13

n° de télécopieur

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est
déposant pour :☐ tout les Etats
désignés☒ tout les Etats désignés sauf
les Etats-Unis d'Amérique☐ les Etats-Unis d'Amérique
seulement☐ les Etats indiqués dans
le cadre supplémentaire

Centre n° 3 AUTRES(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRES(S) INVENTEUR(S))

Noms et adresse : (Pensez à fournir aussi des données pour une personne morale, délégation officielle ou société. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce centre est l'Etat où le déposant a son domicile et aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

HUET DE BAROCHEZ, Bruno

38, rue des Grands Champs

45140 INGRE

FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement☒ déposant et inventeur☐ inventeur seulement (Si cette case
est cochée, ne pas remplir le cadre.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est
déposant pour :☐ tout les Etats
désignés☐ tout les Etats désignés sauf
les Etats-Unis d'Amérique☒ les Etats-Unis d'Amérique
seulement☐ les Etats indiqués dans
le cadre supplémentaire☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexée.

Centre n° 4 MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN, OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est-elle désignée pour agir au nom
de ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme :☐ mandataire☒ représentant commun

Noms et adresse : (Pensez à fournir aussi des données pour une personne morale, délégation officielle ou société. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

LES LABORATOIRES SERVIER

12, Place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

n° de téléphone

01.55.72.80.00

n° de télécopieur

01.55.72.72.13

n° de télécopieur

n° sous lequel le mandataire est inscrit
auprès de l'office☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est à cet effet désigné et que
l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

REPLI PAR RO

Fonction n° 2...

Sous le cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S) Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être insérée dans la requête.	
Nom et adresse : (Donnée facultative avant dépôt, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile et aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) WUTRICH, Patrick 15, rue Marcelin Berthelot 45000 ORLEANS FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant uniquement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur uniquement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'état) : CH	Domicile (nom de l'état) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les états ☐ tous les états désignés avec les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Donnée facultative avant dépôt, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile et aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) LEGRAND, Valérie 25, rue d'Yvernes B&L C 91230 MONTGERON FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant uniquement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur uniquement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'état) : FR	Domicile (nom de l'état) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les états ☐ tous les états désignés avec les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Donnée facultative avant dépôt, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile et aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) CASTAN, Catherine Le Verger du Gortey 55, Chemin du Mary 69530 ORLIENAS FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant uniquement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur uniquement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'état) : FR	Domicile (nom de l'état) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les états ☐ tous les états désignés avec les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Donnée facultative avant dépôt, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile et aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) MEYRUEDX, Rami 42, rue Hector Berlioz Le Bois Saint Rambert 69009 LYON FRANCE	Cette personne est : ☐ déposant uniquement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur uniquement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'état) : FR	Domicile (nom de l'état) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les états ☐ tous les états désignés avec les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexée.	

Feuille n° ...3...

Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTAT

Cocher les cases appropriées; une ou toutes doit être cochée

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a):

Brevet régional

- ☐ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, ME Mozambique, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ République-Unie de Tanzanie, UG Ouganda, ZM Zambie, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne suivante)
- ☐ EA Brevet européen : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, BG Bulgarie, CH & LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, CZ République tchèque, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays Bas, PT Portugal, SE Suède, SI Slovénie, SK Slovaquie, TR Turquie et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GQ Guinée équatoriale, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne suivante)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne suivante):

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ AE Émirats arabes unis | ☐ GM Gambie | ☐ NZ Nouvelle-Zélande |
| ☐ AG Antigua-et-Barbade | ☐ HR Croatie | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albanie | ☐ HU Hongrie | ☐ PH Philippines |
| ☐ AM Arménie | ☐ ID Indonésie | ☐ PL Pologne |
| ☐ AT Autriche | ☐ IL Israël | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australie | ☐ IN Inde | ☐ RO Roumanie |
| ☐ AZ Azerbaïdjan | ☐ IR Iran | ☐ RU Fédération de Russie |
| ☐ BA Bosnie-Herzégovine | ☐ JP Japon | ☐ SC Seychelles |
| ☐ BB Barbade | ☐ KE Kenya | ☐ SD Soudan |
| ☐ BG Bulgarie | ☐ KG Kirghizistan | ☐ SE Suède |
| ☐ BE Belgique | ☐ KP République populaire démocratique de Corée | ☐ SG Singapour |
| ☐ BY Bélarus | ☐ KR République de Corée | ☐ SK Slovaquie |
| ☐ CA Canada | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ CH & LI Suisse et Liechtenstein | ☐ LC Sainte-Lucie | ☐ TJ Tadjikistan |
| ☐ CN Chine | ☐ LK Sri Lanka | ☐ TM Turkménistan |
| ☐ CO Colombie | ☐ LR Libéria | ☐ TN Tunisie |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ LS Lesotho | ☐ TR Turquie |
| ☐ CU Cuba | ☐ LY Libye | ☐ TT Trinité-et-Tobago |
| ☐ CZ République tchèque | ☐ LU Luxembourg | |
| ☐ DE Allemagne | ☐ LV Lettonie | ☐ TZ République-Unie de Tanzanie |
| ☐ DK Danemark | ☐ MA Maroc | ☐ UA Ukraine |
| ☐ DM Dominique | ☐ MD République de Moldova | ☐ UG Ouganda |
| ☐ DZ Algérie | ☐ MG Madagascar | ☐ US États-Unis d'Amérique |
| ☐ EC Équateur | ☐ MK République yougoslave de Macédoine | ☐ UZ Ouzbékistan |
| ☐ EE Estonie | ☐ MN Mongolie | ☐ VC Saint-Vincent-et-les-Grenadines |
| ☐ ES Espagne | ☐ MW Malawi | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ FI Finlande | ☐ MX Mexique | ☐ YU Yougoslavie |
| ☐ GB Royaume-Uni | ☐ ME Monténégro | ☐ ZA Afrique du Sud |
| ☐ GR Grèce | ☐ NE Niger | ☐ ZM Zambie |
| ☐ GH Ghana | ☐ NO Norvège | ☐ ZW Zimbabwe |

Les cases ci-dessous sont réservées à la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Déclaration concernant les désignations de priorités : entre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi référence à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (La confirmation (y compris les taxes) doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)

Feuille n° ...4...

Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITÉ				
La priorité de la ou des demandes antérieures revendiquée :				
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale : office régional	demande internationale : office ad hoc
point 1) 24 juin 2002 (24.06.02)	02.07778	FR		
point 2)				
point 3)				
point 4)				
point 5)				

☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

L'office ad hoc est prié de préparer et de transmettre au Bureau International une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (soulignant si la demande antérieure est déposée auprès de l'office qui, au lieu de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquant et donnant :
☐ tous les points ☒ point 1) ☐ point 2) ☐ point 3) ☐ point 4) ☐ point 5) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire

* Si la demande antérieure est une demande AEP, indiquer en outre le pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle ou un membre de l'Organisation mondiale du commerce pour lequel cette demande antérieure a été déposée (article 4.10.10) :

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE		
Chercher de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (l'administrateur chargé de la recherche internationale) avant soumission pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administrateur chargé de cette recherche (nom et adresse) :		
ISA /		
Demande d'affiliation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou dérivée à cette dernière) :		
Date (jour/mois/année)	Numéro	Pays (ou office régional)
11.03.03	FA 618636	FR

Cadre n° VIII DÉCLARATIONS		
Les déclarations suivantes figurent dans les cadres n° VIII) à v) (cocher et donner la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration) :		Nombre de déclarations
☐ cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur	
☐ cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit de déposer, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet	
☐ cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit de déposer, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure	
☐ cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)	
☐ cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté	

Cadre n° IX - BORNHEAU, LANGUE DE DÉPÔT

Le déposant demande internationale continue :		Le ou les éléments suivants sont joints à la demande internationale (cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément)		Nombre d'éléments
a) sous forme papier le nombre de feuilles suivant :		1. ☒ feuille de calcul des taxes		:
requête (y compris la ou les feuilles pour déclaration)		2. ☒ pouvoir distinct original		:
description (à l'exception des listes des séquences ou des tableaux y relatifs)		3. ☐ original du pouvoir général		:
revendications		4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :		:
abrégi		5. ☐ explication de l'absence d'une signature		:
copies		6. ☐ document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :		:
Sous-total de feuilles		7. ☐ traduction de la demande internationale en (langue) :		:
Listes des séquences		8. ☐ indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés		:
tableaux y relatifs		9. ☐ listes des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur (indiquer type et nombre de supports)		:
(pour les deux éléments, nombre total de feuilles s'ils sont déposés sous forme papier, qu'ils soient ou non également déposés sous forme déchiffrable par ordinateur; voir c) ci-après)		i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 134ter seulement (et non en tant que partie de la demande internationale)		:
Nombre total de feuilles		ii) ☐ (seulement lorsque le cas b) ou c) de la colonne de gauche est coché) exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 134ter		:
b) ☐ seulement sous forme déchiffrable par ordinateur (instruction 801.a)(i))		iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie - ou les exemplaires supplémentaires - et les listes des séquences mentionnées dans la colonne de gauche		:
i) ☐ listes des séquences		10. ☐ tableaux sous forme déchiffrable par ordinateur relatifs aux listes des séquences (indiquer type et nombre de supports)		:
ii) ☐ tableaux y relatifs		i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-quater) seulement (et non en tant que partie de la demande internationale)		:
c) ☐ également sous forme déchiffrable par ordinateur (instruction 801.a)(ii))		ii) ☐ (seulement lorsque le cas b) ou c) de la colonne de gauche est coché) exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-quater)		:
i) ☐ listes des séquences		iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie - ou les exemplaires supplémentaires - et les tableaux mentionnés dans la colonne de gauche		:
ii) ☐ tableaux y relatifs		11. ☒ autres éléments (préciser) : Rapport de Recherche...		:
Type et nombre de supports (disquette, CD-ROM, CD-R, ou autre) sur lesquels figurent les		Langue de dépôt de la demande internationale :		FRANCAIS
i) ☐ listes des séquences				
ii) ☐ tableaux y relatifs				
(exemplaires supplémentaires à indiquer aux points 9.ii) ou 10.ii), dans la colonne de droite)				

Figure des données qui doit accompagner la demande :

Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU MANDATAIRE D'ACTE COMMUN

À côté du nom du déposant, du mandataire ou du mandataire d'acte commun, le nom du déposant et à quel titre l'inventeur signe (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête).

Odile OSTERMANN
Fondée de pouvoir LES LABORATOIRES SERVIER

Réservé à l'Office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Données :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de données complémentaires qui ont été soumis pour constituer la demande internationale :	☐ reçues :
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	☐ non reçues :
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. ☐ Transmission de la copie de la demande internationale jusqu'au paiement de la taxe de recherche

Réservé au Bureau international

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/01931

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/50 A61K31/40 A61K31/401 A61K38/55

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 56355 A (HEXAL) 17 December 1998 (1998-12-17) claims examples	1-3, 6, 8, 13-16
A	GB 2 352 172 A (WEST) 24 January 2001 (2001-01-24) claims 1-4, 8, 11, 15 page 8, line 11 - line 13 page 8, line 23 - line 24	1-16
A	WO 99 25374 A (ADIR ET COMPAGNIE) 27 May 1999 (1999-05-27) claims	12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2003

Date of mailing of the international search report

14/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5858, München 2
Munich, D-85235 HV Riem
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 03/01931

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9856355	A	17-12-1998	DE 19724696 A1	24-12-1998
			AU 736357 B2	26-07-2001
			AL 8336898 A	30-12-1998
			CN 1260714 T	19-07-2000
			WO 9856355 A1	17-12-1998
			EP 0994696 A1	26-04-2000
			HU 0002719 A2	28-12-2000
			JP 2002504108 T	05-02-2002
			NO 996049 A	07-02-2000
			NZ 501726 A	28-09-2001
			PL 337279 A1	14-08-2000
			SK 169999 A3	11-07-2000
			TR 9903069 T2	22-05-2000
			US 6267990 B1	31-07-2001
			ZA 9805142 A	12-01-2000
GB 2352172	A	24-01-2001	NONE	
WO 9925374	A	27-05-1999	FR 2771010 A1	21-05-1999
			AT 239500 T	15-05-2003
			AU 740748 B2	15-11-2001
			AU 6837798 A	07-06-1999
			BR 9814885 A	03-10-2000
			CA 2310136 A1	27-05-1999
			CN 1279615 T	10-01-2001
			DE 69814444 D1	12-06-2003
			DK 1032414 T3	01-09-2003
			EA 2968 B1	26-12-2002
			EP 1032414 A1	06-09-2000
			WO 9925374 A1	27-05-1999
			HU 0004544 A2	28-06-2001
			JP 2001523646 T	27-11-2001
			NO 20002479 A	12-05-2000
			NZ 504220 A	30-05-2003
			PL 340561 A1	12-02-2001
			ZA 9806673 A	04-02-1999

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/50 A61K31/40 A61K31/40: A61K38/55

Basé la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DEMANDES SUR LESQUELLES LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement):

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si révélateur, termes de recherche utilisés):

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 56355 A (HEXAL) 17 décembre 1998 (1998-12-17) revendications exemples	1-3, 6, 8, 13-16
A	GB 2 352 172 A (WEST) 24 janvier 2001 (2001-01-24) revendications 1-4, 8, 11, 15 page 8, ligne 11 - ligne 13 page 8, ligne 23 - ligne 24	1-16
A	WO 99 25374 A (ADIR ET COMPAGNIE) 27 mai 1999 (1999-05-27) revendications	12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document décrivant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

I document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent: l'inventeur ou revendiqué ne peut être considéré comme novateur ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent: l'inventeur ou revendiqué ne peut être considéré comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature: cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

A document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 novembre 2003

Date d'expédition de présent rapport de recherche internationale

14/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.O. Box 1201
NL - 6800 EV Eindhoven
Tel. (+31-70) 340 3040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340 3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/01931

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9856355	A	17-12-1998	DE 19724696 A1 24-12-1998
			AU 736357 B2 26-07-2001
			AU 8336898 A 30-12-1998
			CN 1260714 T 19-07-2000
			WO 9856355 A1 17-12-1998
			EP 0994696 A1 26-04-2000
			HU 0002719 A2 28-12-2000
			JP 2002504108 T 05-02-2002
			NO 996049 A 07-02-2000
			NZ 501726 A 28-09-2001
			PL 337279 A1 14-08-2000
			SK 169999 A3 11-07-2000
			TR 9903069 T2 22-05-2000
			US 6267990 B1 31-07-2001
			ZA 9805142 A 12-01-2000
GB 2352172	A	24-01-2001	AUCUN
WO 9925374	A	27-05-1999	FR 2771010 A1 21-05-1999
			AT 239500 T 15-05-2003
			AU 740748 B2 15-11-2001
			AU 6837798 A 07-06-1999
			BR 9814885 A 03-10-2000
			CA 2310136 A1 27-05-1999
			CN 1279615 T 10-01-2001
			DE 69814444 D1 12-06-2003
			DK 1032414 T3 01-09-2003
			EA 2968 B1 26-12-2002
			EP 1032414 A1 06-09-2000
			WO 9925374 A1 27-05-1999
			HU 0004544 A2 28-06-2001
			JP 2001523646 T 27-11-2001
			NO 20002479 A 12-05-2000
			NZ 504220 A 30-05-2003
			PL 340561 A1 12-02-2001
			ZA 9806673 A 04-02-1999

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du candidat	POUR SUITE A DONNER voir la certification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEAA18)	
Demande internationale No. PCT/FR 0301831	Date du dépôt international (localisation) 24.06.2003	Date de priorité (localisation) 24.06.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/00		
Déposant LES LABORATOIRES SERVIER et al.		
1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiés et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.18 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT). Ces annexes comprennent : feuilles.		
3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : I ☒ Base de l'opinion II ☐ Priorité III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV ☐ Absence d'unité de l'invention V ☒ Déclaration motivée selon la règle 68.2(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI ☐ Certains documents cités VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale		
Date de réception de la demande d'examen préliminaire internationale 18.12.2003	Date d'achèvement du présent rapport 28.09.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80000 Munich Tél: +49 89 2369 - 0 Tél: 823654 après d Fax: +49 89 2369 - 4466	Fonctionnaire autorisé Vermeulen, S N° de téléphone +49 89 2369-7520 	

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01831

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(a)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

8. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration.

1. Déclaration

Nouveauté

Out: Revendications 1-16

Non: Revendications

Activité inventive

Out: Revendications 4,5

Non: Revendications 1-3,6-16

Possibilité d'application industrielle

Out: Revendications 1-16

Non: Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

46

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR 03/01831

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**Concernant le point V**

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Au vu de l'enseignement de la demande de brevet WO 98/56355, l'objet des revendications indépendantes 1, 13 et 14 n'implique pas d'activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

WO 98/56355, qui est considéré comme étant l'état de la technique la plus proche, concerne une composition pharmaceutique permettant la libération contrôlée d'agents à activité inhibitrice sur la transformation d'angiotensine (cf. page 2, dernier paragraphe), tel que le périntopril (cf. page 4, premier paragraphe).

Les exemples 1 à 4 de WO 98/56355 divulguant des particules de captopril recouvertes d'une pellicule d'enrobage qui correspond à la définition de la présente revendication 1, notamment la pellicule d'enrobage comprend du Eudragit B100 (= polymère hydrophile A) et du dibutyl phthalate (= composé hydrophobe B). Ces exemples ne diffèrent que par le choix de l'agent actif qui est enrobé, notamment le captopril. Toutefois, dans WO 98/56355 il est indiqué de façon explicite que plusieurs agents actifs peuvent être utilisés au même effet, y compris le périntopril (cf. page 4, premier paragraphe).

Au vu de WO 98/56355, les revendications 2-3, 8-12, 15 et 18 ne semblent pas non plus contenir de caractéristique supplémentaire qui, en combinaison avec l'objet de l'une quelconque des revendications dont elles dépendent, pourraient définir un objet impliquant une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT. Lesdites revendications sont anticipées par ledit document et/ou réfèrent à des pratiques courantes qui ne contribuent pas de façon essentielle à la solution du problème posé dans la présente demande.

L'objet des revendications 4 et 5 remplit les conditions de nouveauté et d'activité inventive (Article 33(2)-(3) PCT), dans la mesure où le composé hydrophobe B tel que défini n'est pas divulgué ni suggéré par l'état de la technique. La sélection spécifique du matériau composite constituant la pellicule d'enrobage permet la libération retardée et contrôlée de l'agent actif de manière à la fois temps-dépendant et pH-dépendant, ce qui n'est pas décrit ni suggéré dans les documents représentant l'état de la technique.

L'objet des revendications 1-18 est considéré susceptible d'application industrielle et par conséquent remplit les conditions énoncées à l'article 33(4) PCT.

MICROCÁPSULAS PARA LA LIBERACIÓN RETARDADA Y CONTROLADA DEL PERINDOPRIL

5 La presente invención se relaciona con cápsulas que permiten la liberación retardada y controlada del perindopril, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, destinadas a una administración por vía oral.

Más precisamente, la invención se relaciona con una forma microparticular con
10 liberación retardada y controlada de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la cual las fases de liberación retardada y controlada se manejan de manera segura gracias a un doble mecanismo: liberación "tiempo dependiente" iniciada después de cierto tiempo de permanencia en el estómago y liberación "pH dependiente" iniciada mediante un cambio de pH en el
15 momento de la entrada de las partículas en el intestino delgado. Las micropartículas de la presente invención son micropartículas con una granulometría comprendida entre 100 y 1.200 micrones que contienen perindopril e individualmente recubiertas por al menos una película de revestimiento que permite la liberación retardada y controlada de perindopril.

20

Se comercializa el perindopril bajo la forma de sal de *tert*-butilamina para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva. Especialmente, ejerce una actividad inhibidora sobre ciertas enzimas, como las carboxipolipeptidasas, las encefalinasas o la quininasa II. Especialmente, inhibe la
25 transformación del decapeptido angiotensina I en el octapeptido angiotensina II, responsable en ciertos casos de la hipertensión arterial, actuando sobre la enzima de conversión.

La utilización en terapéutica del perindopril y de sus sales farmacéuticamente aceptables permite reducir o inclusive eliminar la actividad de estas enzimas responsables de la enfermedad de hipertensión o insuficiencia cardiaca. La acción sobre la quininasa II tiene como resultado el aumento de la bradiquinina circulante y también la baja de la presión arterial mediante esta vía.

Actualmente, la sal de *tert*-butilamina de perindopril se administra por vía oral bajo la forma de un comprimido con liberación inmediata.

Se administra en la mañana en una toma diaria. Ahora bien, para un mejor tratamiento de la hipertensión arterial, se necesita no solamente controlar la tensión arterial sobre el conjunto del nictímero sino también asegurarse que el tratamiento permite evitar las subidas de tensión de los pacientes observadas especialmente en la madrugada. Estas subidas de tensión llamadas "picos de la madrugada" son extremadamente difíciles de controlar y son responsables de numerosos accidentes cardiovasculares en los pacientes que sufren de hipertensión.

Los comprimidos de perindopril actualmente comercializados permiten una cobertura tensional sobre el conjunto del nictímero pero no permiten preservarse totalmente contra la subida de tensión observada en la madrugada en los pacientes que sufren de hipertensión. Un estudio clínico en los pacientes con hipertensión demostró que, con el comprimido actual, las concentraciones plasmáticas en principio activo logradas entre las 4 y las 8 de la mañana son insuficientes para hacer desaparecer completamente esta subida de tensión observada en la mañana.

Con el fin de solucionar este problema, era necesario poner a punto una nueva forma galénica administrable una vez al día, que pueda garantizar la liberación y absorción

del principio activo en el momento deseado y permitiera controlar eficazmente la tensión arterial durante todo el día y especialmente en la mañana.

Ahora bien, es importante señalar que la mayoría de las formas con liberación retardada no pueden asegurar plenamente la liberación de principio activo dentro de un plazo prescrito.

En efecto, de manera convencional, las formas con liberación retardada se obtienen mediante revestimiento del PA por una capa de polímero entérico por ejemplo de copolímero de ácido metacrílico y de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT®L. Este tipo de revestimiento entérico es conocido por presentar una permeabilidad reducida en las condiciones de pH ácido del estómago y disolverse cuando el pH sube a un valor cercano al valor que existe en el intestino delgado, liberando así el principio activo (PA). Sin embargo, la variabilidad interindividual de las condiciones de pH gástrico y la duración de la evacuación gástrica no permiten asegurar con toda seguridad la liberación del PA después de un tiempo determinado.

Los sistemas con liberación retardada puramente "tiempo dependiente", es decir para los cuales la liberación del PA se inicia después de un tiempo determinado de permanencia en el tracto gastrointestinal, tampoco son satisfactorios. En efecto, debido a la variabilidad intra e inter individual del tiempo de permanencia gástrica, la liberación de perindopril puede producirse después de que éste haya pasado frente a su ventana de absorción, la cual se localiza, en el caso de perindopril, en la parte alta del tracto gastrointestinal. De esta manera, la bioabsorción puede ser baja, inclusive nula.

En este contexto, sería especialmente ventajoso disponer de una forma galénica con liberación retardada y controlada del perindopril que permita asegurar con certeza la liberación gracias a un doble mecanismo de iniciación de la liberación del perindopril: liberación "tiempo dependiente" iniciada después de un periodo de tiempo controlado en el estómago y liberación "pH dependiente" iniciada por una subida de pH cuando la forma galénica penetra en el intestino. Estos dos factores iniciadores de la liberación del perindopril puestos en serie darían al sistema galénico una gran seguridad de utilización. De esta manera, la liberación de perindopril sería garantizada después de un tiempo de latencia previamente ajustado, aún si la variación del pH no se ha producido como iniciador.

También, sería ventajoso que la forma con liberación retardada y controlada sea constituida por una pluralidad de microcápsulas con un diámetro inferior a 1.200 micrones. En efecto, para una tal forma, la dosis de PA para administrar se reparte entre un gran número de microcápsulas y por eso presenta las siguientes ventajas intrínsecas:

- El tiempo de permanencia de las microcápsulas en las partes altas del tracto puede ser prolongado, lo cual asegura un incremento del tiempo de paso del perindopril frente a las ventanas de absorción y de esta manera optimiza la biodisponibilidad del perindopril.
- La utilización de una mezcla de microcápsulas diferentes con perfiles de liberación retardada y controlada, permite realizar perfiles de liberación que presenten varias olas de liberación o aseguren, mediante un ajuste adecuado de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmático del PA constante.

- 5 -

- La variabilidad de la evacuación gástrica es menor, ya que se efectúa en este caso sobre un gran número de partículas y, desde el punto de vista estadístico, es más fácil de reproducir.
- 5 • Se evita que los tejidos estén en contacto con una dosis elevada de perindopril "dosis dumping". En efecto, cada microcápsula solo contiene una dosis muy reducida de perindopril. De esta manera, se evita el riesgo de deterioro de los tejidos por sobreconcentración local de perindopril.
- 10 • Es posible combinar varias formas galénicas con cinéticas de liberación diferentes (liberación inmediata y/o retardada y/o prolongada) que tengan varios principios activos co administrados con el perindopril, en estos sistemas "multimicrocapsulares".
- 15 • Es posible presentar estas microcápsulas bajo la forma de sobrecito, cápsula o comprimido.

Finalmente, también sería conveniente que la capa de revestimiento alrededor de las microcápsulas no sea muy gruesa. En efecto, una capa de revestimiento gruesa
20 tendría varias consecuencias negativas:

- (a) la fracción másica en excipiente en la forma galénica sería demasiado elevada, lo cual llevaría una masa de medicamento demasiado importante para ser ingerida fácilmente y por consiguiente, *in fine*, problemas de observancia que ponen en peligro el éxito del tratamiento;
- 25 (b) el tiempo de fabricación de las microcápsulas sería demasiado largo, típicamente varias horas.

Este problema se plantea con más acuidad para el perindopril ya que tiene una solubilidad muy elevada en medio acuoso.

Por consiguiente, sería especialmente interesante disponer de una forma galénica con liberación retardada y controlada de perindopril, que tenga de manera simultánea las siguientes propiedades:

- la liberación de perindopril se puede iniciar de dos maneras: mediante liberación "tiempo dependiente" cuando el tiempo de permanencia de las partículas en el estómago excede el tiempo de latencia deseado antes de la liberación del perindopril; o mediante liberación "pH dependiente" cuando el sistema penetra en el intestino. Estos dos factores iniciadores de la liberación del perindopril puestos en serie garantizan la liberación del perindopril después de un tiempo de latencia previamente ajustado, aún si la variación del pH no se ha producido como iniciador;
- está constituida por una pluralidad de microcápsulas de perindopril recubiertas, de pequeño tamaño;
- la fracción másica en excipiente de recubrimiento es limitada.

La liberación retardada o controlada de principios activos fue objeto de numerosos trabajos.

La solicitud FR-A-00 14876 describe un medicamento de tratamiento de las diabetes de tipo II, que incluye varios millares de microcápsulas de anti-hiperglicémicos (metformina) constituidas cada una por un núcleo que contiene al menos un anti-hiperglicémico y una película de recubrimiento (e.g. ácido esteárico y etilcelulosa) aplicada sobre el núcleo y que permite la liberación prolongada in vivo del anti-

hiperglicémico. Estas microcápsulas tienen una granulometría comprendida entre 50 y 1000 μm .

Esta solicitud FR-A-00 14876 no indica cómo se obtiene la liberación retardada y controlada de PA, con una iniciación "tiempo dependiente" y "pH dependiente" del

5 PA.

La solicitud de patente europea EP-A-O 609 961 divulga granulados orales de morfina, que permiten la liberación controlada del PA la cual se acelera mediante la subida del pH.

10

Estos granulados comprenden:

- o un núcleo de azúcar ($\phi = 100$ a $1700 \mu\text{m}$),
- o recubierto con una capa de activo con un ligante (PVP o HidroxiPropil-MetilCelulosa: HPMC),
- 15 o y un sobre externo con base en:
 - ♦ un polímero insoluble independientemente del pH (etilcelulosa o copolímero de éster metacrílico y de metacrilato de amonio: EUDRAGIT[®] RS o RL),
 - 20 ♦ un polímero entérico insoluble con pH ácido (copolímero de ácido metacrílico y de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT[®] L),
 - ♦ un componente parcialmente soluble con pH ácido (polietileno glicol, PVP, HPMC, Alcohol Polivinílico: APV),
 - ♦ eventualmente un plastificante (dietilftalato),
 - 25 ♦ y eventualmente una carga (talco).

Las fracciones másicas en PA son por ejemplo: 41%, 38,0%, 29,0%; y las fracciones másicas en sobre externo e.g.: 14.1%, 21,5%, y 12,3% (peso seco).

La liberación del PA se realiza con cualquier pH y se amplifica cuando el pH pasa de pH 1.2 a pH 7.5. Por consiguiente, se trata de una forma con liberación prolongada y no retardada.

La patente US-A-6,033,687 describe una formulación basada en diltiazem constituida por una mezcla de dos tipos de granulados ($\phi=1,4$ mm) con base en diltiazem: comprimidos con tiempo de latencia corto y granulados con tiempo de latencia largo.

Los perfiles de liberación se miden con pH 1. Estos granulados comprenden:

- un núcleo neutro de azúcar ($\phi=0,5-1,5$ mm),
- una capa de diltiazem asociado con un ligante (hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato, EUDRAGIT®),
- una capa externa única con base en lubricante (talco), de 2 copolímeros de éster metacrílico y de metacrilato de amonio EUDRAGIT® RS y EUDRAGIT® RL; un tensioactivo (laurilsulfato de sodio) y un plastificante (triethylcitrate).

En los granulados con tiempo de latencia corto, la fracción másica del recubrimiento representa el 12,3% contra el 30,3% en los granulados con tiempo de latencia largo. Sin embargo, esta técnica no permite obtener largos tiempos de latencia para tasas de pelliculaje inferiores al 30%. Por otra parte, teniendo en cuenta la variabilidad intra e inter individual del tiempo de residencia gástrica, este sistema de liberación retardada "tiempo dependiente" puede liberar el PA después de que éste haya

pasado frente a su ventana de absorción. De lo anterior resulta una pérdida importante de biodisponibilidad.

La patente EP-B-O 263 083 describe una composición de revestimiento de microcápsulas que permite obtener un perfil de liberación de PA del orden de cero y reproducible. Esta composición de revestimiento está compuesta por una mezcla:

- o un endurecedor polímero que asegura la estabilidad mecánica de esta membrana y que pueda ser e.g.: etilcelulosa o copolímero(s) del ácido metacrílico (Eudragit E, L S o RS),
- o un compuesto lipófilo, e.g.: ácido esteárico o parafina;
- o y talco.

Esta composición de revestimiento está presente en las microcápsulas a razón del 15% al 35% en peso sobre seco, por ejemplo. Las proporciones endurecedor polímero/ compuesto lipófilo son por ejemplo del 44% y 42% respectivamente en los ejemplos 4 y 5.

Los perfiles obtenidos son perfiles sin tiempo de latencia de duración variable. No se indica ni se menciona cómo se obtiene un perfil de liberación retardada y controlada iniciada después del tiempo del tiempo de latencia y/o por una variación del pH.

La solicitud WO 01/58424 A1 divulga microcápsulas "flotantes" cubiertas con un revestimiento entérico por ejemplo con base en Eudragit® L, estearato de magnesio, talco, y un plastificante tal como el dibutylsebazato. Este revestimiento pueda ser envuelto en una película "bioadhesiva" con base en quitosan e.g. Como cualquier revestimiento entérico, el revestimiento entérico según esta WO 01/58424, se

relaciona con una liberación "pH dependiente" y no como la conjunción de una liberación "tiempo dependiente" y una liberación "pH dependiente". Por otra parte, las figuras 1 a 3 de esta solicitud indican que el simple objetivo de liberación "pH dependiente" se logra de manera muy imperfecta ya que hasta el 20% del PA es liberado en únicamente dos horas con pH ácido constante. Ya que las partículas descritas en esta solicitud flotan en el estómago, su tiempo de permanencia gástrica se describe como incrementado, lo cual indica que inclusive se puede temer la ausencia de cualquier liberación "pH inicial". Finalmente, la liberación se efectúa de manera incontrolada por medio de los escapes parásitos de PA dentro del estómago.

En todas estas propuestas técnicas anteriores, la liberación del PA se opera bien sea bajo el efecto de la duración de estadía en el tracto gastrointestinal, o bajo el efecto de una subida del pH que interviene en el momento del paso del estómago en el intestino delgado. En el primer caso, no es posible obtener un tiempo de latencia sin liberación de PA (sin forma de retraso), y se puede temer que una parte del PA sea liberada in vivo más allá de su ventana de absorción (partes altas del tracto gastrointestinal), por consiguiente no absorbido en el caso de una evacuación gástrica demasiado rápida. En el segundo caso, si la forma galénica permanece en el estómago, no está sometida a un cambio de pH. Por consiguiente la liberación del PA no se produce o se produce poco. Por supuesto, tal situación es bastante desafortunada ya que esto equivale a una absorción muy baja del PA, inclusive nula, por consiguiente a una ineficacia terapéutica que puede ser grave.

Por consiguiente, el arte anterior no incluye ningún sistema galénico que permita retardar o garantizar con certeza la liberación del principio activo mediante un doble mecanismo de liberación "tiempo dependiente" y liberación "pH dependiente".

Por otra parte, a la fecha no existe ninguna forma con liberación retardada y controlada de antihipertensor de tipo inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

5 Dentro de tal estado de la técnica, uno de los objetivos esenciales de la presente invención consiste en suministrar un nuevo sistema galénico multimicroparticular para la administración oral de perindopril, siendo este sistema del tipo con liberación retardada y controlada, el cual asegura la liberación del perindopril con toda certeza gracias a un doble mecanismo de liberación "tiempo dependiente" y "pH
10 dependiente". Estos dos factores iniciadores de la liberación de perindopril puestos en serie garantizan la liberación del perindopril después de un tiempo de latencia previamente ajustado, aún si la variación del pH no se ha producido como iniciador.

Un objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer una forma
15 galénica conformada de una pluralidad de microcápsulas que permiten la liberación del perindopril con pH 1.4 según un perfil de liberación retardada la cual presenta un tiempo de latencia de duración ajustable entre 1 y 8 horas, y preferiblemente entre 1 a 5 horas, seguido por una fase de liberación cuyo tiempo de semiliberación $t_{1/2}$ está comprendido entre 0,5 y 25 horas.

20

El objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer una forma galénica conformada por una pluralidad de microcápsulas que permiten la liberación del perindopril según un perfil controlado cuando el pH pasó de 1,4 a 6,8.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proponer una forma galénica
25 constituida por un gran número, por ejemplo del orden de varios millares de microcápsulas, asegurando esta multiplicidad, de manera estadística, una buena reproductibilidad de la cinética de tránsito del perindopril dentro de todo el tracto

gastrointestinal, de tal manera que resulte un mejor control de la biodisponibilidad y por consiguiente una mejor eficacia.

Un objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer una forma galénica de perindopril conformada por una pluralidad de microcápsulas envueltas, evitando así la utilización de grandes cantidades de recubrimiento.

Un objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer una forma farmacéutica conformada por una pluralidad de microcápsulas envueltas que permite presentar el perindopril bajo una forma fácil de ingerir: sobrecito, comprimido que se pueden desagregar, cápsula, etc...

Un objetivo esencial de la presente invención consiste en proponer una forma farmacéutica conformada por una pluralidad de microcápsulas envueltas que permite mezclar el perindopril con varios otros principios activos.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proponer una forma farmacéutica conformada por una pluralidad de microcápsulas envueltas que contienen cada una un núcleo neutro.

Habiéndose propuesto los objetivos anteriormente mencionados, entre otros, los inventores tuvieron el mérito de poner a punto, para asegurar una liberación certera y una buena bioabsorción del perindopril, un sistema galénico preferiblemente multimicrocapsular cuya característica esencial es una doble iniciación de la liberación del perindopril. Lo anterior presenta un progreso importante con respecto a los sistemas de liberación controlada de PA conocidos hasta ahora, en los cuales la liberación de PA se inicia mediante un único factor: para unos sistemas, el tiempo

de permanencia en el tracto gastrointestinal y para otros sistemas, una variación de pH.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con microcápsulas "reserva" para la liberación retardada y controlada del perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables destinadas a la administración oral caracterizadas en que estas microcápsulas están:

- ♦ constituidas por micropartículas de perindopril o una de sus sales farmacéuticamente aceptables recubiertas cada una por al menos una película de revestimiento, siendo constituida esta película de revestimiento por un material compuesto, el cual comprende:
 - al menos un polímero hidrófilo A portador de agrupaciones ionizadas con pH neutro,
 - al menos un compuesto hidrófobo B, que representa una fracción másica (% peso con respecto a la masa total de las microcápsulas) inferior o igual a 40,
- ♦ de un diámetro inferior a 1200 micrones.

El polímero hidrófilo A portador de agrupaciones ionizadas con pH neutro se elige ventajosamente entre los derivados de la celulosa: celulosa acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil celulosa acetato succinato; los copolímeros de ácido metacrílico y el éster de ácido metacrílico, los copolímeros de ácido metacrílico y de éster de ácido acrílico (Eudragit® S o L) y sus mezclas.

Preferiblemente, el polímero hidrófilo A es un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo (Eudragit[®] L100 / Eudragit[®] S100) así como el copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo (Eudragit[®] L100-55).

El compuesto hidrófobo B será ventajosamente un compuesto elegido entre las ceras vegetales (Dynasan[®] P60, Dynasan[®] P116), los aceites vegetales hidrogenados, los triglicéridos hidrogenados y sus mezclas.

Preferiblemente, el compuesto hidrófobo B es un aceite vegetal hidrogenado.

Más especialmente, la película de recubrimiento de estas microcápsulas de perindopril está constituida por una mezcla de polímero hidrófilo A y por el compuesto hidrófobo B en el cual el porcentaje ponderado B/A está comprendido entre 0,2 y 4, y preferiblemente entre 0,5 y 2.

Esta proporción será ajustada teniendo en cuenta la naturaleza de los constituyentes de tal manera que:

- con un pH constante 1,4, el perfil de disolución incluye una fase de latencia con una duración superior o igual a media hora –preferiblemente comprendida entre 1 y 8 horas, y más preferiblemente todavía entre 1 a 5 horas,
- el paso, en cualquier momento durante la fase de latencia, de pH 1.4 a pH 6.8 conduce a una fase de liberación del perindopril.

Una de las ventajas determinantes del sistema galénico multimicrocapsular, con liberación retardada y controlada del perindopril, según la invención, consiste en

hacer intervenir *in vivo* dos factores iniciadores de la liberación del perindopril en el tracto gastrointestinal (TGI), es decir:

- la duración de permanencia en el estómago: liberación "tiempo iniciado",
- 5 - la variación de pH: liberación "pH iniciada".

Estos dos factores iniciadores de la liberación del perindopril funcionan en serie, de manera que confieren al sistema galénico una gran seguridad de utilización. Por consiguiente, la liberación del perindopril está garantizada después de un tiempo de latencia previamente ajustado, aún si la variación de pH no intervino como iniciador. Así, se solucionan los problemas de variabilidad interindividual. La eficacia del medicamento que incluye tal sistema galénico es asegurada, al respetar una cronobiología predeterminada y adaptada a los resultados terapéuticos buscados.

15 Además, para el perindopril cuya ventana de absorción es limitada, es especialmente ventajoso que la forma con liberación retardada y luego controlada sea una pluralidad de microcápsulas "reserva" y presente por consiguiente las siguientes ventajas intrínsecas:

- 20 • El tiempo de permanencia de las microcápsulas en las partes altas del tracto se puede prolongar, lo cual asegura un incremento de la duración de paso del perindopril frente a su ventana de absorción y optimiza de esta manera la biodisponibilidad,
- 25 • La utilización de una mezcla de microcápsulas con perfiles diferentes de liberación retardada y controlada, permite realizar perfiles de liberación que presentan varias olas de liberación o aseguran mediante un ajuste

adecuado de las diferentes fracciones, un nivel de concentración plasmático del perindopril constante,

- Una menor sensibilidad del sistema a la variabilidad de evacuación gástrica, ya que la evacuación que se efectúa en el presente caso sobre un gran número de partículas es más reproducible desde el punto de vista estadístico,
- Posibilidad de presentar estas microcápsulas bajo la forma por ejemplo de sobres, cápsulas o comprimidos.

El sistema galénico multimicrocapsular según la invención permite asegurar con gran certeza una liberación retardada y controlada del perindopril en el TGI, gracias a dos iniciadores y sustraerse de esta manera a la variabilidad inter e intra individual de las condiciones de pH in vivo, durante la evacuación gástrica, siendo al mismo tiempo económicamente viable y fácil de ingerir (observancia optimizada).

Según una característica especialmente ventajosa del modo de realización preferido:

- con pH constante 1,4, la fase de liberación controlada que sigue la fase de latencia es tal que el tiempo de liberación del 50% en peso de perindopril (t_{50}) se define como sigue (en horas): $0,25 \leq t_{50} \leq 35$, preferiblemente $0,5 \leq t_{50} \leq 20$.

En la práctica, la fase de liberación del perfil de liberación *in vitro* del perindopril con pH 1,4 constante, posee un tiempo de semiliberación el cual es ajustable.

Según otra característica interesante del modo de realización preferido:

- la fase de liberación que sigue el paso de pH 1,4 a pH 6,8 es tal que el tiempo de liberación del 50% paso del perindopril ($t_{1/2}$) se define como sigue (en horas): $0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$ preferiblemente $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

Preferiblemente, las microcápsulas según la invención incluyen una sola película de revestimiento compuesto AB, lo cual simplifica su preparación y limita la proporción de revestimiento.

En las microcápsulas según la invención, el perindopril preferiblemente se presentará bajo la forma de una sal de *tert*-butilamina o de sal de arginina.

Preferiblemente, el perindopril se deposita sobre un núcleo neutro con un diámetro comprendido entre 50 y 600 micrones.

Sin que sea limitativo, se reveló que es conveniente que el núcleo neutro sea de sucrosa, dextrosa, lactosa o celulosa.

Ventajosamente, el perindopril se deposita mediante las técnicas conocidas de la persona versada en la materia, por ejemplo la técnica de aspersor de recubrimiento en lecho de aire fluidizado, sobre núcleos neutros de dextrosa o sucrosa con un diámetro comprendido entre 200 y 600 micrones.

Desde el punto de vista cuantitativo, la monocapa de revestimiento representa por mucho el 40%, preferiblemente por mucho el 30% en peso de las microcápsulas. Tal proporción limitada de película permite realizar unidades galénicas que contienen,

cada una, una alta dosis de principio activo soluble, sin exceder un tamaño redhibitorio con respecto a la deglución. La observancia y por consiguiente el éxito del tratamiento se verán mejorados.

- 5 Las microcápsulas descritas anteriormente pueden ser utilizadas para la fabricación de nuevas composiciones farmacéuticas con base en perindopril, con cualidades técnicas terapéuticas optimizadas y que se presentan preferiblemente bajo la forma de comprimidos ventajosamente disgregables y más preferiblemente todavía que se puedan dispersar en la boca, de polvos o gélulas, y preferiblemente gélulas.

10

Estas microcápsulas son tanto más interesantes que además están perfectamente toleradas por el organismo, especialmente al nivel gástrico y por otra parte pueden ser obtenidas fácilmente y a bajo costo.

- 15 Además, la presente invención se relaciona con estas nuevas composiciones farmacéuticas como tales, originales en su estructura, presentación y composición. Estas composiciones farmacéuticas preferiblemente serán administradas por vía oral, por la noche antes de acostarse.

- 20 Es importante señalar que puede ser interesante mezclar en una misma gélula un mismo comprimido o un mismo polvo, por lo menos dos tipos de microcápsulas con cinéticas de liberación diferentes pero comprendidas dentro del marco característico de la invención.

- 25 También se puede mezclar las microcápsulas según la invención con cierta cantidad de perindopril inmediatamente disponible en el organismo.

También se puede considerar la posibilidad de asociar microcápsulas que contienen perindopril con microcápsulas que contienen principios activos distintos del perindopril. Preferiblemente, microcápsulas de indaparamida podrán ser asociadas a las microcápsulas de perindopril.

5

Estas composiciones farmacéuticas obtenidas a partir de las microcápsulas según la invención son útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca.

10 Un estudio clínico realizado en pacientes con gélulas que contienen microcápsulas según la invención, administradas hacia las 10 p.m. demostró que las concentraciones plasmáticas en principio activo eran de tal importancia que permitían disminuir considerablemente la subida tensional observada en la mañana y mejorar el control tensional durante este periodo.

15

Por otra parte, se demostró durante este estudio clínico que con las microcápsulas según la invención, la cobertura tensional era perfecta durante todo el nightmero, que el número de pacientes con una presión arterial normalizada era superior al número de pacientes obtenido con el comprimido de liberación inmediata, y que finalmente se
20 podía observar una clara mejora de la variabilidad interindividual.

25

Finalmente, se observó durante este estudio clínico que, contrariamente al comprimido de liberación inmediata actualmente comercializado, el cual se debe tomar antes de las comidas ya que la toma de alimentos modifica la biodisponibilidad del principio activo, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser administradas antes o después de las comidas, sin modificación de biodisponibilidad.

Los ejemplos de fórmulas de microcápsulas de perindopril a continuación ilustran la invención sin de ninguna manera limitarla.

1. Preparación de las microcápsulas de perindopril

5

Fase A: Preparación de micropartículas de perindopril

10

157 gramos de sal de *tert*-butilamina de perindopril y 17 gramos de hidroxipropilcelulosa se disuelven en 1300 gramos de acetona. Se pulveriza la suspensión sobre 1500 gramos de microesferas de azúcar con un diámetro promedio comprendido entre 355 y 500 μm en un aspersor de recubrimiento Glatt gpcg3. La película se debe aplicar en las siguientes condiciones: temperatura producto: 37-39°C, flujo de pulverización: 42 g/mn, presión de atomización: 1.8 bar.

15

Fase B: Preparación de las microcápsulas de perindopril

20

El polímero hidrófilo A y el compuesto hidrófobo B se disuelven en isopropanol calentado a una temperatura comprendida entre 65 y 75°C. Se pulveriza la solución sobre micropartículas de perindopril preparadas en la fase A en aspersor de recubrimiento Glatt GPCG3. La película se debe aplicar en las siguientes condiciones: temperatura producto: 36-41°C, flujo de pulverización: 8-12 g/mn, presión de atomización: 1.5 bar.

2. Ejemplos de formulaciones

25

Los ejemplos de formulaciones se dan en la siguiente tabla:

	<i>Constituyentes de las microcápsulas</i>		
	<i>Micropartículas de perindopril (g)</i>	<i>Polímero A Naturaleza/Cantidad (g)</i>	<i>Compuesto B Naturaleza/Cantidad (g)</i>
Fórmula 1	700	Eudragit® L100 37	Aceite de palma hidrogenada 56
Fórmula 2	700	Eudragit® L100 140	Aceite de palma hidrogenada 93
Fórmula 3	700	Eudragit® L100 93	Aceite de palma hidrogenada 140
Fórmula 4	700	Eudragit® L100 105	Aceite de palma hidrogenada 70
Fórmula 5	700	Eudragit® L100-55 105	Aceite de semillas de algodón hidrogenado 70

Observaciones: las cantidades de isopropanol utilizadas para la preparación de las fórmulas 1 a 5 son respectivamente de 840 g, 2100 g, 2100 g, 1576 g y 1575 g.

- 5 Las microcápsulas de las fórmulas 1 a 5 fueron probadas en un aparato de prueba de disolución conforme a la farmacopea mantenido a 37°C y agitado a 100 revoluciones por minuto con pH constante o con pH evolutivo.

Los resultados de estas pruebas se presentan en las figuras 1 a 5 en anexo.

10

Figura 1: Fórmulas 1 y 2

15

Estas microcápsulas fueron probadas en un medio HCl con pH 1,4. Los perfiles de liberación obtenidos con estas dos fórmulas son característicos de una liberación retardada y prolongada. Para estas dos fórmulas, la fase de liberación se inicia sin cambio de pH después de tiempos de latencia respectivamente de 1 y 3 horas. Se puede observar que a pesar de tiempos de latencia diferentes, las elecciones

apropiadas de las relaciones Eudragit® L100/aceite de palma permitieron obtener cinéticas de liberación cercanas durante la fase de liberación

Figura 2: Fórmula 2

5

Estas microcápsulas fueron probadas en un medio HCl con pH 1,4 durante 3 horas y luego con pH 6,8 posteriormente.

Los perfiles de liberación son característicos de una liberación retardada y
10 prolongada. La fase de liberación se inicia en el momento del cambio de pH a $t = 3$ horas. El examen comparativo de los perfiles de liberación con pH 1,4 y con pH evolutivo demuestra por consiguiente que la liberación puede ser iniciada por un cambio de pH o sin cambio de pH.

15 **Figura 3: Fórmula 3**

Estas microcápsulas fueron probadas en un medio HCl con pH 1,4. El perfil de liberación es característico de una liberación retardada y prolongada. La fase de liberación se inicia sin cambio de pH después de un tiempo de latencia de 6 horas.

20

Figura 4: Fórmula 4

Estas microcápsulas fueron probadas bien sea con pH constante (1,4) o con pH evolutivo (1,4 durante 3 horas y luego 6,8). Los perfiles de liberación son
25 característicos de una liberación retardada y prolongada. Se puede observar que con un pH evolutivo, la fase de liberación es doblemente iniciada con $t = 1$ hora sin

cambio de pH, y luego la elevación del pH a $t = 3$ horas inicia después del cambio de pH el segundo mecanismo de liberación.

Figura 5: Fórmula 5

5

Estas microcápsulas fueron probadas con pH 1,4. El perfil de liberación es característico de una liberación retardada y prolongada. La fase de liberación se inicia sin cambio de pH después de un tiempo de latencia de 2,5 horas.

REIVINDICACIONES

1- Microcápsulas "reserva" para la liberación retardada y controlada de
5 perindopril o de sus sales farmacéuticamente aceptables destinadas a la
administración oral, caracterizadas en que estas microcápsulas están:

♦ constituidas por micropartículas de perindopril o de una de sus sales
farmacéuticamente aceptables recubiertas cada una por al menos una
10 película de revestimiento, siendo constituida esta película de revestimiento
por un material compuesto el cual incluye:

- al menos un polímero hidrófilo A portador de agrupaciones ionizadas
con pH neutro,
- al menos un compuesto hidrófobo B que representa una fracción
15 másica (% peso con respecto a la masa total de las micropartículas)
inferior o igual a 40,

♦ tienen un diámetro inferior a 1200 micrones.

2- Microcápsulas de perindopril o de una de sus sales farmacéuticamente
20 aceptables según la reivindicación 1 que se caracterizan en que el polímero hidrófilo
A se elige entre los derivados de la celulosa, los copolímeros de ácido metacrílico y
de éster de ácido metacrílico, los copolímeros de ácido metacrílico y de éster de
ácido acrílico y sus mezclas.

3- Microcápsulas según la reivindicación 2 que se caracterizan en que el
25 polímero hidrófilo A es un copolímero de ácido metacrílico y de metacrilato de metilo
o el copolímero de ácido metacrílico y de acrilato de etilo.

4- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 que se caracterizan en que el compuesto hidrófobo B se elige entre las ceras vegetales, los aceites vegetales hidrogenados, los triglicéridos hidrogenados y sus mezclas.

5

5- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que se caracterizan en que el compuesto hidrófobo B es un aceite vegetal hidrogenado.

6- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que se caracterizan en que la película de revestimiento está constituida por una mezcla de polímero hidrófilo A y por el compuesto hidrófobo B en el cual la proporción ponderal B/A está comprendida entre 0,2 y 4.

7- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 tales que la película de revestimiento permita:

- con pH 1.4 obtener un perfil de disolución que incluya una fase de latencia con una duración superior o igual a media hora —preferiblemente comprendida entre 1 y 8 horas, y más preferiblemente todavía entre 1 y 5 horas,
- obtener una fase de liberación del perindopril, en cualquier momento durante la fase de latencia después del paso de pH 1,4 a pH 6,8.

8- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que se caracterizan en que el perindopril se encuentra bajo la forma de sal de tert-butilamina.

9- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que se caracterizan en que el perindopril se encuentra bajo la forma de sal de arginina.

10- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9
5 caracterizadas en que el perindopril o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se deposita sobre un núcleo neutro de diámetro comprendido entre 50 y 600 micrones.

11- Microcápsulas según la reivindicación 10 que se caracterizan en que el
10 núcleo neutro hidrófilo es de sucrosa, dextrosa, lactosa o celulosa.

12- Microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que se caracterizan en que están asociadas con microcápsulas de indapamida.

13- Utilización de las microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1
15 a 12 para la preparación de composiciones farmacéuticas preferiblemente bajo la forma de comprimidos, polvos o gélulas.

14- Composición farmacéutica que se caracteriza en que comprende
20 microcápsulas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15- Composición farmacéutica según la reivindicación 14 que se caracteriza en que se presenta bajo la forma de comprimidos, polvos o cápsulas, preferiblemente cápsulas.

16- Composición farmacéutica según la reivindicación 14 o 15 útil para el
tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca.

Anexos

FIGURA 1: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de las fórmulas 1 y 2 sin cambio de pH

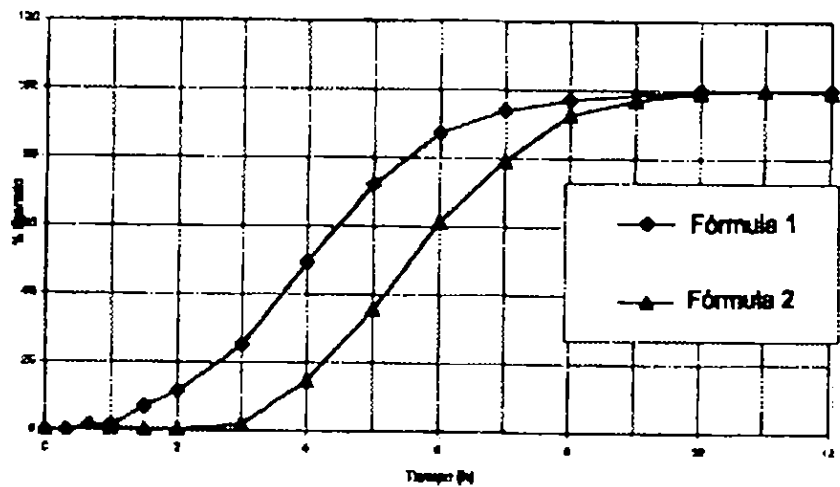
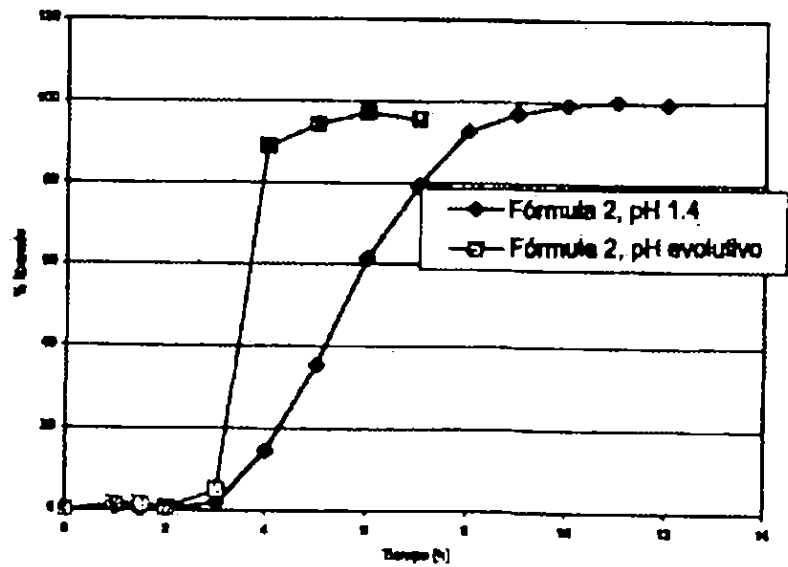


FIGURA 2: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de la fórmula 2 con o sin cambio de pH



74

Anexos

FIGURA 3: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de la fórmula 3 sin cambio de pH

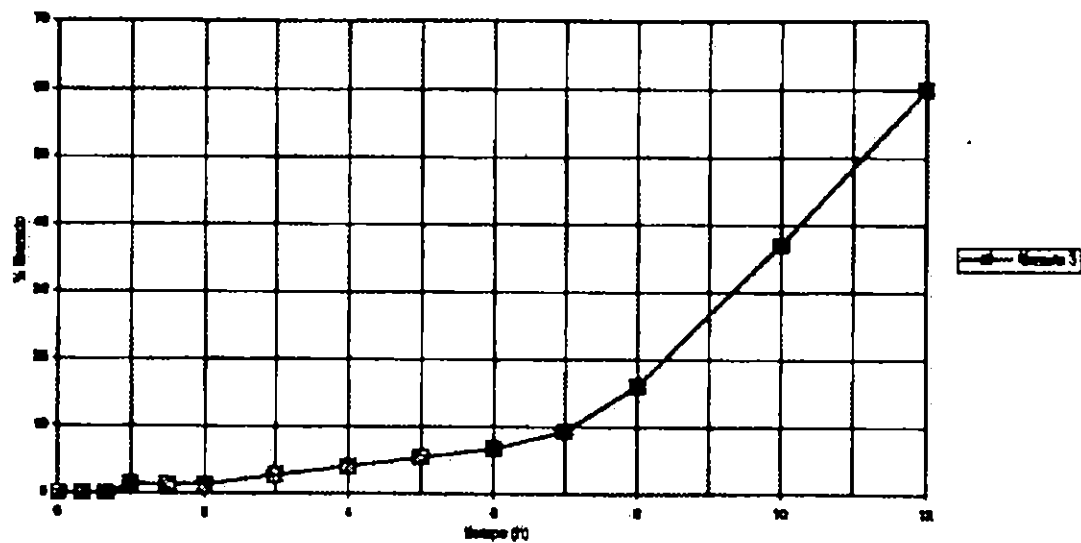
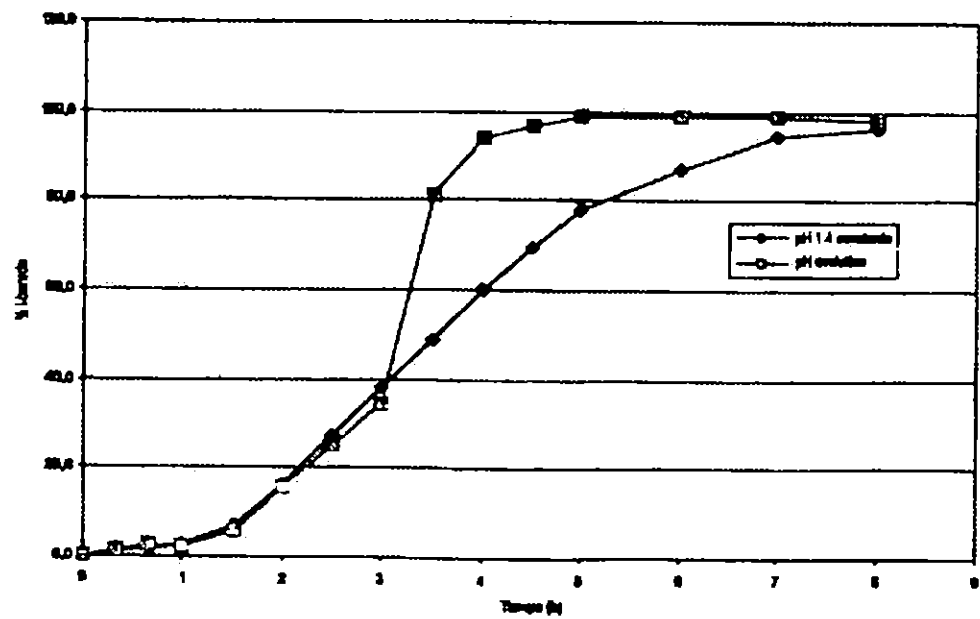


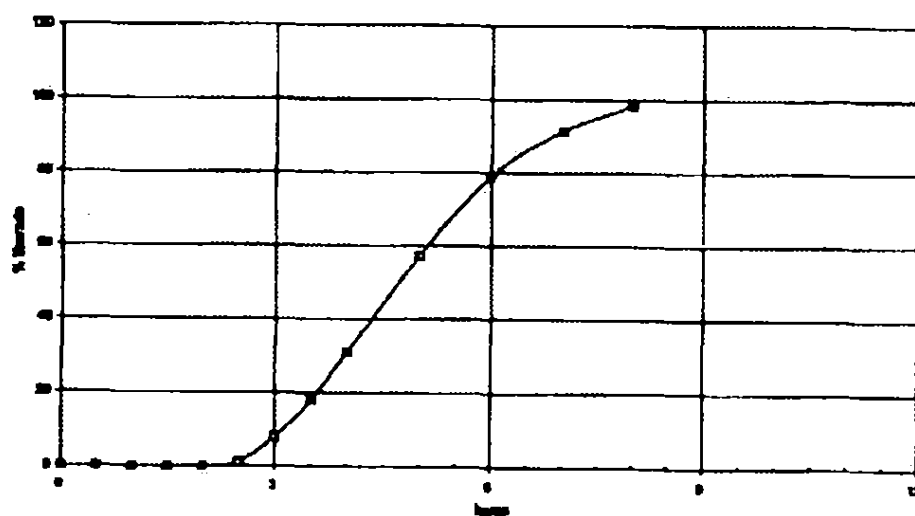
FIGURA 4: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de la fórmula 4 con o sin cambio de pH



75

Anexos

FIGURA 5: Perfiles de liberación de las microcápsulas de perindopril de la fórmula 5
sin cambio de pH



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante	PARA DAR CURSO	Ver la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (formulario PCT/IPEA/416)
Solicitud internacional n° PCT/FR 03/01931	Fecha de solicitud internacional 24/08/2003	Fecha de prioridad 24/08/2002
Clasificación internacional de las patentes (CIB) o clasificación nacional y CIB A811K9 / 50		
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER et al.		

1. De conformidad con el artículo 36, se transmite al solicitante el presente informe de examen preliminar internacional establecido por la administración encargada del examen preliminar internacional.

2. El presente INFORME comprende 4 hojas, incluyendo la presente hoja de cubierta

- ☐ Con ANEXOS, o sea hojas de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos los cuales fueron modificados y que sirven de base al presente informe o de hojas que contienen rectificaciones hechas ante la administración encargada del examen preliminar internacional (ver la regla 70.16 y la Instrucción 607 de las Instrucciones administrativas del PCT)

Estos anexos comprenden _____ hojas.

3. El presente Informe comprende indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--|
| I | ☒ | Base del Informe |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☐ | Ausencia de formación de opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial |
| IV | ☐ | Ausencia de unidad de invención |
| V | ☒ | Declaración motivada en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial, citas y explicaciones que apoyan esta declaración |
| VI | ☐ | Algunos documentos citados |
| VII | ☐ | Irregularidades en las solicitud internacional |
| VII | ☐ | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 18/12/2003	Fecha de terminación del presente informe 23/09/2004
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tel: +48 9 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 9 2399-4465	Funcionario autorizado VERMEULEN, S Tel: +49 9 2399 7520 Sello: Oficina Europea de Patentes

I. Base del informe

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (*Las hojas de reemplazo que fueron entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación hecha de conformidad con el Artículo 14 se consideran en el presente informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17))*):

Descripción, páginas:

1-17 tales como inicialmente solicitadas

Reivindicaciones, N°:

1-16 tales como inicialmente solicitadas

Dibujos, hojas:

1/3-3/3 tales como inicialmente solicitadas

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles para la administración o le fueron enviados en el idioma en que se presentó la solicitud internacional, salvo indicación contraria dada en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción entregada para los fines de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En cuanto a las **secuencias de nucleótido y/o aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de las **secuencias**:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado con la solicitud internacional, en forma legible por computador.
- ☐ entregado posteriormente a la administración, en forma escrita.
- ☐ entregado posteriormente a la administración, en forma legible por computador.
- ☐ se entregó la declaración según la cual el listado de las secuencias por escrito y suministrado posteriormente, no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal y como fue presentada.
- ☐ se entregó la declaración según la cual las informaciones registradas en forma legible por computador son idénticas a aquellas del listado de las secuencias presentado por escrito.

4. Las modificaciones han conducido a la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos. :
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe ha sido establecido, sin tener en cuenta (algunas) modificaciones que fueron consideradas como yendo más allá del texto de la invención tal y como fue presentado, tal y como se indica a continuación (regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga modificaciones de esta naturaleza debe ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

6. Observaciones adicionales, si es el caso:

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones con base en esta declaración.

1. Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones 1-16
	NO	Reivindicaciones
Actividad inventiva	SI	Reivindicaciones 4,5
	NO	Reivindicaciones 1-3, 6-16
Aplicabilidad industrial	SI	Reivindicaciones 1-16
	NO	Reivindicaciones

- 2. Citas y explicaciones**
ver hoja separada

Acerca del punto V

Declaración motivada en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones con base en esta declaración

Considerando la enseñanza de la solicitud de patente WO 98/56355, el objeto de las reivindicaciones independientes 1, 13 y 14 no implica la actividad inventiva tal y como se define en el artículo 33(3) PCT.

WO 98/56355, la cual es considerada como siendo el estado de la técnica más cercano, se refiere a una composición farmacéutica que permite la liberación controlada de agentes con actividad inhibidora sobre la transformación de angiotensina (cf. página 2, último párrafo), tal como el perindopril (cf. página 4, primer párrafo).

Los ejemplos 1 a 4 de WO 98/56355 divulgan partículas de captopril recubiertas por una película de revestimiento que corresponde a la definición de la presente reivindicación 1, especialmente la película de revestimiento comprende Eudragit S100 (= polímero hidrófilo A) y dibutil italato (= compuesto hidrófobo B). Estos ejemplos solo difieren por la elección del agente activo recubierto, especialmente el captopril. Sin embargo, en WO 98/56355 se indica de manera explícita que se pueden utilizar varios agentes activos para el mismo efecto, incluyendo el perindopril (cf. página 4, primer párrafo).

Considerando la patente WO 98/56355, las reivindicaciones 2-3, 6-12, 15 y 16 tampoco parecen contener características adicionales las cuales, en combinación con el objeto de cualquiera de las reivindicaciones de las cuales dependen, podrían definir un objeto que implique una actividad inventiva tal y como está definida en el artículo 33(3) PCT. Dichas reivindicaciones están anticipadas por dicho documento y/o se refieren a prácticas corrientes que no contribuyen de manera esencial a la solución del problema planteado en la presente solicitud.

El objeto de las reivindicaciones 4 y 5 cumple con todos los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículo 33(2)-(3) PCT), en la medida en que el compuesto hidrófobo B tal y como se define no se divulga ni se sugiere por el estado de la técnica. La selección específica del material compuesto que constituye la película de revestimiento permite la liberación retardada y controlada del agente activo de una manera a la vez tiempo-dependiente y pH-dependiente, lo cual no se encuentra descrito ni sugerido en los documentos que representan el estado de la técnica.

El objeto de las reivindicaciones 1-16 se considera susceptible de aplicación industrial y por consiguiente cumple con los requisitos enunciados en el artículo 33(4) PCT.

82

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003952 00000000 Folios: 42
Fecha (AMB): 2005-01-19 16:48:02
Tramite : 011 PCT-PATENT I79 FASE MARCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 114
FECHA : ENERO 3 DE 2005

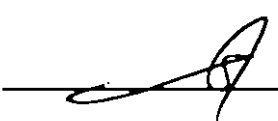
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758703	03/01/2005	45,625,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE BOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ob 14526-841-002-7

83

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	(x)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(x)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(x)
- Descripción de la invención.	()	(x)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(x)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(x)

COMPLETA (x) INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Eduar Navarrio

Fecha: 19-01-2005

82
84

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
LES LABORATOIRES SERVIER

Oficio N°

12041

ASUNTO:

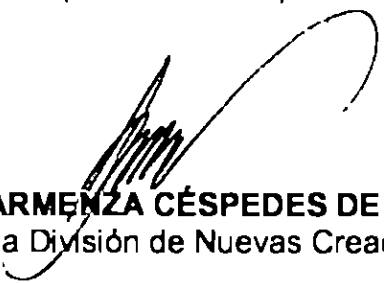
Radicación N°	05-3952
Solicitud internacional	PCT/FR2003/001931
Fecha inicio fase nacional	24/01/2005
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

04 FEB. 2005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia