



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA MULTICAPA DISPERSABLE EN AGUA

_____ Y QUE CONTIENE UNA COMBINACIÓN DE AGENTES ANTI-PALÚDICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS , FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-070108- -00000-0000

Fecha: 2012-04-30 11:47:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 54 rue La Boétie,
75008 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Jonathan CHAN-SEW

c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. Frantz ELBAZ

c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/052369

Fecha: 04 de noviembre de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/055083 A3

Fecha: 12 de mayo de 2011

6

Título (54)

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA MULTICAPA DISPERSABLE EN AGUA Y QUE
CONTIENE UNA COMBINACIÓN DE AGENTES ANTI-PALÚDICOS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/020

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

05 de noviembre de 2009

(31) Número de Solicitud

0905299

9

Comprobante de pago No.: 12-0036568

Fecha: 16 de abril de 2012

Comprobante de pago No.: 12-0036582

Fecha: 16 de abril de 2012

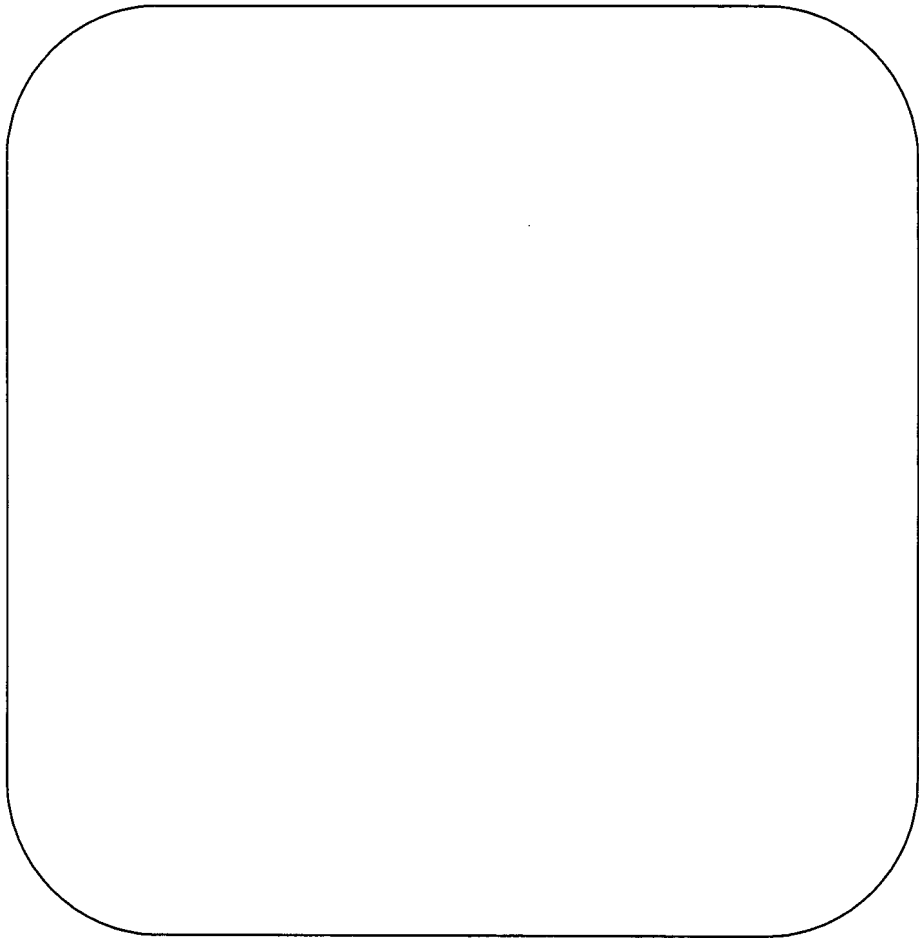
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 25 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$750.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poder de
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/055083 A3.
- ☒ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1.  Publicación Internacional WO 2011/055083 A3

Descripción:

Páginas 21 en español

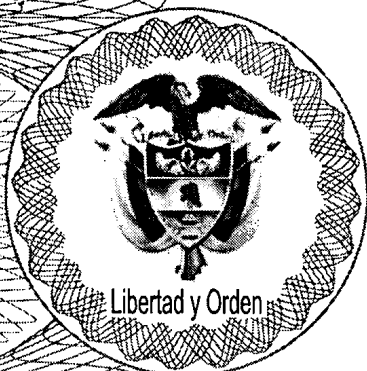
Reivindicaciones: Número (s) 35

Figuras: Número (s)

2.  **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3.  Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **CALADO NOGUERA EDUARDO**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/16/2012 15:56:53 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMEQ155653770**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **12336**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

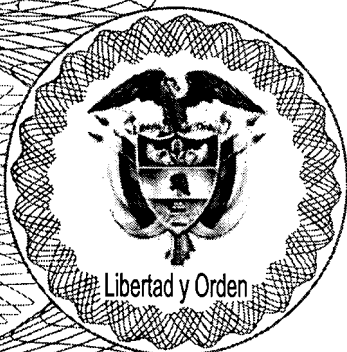
Número de hojas: **4**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100128899401844

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **TRUQUE VELEZ COLOMBIA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/16/2012 15:57:24 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMEQ155724740**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **12336**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100128899401844

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

Mr Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

sanofi-aventis Ref No. FR2009/119

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of 5 November 2009, for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2009/119, and entitled

Water-dispersible multilayer pharmaceutical composition containing a combination of antimalarial agents

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

Priority Application Filing Date: November 5, 2009
Priority Application No.: FRANCE,0905299

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Montpellier on this 19 day of october 2010
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: **CHAN-SEW Jonathan**
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

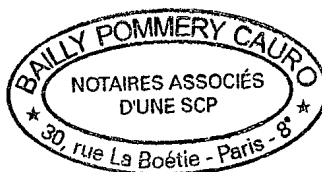
Witnessed by:

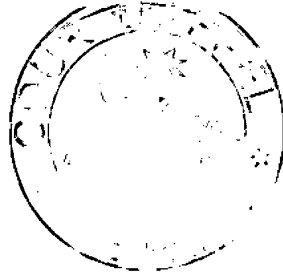
1) Name and Signature :

Amandine CARRAS

2) Name and Signature :

Pureau Christine





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BRILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

20 FEV. 2012

6. le

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 12336 M^e Li

9. Sceau : Jean L. M. Li

10. Signature
Avocat Général...

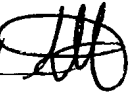
"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Signed at Montpellier on this 15 day of october 2010
(City, State and Nation)

Signature: 
Inventor's Name: **ELBAZ Frantz**
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

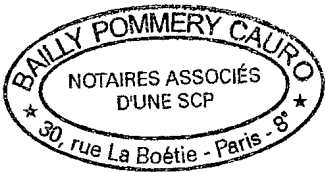
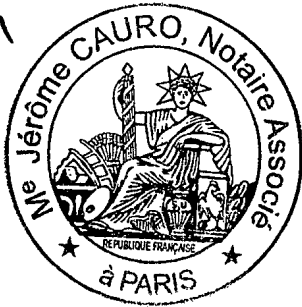
1) Name and Signature :

Amandine CAUARO 

2) Name and Signature :

Pineau Cécile 

Je soussigné Me **Jérôme CAURO**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Frantz ELBAZ
et Jonathan CHAN-SIU
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



TRADUCCIÓN OFICIAL 160/2012 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

SANOFI-AVENTIS REF NO. FR2009/119

CESIÓN Y CONVENIO

En vigor a partir del 5 de noviembre de 2009, por el valor recibido y con la intención de ser legalmente obligatoria, yo el abajo firmante, cedente, vendo, cedo y transfiero a **SANOFI-AVENTIS** (CESIONARIO), domiciliado en 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés sobre mi invento y mis mejoras sobre el mismo en todos los países del mundo, relacionados con la solicitud de patente, con número de expediente jurídico No. FR2009/119, titulada **COMPOSICION FARMACEUTICA MULTICAPA DISPERSABLE EN AGUA Y QUE CONTIENE UNA COMBINACIÓN DE AGENTES ANTIMALÁRICOS**

Y para todas las solicitudes de patente que reivindican prioridad sobre o se derivan de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de radicación de solicitud de prioridad: 5 de noviembre
De 2009

Solicitud de prioridad número FRANCIA 0905299

Junto con todos los derechos y privilegios, incluyendo todos y cada uno de los beneficios de acuerdo con la Convención Internacional para la protección de la propiedad industrial,

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - COLOMBIANO
Res 541 Febrero de 1976

incluyendo el derecho a reivindicar prioridad con base en las solicitudes arriba informadas, y de acuerdo con todas y cada una de las patentes que se puedan otorgar en relación con ellas, junto con todo el derecho, título e interés sobre toda solicitud de patente presentada o que vaya a presentarse sobre dicho invento en cualquier otro país u organización patentaria, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, reanimaciones y cualesquiera solicitudes sustitutivas de dicha solicitud prioritaria, y todas y cada una de las patentes que se pudieren expedir con respecto a ellas, y cualquier segunda publicación, patente transitoria y ampliación así como derechos gubernamentales de exclusividad de los mismos.

Autorizo y solicito a las autoridades competentes que otorguen y expidan todas y cada una de las patentes sobre dicho invento a dicho cesionario o su sucesor o representante legal, o a los nominatarios que dicho cesionario pueda designar.

Acuerdo que, cuando se me lo solicite, en forma gratuita para dicho cesionario, pero por su cuenta, firmaré todos los documentos, haré los juramentos de ley y realizaré todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para obtener y mantener patentes sobre este invento en todos los países y transferiré título sobre el mismo a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominatarios.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado N.
"TRADUCTOR"
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541 Febrero de 1977

Pacto con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad aquí transferidos están libres de cualquier gravamen y que tengo pleno derecho a transferir los mismos tal como aquí se expresa.

Firmado en Montpellier, Francia, 19 de octubre de 2010.

Firma: ILEGIBLE

NOMBRE DEL INVENTOR: **CHAN-SEW, Jonathan**

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis,

Patent Department, 174 avenue de France,

75013, PARIS, FRANCIA

TESTIGO :

1) NOMBRE Y FIRMA : AMANDINE CLANAR

TESTIGO:

2) NOMBRE Y FIRMA: PINEAU CORINNE

SELLO: BAILLY POMMERY CAURO,

NOTARIOS ASOCIADOS D'UNE SCP

30, RUE LA BOÉTIE - PARIS - 8

Firmado en Montpellier, el 19 de octubre de 2010.

Firma: ILEGIBLE

NOMBRE DEL INVENTOR: ELBAZ, FRANTZ

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis,

Patent Department, 174 avenue de France,

75013, PARIS, FRANCIA

TESTIGO :

1) NOMBRE Y FIRMA : AMANDINE CLANAR

TESTIGO:

Eduardo Calado
 Traductor
 TRADUCTOR
 INGLÉS - ESPAÑOL
 Res. 541 Febrero de 1994

2) NOMBRE Y FIRMA

PINEAU CORINNE

SELLO FIJADO POR EL NOTARIO DE PARIS PARA AUTENTICAR LA FIRMA
DE ELBAZ, FRANTZ Y DE JONATHAN CHAN-SEW. FIRMA Y SELLO DE
JEROME CAURO.

APOSTILLA No. 12336 en idioma francés. 20 de febrero de 2012.

COLO-0751-841-047-2

ECN\ECN\ID-215070\WPCL0751

603 palabras. 2 horas.

Bogotá, 13 de abril de 2012.

Eduardo Calado N
Eduardo Calado N
TRADUCCIONES
INGLES - ESPAÑOL
Bogotá, Colombia

13

Traducción Oficial de las legalizaciones en FRANCÉS de un documento de
CESIÓN escrito en INGLÉS, identificado con la referencia N° FR2009/119:

PÁGINAS 1 Y 2: Sello de los Notarios Asociados BAILLY, POMMERY,
CAURO, con despacho en el N° 30, rue de La Boétie, PARIS 8.

El suscrito JÉRÔME CAURO, Notario de París, certifica la autenticidad de las
firmas puestas al pie del presente documento por los Sres. FRANTZ ELBAZ y
JONATHAN CHAN-SEW. Esta autenticación no implica ninguna verificación de
los hechos y documentos mencionados en el presente documento.

(Firma manuscrita ilegible y sello del Señor JÉRÔME CAURO, Notario).

Es copia auténtica del documento original que he tenido a la vista.

(Firma manuscrita ilegible y sello del Señor ANTOINE BAILLY, Notario).

APOSTILLA

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

País: República Francesa

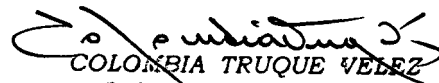
El presente documento público,
está firmado por el Sr. BAILLY
actuando en calidad de: Notario
y lleva el sello de: la Notaría.

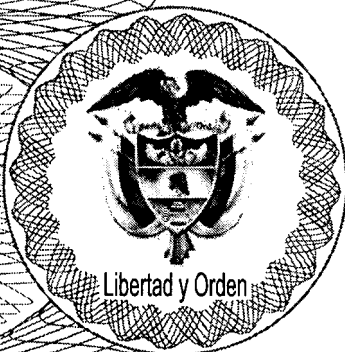
Se hace constar
en PARÍS, con fecha 20 de febrero de 2012
por: el Procurador General del Tribunal de Apelación de París,
con el N° 12336

Firma ilegible de JEAN MARTIN, Abogado General, y sello del Tribunal de
Apelación.

Nota: "La apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o del
timbre del documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o
que la República Francesa apruebe su contenido."

**ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL,
HECHA EN BOGOTÁ, D.C., EL 9 DE ABRIL DE 2012.**


COLOMBIA TRUQUE VELAZ
Traductora e Interprete Oficial
Resolución No. 1514 - Minjusticia



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **TRUQUE VELEZ COLOMBIA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/16/2012 15:57:37 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMEQ155737599**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **12337**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **2**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100128899401844

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'authenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

13

SANOFI-AVENTIS

Société Anonyme au capital de 2 621 995 570 €
Siège social : 174 avenue de France – 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

ASSEMBLEE GENERALE MIXTE

DU 6 MAI 2011

EXTRAIT DU PROCES VERBAL

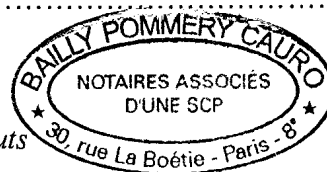
.....

Résolutions relevant de la compétence de l'assemblée générale extraordinaire

.....

VINGT-SIXIEME RESOLUTION

Changement de dénomination sociale et modification corrélative des statuts



L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration décide de modifier la dénomination de la Société en Sanofi à compter de ce jour et de modifier en conséquence l'article 2 des statuts ainsi qu'il suit :

« Article 2 - Dénomination

La société a pour dénomination sociale : Sanofi. »

Cette résolution est adoptée :

970 406 003 voix pour
1 407 729 voix contre ou abstentions.

M^r Antoine BAILLY
Certifie le présent document
Conforme à l'original
qui lui a été présenté



VINGT-SEPTIEME RESOLUTION

Pouvoirs pour les formalités

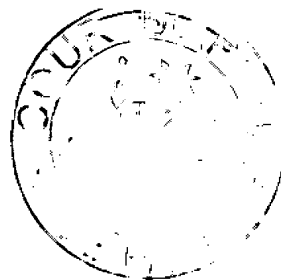
L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées extraordinaires, confère tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal de ses délibérations, pour effectuer tous dépôts (y compris tout dépôt au greffe compétent) et formalités requis par la loi.

Cette résolution est adoptée :

970 704 471 voix pour
1 109 261 voix contre ou abstentions.



M. Felitti



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 20 FEV, 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 12337

9. Sceau : Jean-François

Avocat Général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

16

TRADUCCIÓN OFICIAL de un documento escrito en FRANCÉS, el cual para su identificación se sella con el sello de COLOMBIA TRUQUE VÉLEZ, Traductora e Intérprete Oficial según Resolución No. 1614 del Ministerio de Justicia.

SANOFI-AVENTIS

Sociedad Anónima con capital de 2.621.995.570 Euros

Sede social: 174, 174 avenue de France – 75013 PARIS

Matrícula en el Registro de Comercio y Sociedades de París: 395 030 844

ASAMBLEA GENERAL MIXTA DEL 6 DE MAYO DE 2011

EXTRACTO DEL ACTA

Resoluciones que son de la competencia de la asamblea general extraordinaria

VIGÉSIMO SEXTA DECISIÓN

Cambio de razón social y modificación correlativa de los estatutos.

La asamblea general, decidiendo en las condiciones de quórum y mayoría exigidas para las asambleas extraordinarias, después de conocer el informe del Consejo de Administración, decide cambiar la razón social de la sociedad a SANOFI a partir de la fecha y modificar en consecuencia el artículo 2º de los estatutos de la siguiente forma:

“Artículo 2º - Razón social

La razón social de la sociedad es: Sanofi.”

Esta decisión es adoptada de la siguiente forma:

970.406.003 votos a favor

1.407.729 votos en contra o abstenciones.

VIGÉSIMO SÉPTIMA DECISIÓN

Poderes para las formalidades.


COLOMBIA TRUQUE VÉLEZ
Traductora e Intérprete Oficial
Resolución No. 1614 - Minjusticia

17

La asamblea general, decidiendo en las condiciones de quórum y mayoría exigidas para las asambleas extraordinarias, confiere todos los poderes al portador de un original, de una copia o de un extracto del acta de sus decisiones, para efectuar cualesquiera registros (incluido cualquier registro en la secretaría competente) exigidos por la ley.

Esta decisión es adoptada de la siguiente forma:

970.704.471 votos a favor

1.109.261 votos en contra o abstenciones.

(Firma manuscrita ilegible del Señor FELITTI).

Es copia auténtica del documento original que he tenido a la vista.

(Firma manuscrita ilegible y sello del Señor ANTOINE BAILLY, Notario).

APOSTILLA

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

País: República Francesa

El presente documento público,

está firmado por el Sr. BAILLY
actuando en calidad de: Notario
y lleva el sello de: la Notaría.

Se hace constar

en PARÍS, con fecha 20 de febrero de 2012
por: el Procurador General del Tribunal de Apelación de París,
con el N° 12337

Firma ilegible de JEAN MARTIN, Abogado General, y sello del Tribunal de Apelación.

Nota: "La apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o del timbre del documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la República Francesa apruebe su contenido."

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL,
HECHA EN BOGOTÁ, D.C., EL 9 DE ABRIL DE 2012.


COLOMBIA TRUQUE VELEZ
Traductora e Interprete Oficial
Resolución No. 1614 - Minjusticia

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 mai 2011 (12.05.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2011/055083 A3

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/052369

(22) Date de dépôt international :
4 novembre 2010 (04.11.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0905299 5 novembre 2009 (05.11.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CHAN-
SEW, Jonathan [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). ELBAZ, Frantz [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(74) Mandataire : METTEFEU, Daniel; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale :

11 août 2011



WO 2011/055083 A3

(54) Title : MULTILAYER PHARMACEUTICAL COMPOSITION THAT CAN BE DISPERSED IN WATER AND WHICH
CONTAINS A COMBINATION OF ANTIMALARIAL AGENTS

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE MULTICOUCHES DISPERSIBLE DANS L'EAU ET CONTENANT UNE
COMBINAISON D'AGENTS ANTI-PALUDEENS

(57) Abstract : The present invention relates to a multilayer pharmaceutical composition that can be dispersed in water,
containing one antimalarial agent in combination with at least one other antimalarial agent. The present invention also relates to a
method for producing such a pharmaceutical composition.

(57) Abrégé : La présente invention a trait à une composition pharmaceutique multicouche dispersible dans l'eau comprenant un
agent antipaludéen en combinaison avec au moins un autre agent antipaludéen. La présente invention comprend également une
méthode de production d'une telle composition pharmaceutique.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA MULTICAPA DISPERSABLE EN
AGUA Y QUE CONTIENE UNA COMBINACIÓN DE AGENTES ANTI-
PALÚDICOS**

5 La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica multicapa dispersable en agua que comprende un agente antipalúdico en combinación con al menos otro agente antipalúdico. La presente invención comprende igualmente un método de producción de tal composición farmacéutica.

10 Cada año, el paludismo es la causa de 400 a 900 millones de casos de fiebres, y entre uno y tres millones de muertes, o lo que es lo mismo como término medio un muerto cada 30 segundos. La gran mayoría de las víctimas son niños de menos de 5 años y mujeres embarazadas.

15 A pesar de los esfuerzos llevados a cabo para reducir la transmisión de la enfermedad y mejorar su tratamiento, ha habido poca evolución desde el comienzo de los años 1990. Se estima igualmente que si la frecuencia del paludismo continua a su ritmo actual, la tasa de mortalidad podría ser el doble
20 en los próximos veinte años.

El fuerte recrudecimiento de la enfermedad observado desde hace algunos años es debido a varios factores, entre ellos:

- los vectores, esto es los anófeles, que se hacen
resistentes a los insecticidas clásicos y baratos, como el DDT
25 (abreviatura de tricloro-1,1,1-bis(p-clorofenil)-2,2-etano);

- el aumento de la población en las zonas de riesgo, y principalmente,

- la resistencia de numerosas cepas de *Plasmodium falciparum*, parásito responsable de las formas mortales de la
30 enfermedad, a los antipalúdicos utilizados tradicionalmente, tales como la cloroquina, la mefloquina, la sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina.

El paludismo por *P. falciparum* poliquimiorresistente está muy extendido en el Sureste Asiático y en Sudamérica. El
35 continente africano, que soporta la carga de morbilidad y mortalidad palúdicas más elevadas, en adelante se ve también afectado. La resistencia a las monoterapias económicas tales como la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina gana terreno, de ahí el aumento de la mortalidad. La situación actual es
40 resultado en parte de la mala utilización de los antipalúdicos el siglo pasado: los antipalúdicos se han utilizado

masivamente, siempre en monoterapia, unos a continuación de otros, y generalmente sin tener en cuenta las reglas de utilización de los medicamentos ya que se han mantenido a pesar de los niveles de resistencia inaceptables.

5

Un nuevo grupo de antipalúdicos - los derivados de artemisinina, en particular el artesunato, el artemeter y la dihidroartemisinina - se utiliza cada vez más desde hace diez años. Estos compuestos tienen acción terapéutica (disminución de la numeración parasitaria y resolución de los síntomas) muy rápida, son eficaces contra el paludismo por *P. falciparum* poliquimiorresistente, son bien tolerados por las enfermedades y reducen la distribución de gametocitos (y por lo tanto pueden reducir la transmisión del paludismo).

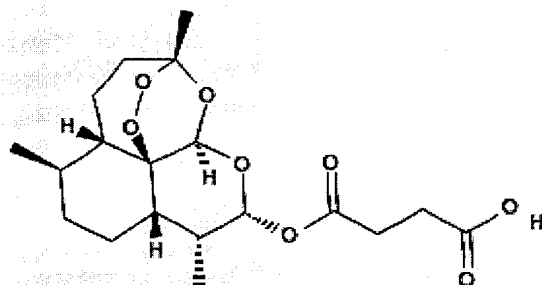
15 No se ha observado ninguna resistencia del parásito a estos compuestos a día de hoy, aunque se ha detectado un cierto decrecimiento de la sensibilidad *in vitro* en China y Vietnam. Utilizados solos, los derivados de artemisinina curan el paludismo por *P. falciparum* en siete días pero varios estudios han demostrado que los derivados de artemisinina combinados con algunos medicamentos de síntesis proporcionan niveles de curación elevados solamente en tres días con una adherencia más elevada al tratamiento. Según algunos datos, la utilización de estas asociaciones podría además diferir sensiblemente la aparición de una resistencia al medicamento asociado en las zonas de transmisión de débil a moderada.

En respuesta al aumento de la resistencia a los antipalúdicos, la OMS recomienda a los países que observen una resistencia a las monoterapias clásicas, tales como la cloroquina, la amodiaquina o la sulfadoxina-pirimetamina, utilizar asociaciones terapéuticas, de preferencia las que contienen derivados de artemisinina, contra el paludismo por *P. falciparum*

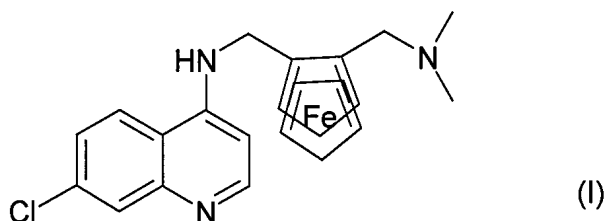
35 La artemisinina es una lactona sesquiterpénica con dos átomos de oxígeno unidos por un puente peróxido por encima de un ciclo con siete átomos de carbono. Son principalmente los derivados de artemisinina los que se utilizan en terapia, como por ejemplo el artemeter, el artesunato, el arte-éter, o la dihidroartemisinina.

40

El artesunato responde a la siguiente fórmula :



Entre los antipalúdicos en desarrollo, se encuentra la ferroquina, cuya fórmula estructural se representa a continuación, y que se describe en la solicitud WO96/35698.



El documento de patente WO 2006/111647 describe además la asociación entre la ferroquina y un derivado de artemisinina, y en particular el artesunato.

Como regla general, una combinación de dos principios activos se efectúa mezclando los polvos que contienen los principios activos y los excipientes o también granulándolos. El procedimiento más clásico consiste en fabricar la composición farmacéutica que corresponde a un principio activo y en añadir el segundo principio activo durante la mezcla o en la etapa de granulación.

Sin embargo, el artesunato y la ferroquina presentan una fuerte incompatibilidad si los dos principios activos se reúnen en el seno de un mismo comprimido. En particular, el hecho de asociar la ferroquina y el artesunato en el seno del mismo comprimido provoca inevitablemente un aumento rápido del nivel de productos de degradación del artesunato en el seno del comprimido [caracterizado por una modificación del color del artesunato que pasa del blanco al marrón].

En la presente solicitud, se entiende por « ferroquina » la

ferroquina en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato. Igualmente, por « artemisinina », se entiende la artemisinina o uno de sus derivados, por ejemplo el artemeter, el artesunato, el arte-éter, o la dihidroartemisinina, pudiendo
5 la artemisinina o su derivado estar en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato.

Un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica multicapa caracterizada por que comprende al
10 menos dos capas y un mínimo de dos principios activos por composición farmacéutica, siendo dicha composición dispersable en agua y que comprende :

- ferroquina en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato como primer principio activo,
- 15 - artemisinina o uno de sus derivados en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato como segundo principio activo,
- excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Según un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica está en forma de comprimido.

La composición farmacéutica según la invención es una composición farmacéutica multicapa que comprende al menos dos capas.

25 Particularmente, esta composición farmacéutica es una composición farmacéutica bicapa.

Más particularmente, esta composición farmacéutica es una composición farmacéutica tricapa.

Así, tal composición farmacéutica contiene dosis
30 terapéuticamente eficaces de ferroquina, o de una sal farmacéuticamente aceptable, de un hidrato o de un solvato de la ferroquina, y de al menos un derivado de artemisinina o de uno de sus derivados, o de una sal farmacéuticamente aceptable, de un hidrato o de un solvato de la artemisinina o
35 de uno de sus derivados, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

40 La ferroquina puede encontrarse particularmente en forma de sal L-tartrato, de sal di-hidrocloruro, de sal hidrocloruro, o

de base. Un ejemplo de proporción sal/base para la sal L-tartrato de ferroquina es 1,69, y un ejemplo de proporción sal/base para la sal di-hidrocloruro de ferroquina es 1,17.

5 La composición farmacéutica contiene igualmente una dosis terapéuticamente eficaz de artemisinina o de uno de sus derivados, elegida entre artemeter, artesunato, arte-éter, y dihidroartemisinina. Según un modo de realización de la invención, el derivado de artemisinina utilizado es
10 artesunato.

Es importante que la composición farmacéutica según la invención pueda ser ingerida como un comprimido clásico y que no se disuelva en la cavidad bucal durante su paso a través del esófago, esto incluso si el paso se facilita por la
15 deglución simultánea de líquido. Sin embargo, el paludismo afecta igualmente a lactantes y a niños pequeños con deglución inmadura, y es importante igualmente que estos pequeños pacientes tengan acceso al tratamiento antipalúdico. Así, la composición farmacéutica según la invención está disponible en
20 forma de comprimidos desarrollados según diferentes tamaños, en función de la dosificación y específicamente adaptado a la edad del paciente. El tamaño del comprimido o el formato de compresión (ancho x alto) se expresa en milímetros (l * L mm). El espesor de los comprimidos obtenidos es función por una
25 parte del formato de compresión utilizado, por otra parte de la cantidad de polvo a comprimir y por último de la fuerza de compresión aplicada, por lo tanto es variable.

La composición farmacéutica según la invención es igualmente dispersable en agua, haciéndola apropiada para un uso
30 pediátrico.

Por composición farmacéutica dispersable en agua, se entiende una composición farmacéutica de dureza elevada, de friabilidad limitada y rápida desagregación. La expresión « dispersable en
35 agua » no limita el alcance de la invención a una dispersión de la composición farmacéutica en agua, sino que debe comprenderse como la dispersión de la composición farmacéutica en un vehículo líquido acuoso, tal como por ejemplo agua, zumo de frutas, leche o también soda.

40 En particular, todos los ensayos efectuados en las 10

dosificaciones han mostrado una dureza de desagregación a lo sumo de 120 +/- 15 segundos en agua purificada a temperatura ambiente.

Además, la dureza de la presente composición es dependiente de
5 l tamaño del comprimido (formato de compresión).

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm, la dureza de la presente composición está comprendida entre 50 y 160 N, de preferencia entre 60 y 150 N, y de forma aún más preferida comprendida entre 70 y 140N, por
10 ejemplo 93,8N.

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm, la dureza de la presente composición está comprendida entre 100 y 175 N, de preferencia entre 110 y 165
15 N, y de forma aún más preferida comprendida entre 115 y 160N, por ejemplo 132N.

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 8,76 * 15,3 mm, la dureza de la presente composición está comprendida entre 110 y 230 N, de preferencia entre 120 y 220
20 N, y de forma aún más preferida comprendida entre 130 y 210N, por ejemplo 169N.

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 10 * 17,5 mm, la dureza de la presente composición está comprendida entre 140 y 260 N, de preferencia entre 160 y 240
25 N, y de forma aún más preferida comprendida entre 170 y 230N, por ejemplo 198N.

30 La dureza se mide según el método descrito a continuación : el comprimido se coloca contra la mordaza fija de un durómetro. La otra mordaza, móvil, se desplaza por medio de un sistema de arrastre motorizado y aplica sobre el comprimido una presión que aumenta constantemente. El aumento de la presión es
35 controlado electrónicamente por el durómetro y continua aplicándose sobre la muestra hasta que se mide un valor igual o superior. En el momento de la rotura, la resistencia del comprimido a la presión aplicada disminuye. El sistema de medida detecta esta disminución y se fija entonces el valor de
40 resistencia más elevado y se valida como el valor de resistencia de rotura del comprimido.

La friabilidad de la composición farmacéutica es igualmente dependiente del tamaño del comprimido (formato de compresión) y de la fuerza de compresión aplicada, teniendo una
5 repercusión sobre la dureza de desagregación de los comprimidos obtenidos.

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm, la friabilidad de la composición farmacéutica
10 después de 4 minutos está comprendido, según uno de los aspectos de la invención, entre 0 y 0,3%, de preferencia entre 0 y 0,2%, de forma incluso más preferida entre 0 y 0,15%, por ejemplo 0,11%.

15 Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm, la friabilidad de la composición farmacéutica después de 4 minutos está comprendido, según uno de los aspectos de la invención, entre 0 y 0,3%, de preferencia entre y %, de forma incluso más preferida entre 0 y 0,2%, por
20 ejemplo 0,11%.

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de 8,76 * 15,3 mm, la friabilidad de la composición farmacéutica después de 4 minutos está comprendido, según uno de los
25 aspectos de la invención, entre 0 y 0,3%, de preferencia entre y %, de forma incluso más preferida entre 0 y 0,2%, por ejemplo 0,17%.

Para los comprimidos que presentan un formato de compresión de
30 10 * 17,5 mm, la friabilidad de la composición farmacéutica después de 4 minutos está comprendido, según uno de los aspectos de la invención, entre 0 y 0,5%, de preferencia entre 0 y 0,4%, de forma incluso más preferida entre 0 y 0,3%, por ejemplo 0,21%.

35

La friabilidad de los comprimidos se mide después de 100 rotaciones según el método descrito en la Farmacopea Europea 6ª Edición 2010 capítulo 2.9.7.

La desagregación se mide según el método descrito en la
40 Farmacopea Europea 6ª Edición 2010 capítulo 2.9.1. Los comprimidos obtenidos, cualesquiera que sean los formatos y

las dosificaciones, satisfacen la norma impuesta con relación a los « comprimidos dispersables ».

La fineza de dispersión es igualmente, en un modo de
5 realización, conforme con la siguiente definición : se colocan dos comprimidos en 100 ml de agua purificada y se agita hasta dispersión total. La dispersión obtenida es homogénea y atraviesa un tamiz de una abertura de malla nominal de 710 µm. La fineza de dispersión se mide según el método descrito en la
10 Farmacopea Europea 6ª Edición 2010 capítulo 7, relativo a la definición de los comprimidos dispersables.

Según un modo de realización, el comprimido según la invención comprende dos capas, una que comprende ferroquina en forma de
15 base, de sal, de hidrato o de solvato, y otra que comprende artesunato en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato.

Según otro modo de realización, el comprimido según la invención comprende tres capas, una que comprende ferroquina
20 en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato, y otra que comprende artesunato en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato, estando separadas estas dos capas por una capa aislante que no contiene principio activo (neutra).

25 Las capas pueden ser idénticas o diferentes en peso o en volumen, y pueden ser todas visibles desde el exterior o no. Por ejemplo, se puede tener una mitad superior de un comprimido según la invención que comprende ferroquina, y una mitad inferior, que comprende artemisinina o uno de sus
30 derivados, siendo las dos mitades del mismo color y de la misma apariencia y por lo tanto indiferenciables para el paciente. Las dos mitades pueden ser alternativamente de color y/o de apariencia diferente.

35 En el caso de un comprimido que comprende tres capas, las dos capas que contienen los 2 principios activos estarán separadas por una capa aislante que es del mismo color y de la misma apariencia que una de las dos capas que comprende uno de los principios activos, permaneciendo por lo tanto dichas capas
40 indiferenciables para el paciente. La capa aislante neutra permite separar las dos capas que contienen los principios

activos incompatibles. Por lo tanto, limita la degradación de los principios activos en el seno del comprimido y permite así obtener una estabilidad importante de la formulación.

5 Las dos mitades, así como la capa aislante intermedia pueden ser alternativamente de color y/o de apariencia diferentes.

También se tiene por objeto que el comprimido sea un « sándwich » de capas que comprenda principios activos diferentes, por ejemplo una capa de artemisinina o de uno de
10 sus derivados, comprendida entre dos capas de ferroquina, o a la inversa.

Otro aspecto de la invención es que una de las capas contenga un primer principio activo ya sea completamente recubierta por otra capa que comprende el segundo principio activo.

15 Según otro objeto la invención consiste en una composición farmacéutica multicapa dispersable en agua que comprende como máximo dos principios activos por composición farmacéutica, comprendiendo dicha composición

- 20 - ferroquina como primer principio activo,
- artemisinina o uno de sus derivados como segundo principio activo, y
- excipientes farmacéuticamente aceptables,

siendo el nivel de agente desintegrante inferior al 5% en peso
25 del comprimido, expresado con relación a la masa total del comprimido.

Según un modo de realización de la invención, el nivel de agentes desintegrantes de la composición farmacéutica,
30 especialmente del comprimido, es inferior al 5%, y en particular inferior al 3,5% con relación a la masa total del comprimido.

Según otro modo de realización de la invención, el nivel de agente desintegrante en cada una de las capas es inferior a
35 2,5% con relación a la masa total del comprimido, por ejemplo inferior al 2%.

La composición farmacéutica según la invención presenta

- 40 - una duración de desagregación de 120 ± 15 segundos ;

- una friabilidad inferior a 0,5% ;
- un nivel de agente desintegrante inferior al 5% con relación a la masa total del comprimido ;
- un nivel de agente desintegrante en cada una de las

5

- una dureza comprendida entre :
 - 50 y 160 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm
 - 100 y 175 N cuando la composición farmacéutica
 - 110 y 230 N cuando la composición farmacéutica
 - 140 y 260 N cuando la composición farmacéutica

10

15

Más particularmente, la composición farmacéutica según la invención presenta :

- una duración de desagregación de 120 ± 15 segundos ;

20

- una friabilidad inferior a 0,4% ;
- un nivel de agente desintegrante inferior al 3,5% con relación a la masa total del comprimido ;
- un nivel de agente desintegrante en cada una de las capas inferior al 2% con relación a la masa

25

- una dureza comprendida entre :
 - 70 y 140 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm
 - 115 y 160 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm
 - 130 y 210 N cuando la composición farmacéutica
 - 170 y 230 N cuando la composición farmacéutica

30

35 El solicitante ha encontrado de manera sorprendente que la composición farmacéutica según la invención, a pesar de las elevadas durezas del comprimido, las friabilidades muy bajas y un nivel de agente desintegrante inferior al 5%, véase incluso inferior a 3,5% con relación a la masa total del comprimido,

40 son sin embargo hidrodispersables. Por hidrodispersable o

dispersable en agua, se entiende la definición de la Farmacopea Europea, que estipula que los comprimidos dispersables son comprimidos no recubiertos o comprimidos peliculados destinados a ser dispersados en agua antes de la
5 administración, proporcionando una dispersión homogénea.

Según otro modo de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende :

- compuestos de fase interna para la capa ferroquina :
10 o entre 5 y 30% de ferroquina,
 o entre 0,2 y 1,0% de agente desintegrante,
 o entre 10 y 40% de agente diluyente,
- opcionalmente compuestos de fase externa para la capa ferroquina :
15 o entre 0.1 y 1% de agente lubricante,
 o entre 0 y 4,0% de agente edulcorante,
- compuestos de fase interna para la capa artemisinina o uno de sus derivados :
20 o entre 5 y 20% de artemisinina o uno de sus derivados,
 o entre 0 y 10% de agente diluyente,
 o entre 8 y 16% de co-diluyente,
 o entre 0,5 y 2% de agente aglutinante,
 o entre 0 y 2% de agente desintegrante,
- opcionalmente los compuestos de fase externa para la capa artemisinina o uno de sus derivados :
25 o entre 0 y 1% de agente lubricante,
 o entre 0 y 0,3% de agente de flujo,
- compuestos para la capa aislante neutra :
30 o entre 10 y 30% de agente diluyente,
 o entre 0 y 10% de co-diluyente,
 o entre 0 y 0,5% de agente lubricante,
 o entre 0 y 2% de agente desintegrante,

entendiéndose que si la composición farmacéutica no comprende
35 fase externa, debe contener de 0,5 a 2% de agente lubricante.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un desintegrante que se puede elegir entre carboximetilalmidón
40 sódico, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica o

sódica, almidón pregelatinizado, crospovidona o ácido algínico o uno de sus derivados.

Ejemplos de agentes ligantes que se pueden utilizar en la invención son polietilenglicol, almidón pregelatinizado, 5 copovidona, maltodextrinas, hidroxipropilcelulosa, goma guar, alginatos, por ejemplo alginatos de sodio, povidona (polivinilpirrolidona PVP K30), carbómeros, metilcelulosa, dextrinas, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, etilcelulosa, polidextrosa, gelatina, 10 propilenglicol, o también polimetacrilatos.

El agente diluyente puede elegirse entre celulosa microcristalina PH 112, almidón (especialmente maíz, arroz, patata), almidón pregelatinizado, maltosa, manitol, maltitol, xilitol, lactitol, sorbitol, fructosa, lactosa (bien anhidra, 15 monohidrato o atomizada), dextrina o uno de sus derivados, carbonato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, o sacarosa, por ejemplo.

Ejemplos de agentes lubricantes que se pueden utilizar en el marco de la invención son el estearato de magnesio, aceite de 20 ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, estearatos de polioxietileno, behenato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, estearato cálcico, leucina, estearilfumarato de sodio, poloxámero, monoestearato de glicerilo o bien el 25 polietilenglicol.

El agente edulcorante se puede elegir entre acesulfama de potasio, le sacarosa, sucralosa, aspartamo, neohesperina dihidrochalcona, taumatina, neotame, tagatosa, sacarina 30 sódica, ciclamato de sodio, maltosa, manitol, maltitol, xilitol, lactitol, sorbitol, fructosa, lactosa (bien anhidra, monohidrato o atomizada), o también trehalosa.

El agente de flujo se puede elegir entre la sílice coloidal, talco, silicato de magnesio, estearato de calcio o fosfato de 35 calcio, por ejemplo.

Según un modo de realización, la composición farmacéutica comprende :

- en los compuestos de fase interna para la capa 40 ferroquina, carboximetilalmidón sódico como agente desintegrante, celulosa microcristalina como agente

diluyente ;

- en los compuestos de fase externa para la capa ferroquina, estearato de magnesio como agente lubricante, acesulfama de potasio como edulcorante;

- 5 - en los compuestos de fase interna para la capa artesunato carbonato de calcio como agente diluyente, celulosa microcristalina como agente co-diluyente, croscarmelosa sódica como desintegrante, povidona como agente aglutinante ;

- 10 - en los compuestos de fase externa para la capa artesunato sílice coloidal como agente de flujo, estearato de magnesio como agente lubricante ;

- 15 - en los compuestos de la capa aislante neutra, carbonato de calcio como agente diluyente, celulosa microcristalina como agente co-diluyente, estearato de magnesio como lubricante y carboximetilalmidón sódico como agente desintegrante.

Las dosis diarias en cada uno de los dos principios activos de la asociación según la invención pueden ser las siguientes :

- 20 -ferroquina : entre 1 y 10 mg/kg/día, por ejemplo 2, 4 o 6 mg/kg/día ;

-derivado de artemisinina : entre 1 y 10 mg/kg/día, por ejemplo entre 2 y 6 mg/kg/día, o también alrededor de 4 mg/kg/día.

- 25 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas ; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

- 30 La composición farmacéutica según la invención está destinada a ser administrada durante 3 días consecutivos, en una o varias tomas diarias de cada uno de los dos principios activos, preferentemente una sola toma por día. Este tiempo de
35 tratamiento limitado a 3 días es particularmente ventajoso, en comparación con los 7 días preconizados para una monoterapia para los derivados de artemisinina, en que permite una mejor observación del tratamiento por parte de los pacientes, evitando así los abandonos del tratamiento prematuros, que
40 inducen a largo plazo a una resistencia del parásito.

Como ejemplos de composición farmacéutica según la invención, se pueden contemplar los siguientes comprimidos :

Tabla 1

Ejemplo 1:	Cantidad (mg/cpr)	Función
capa ferroquina (fase interna)		
ferroquina	200,00	principio activo
Carboximetilalmidón sódico	7,50	desintegrante
Celulosa microcristalina	273,25	diluyente
capa ferroquina (fase externa)		
Estearato de magnesio	4,25	lubricante
Acesulfama de potasio	15,00	Edulcorante
capa aislante neutra		
carbonato de calcio	152	diluyente
Celulosa microcristalina	38	Co-diluyente
Estearato de magnesio	2	lubricante
Carboximetilalmidón sódico	8	desintegrante
capa artesunato (fase interna)		
artesunato	100,00	principio activo
carbonato de calcio	54,00	diluyente
Celulosa microcristalina	90,00	Co-diluyente
Croscarmelosa de sodio	9,80	desintegrante
Povidona	8,00	Aglutinante
capa artesunato (fase externa)		
Sílice coloidal	0,75	Agente de flujo
Estearato de magnesio	3,00	lubricante

5

Tal comprimido es por ejemplo un comprimido que respeta los siguientes parámetros:

10

- Presión de compactación de la fase interna de la capa ferroquina : 45 bares ;
- formato de compresión : 17,5 x 10 mm ;
- fuerza de compresión aplicada a la primera capa (capa artesunato) : 0 kN ;
- fuerza de compresión aplicada a la segunda capa (capa neutra) : 2 kN ;
- fuerza de compresión final de la segunda capa (capa ferroquina) : 24 kN.

15

Tabla 2	Cantidad (mg/cpr)		
Ejemplos	2	3	4
capa ferroquina (fase interna)			
ferroquina	150	100	50
Carboximetilalmidón sódico	5,63	3,75	1,88
Celulosa microcristalina	204,94	136,63	68,31
capa ferroquina (fase externa)			
Estearato de magnesio	3,19	2,13	1,06
Acesulfama de potasio	11,25	7,50	3,75
capa aislante neutra			
carbonato de calcio	152	152	152
Celulosa microcristalina	38	38	38
Estearato de magnesio	2	2	2
Carboximetilalmidón sódico	8	8	8
capa artesunato (fase interna)			
artesunato	100	100	100
carbonato de calcio	54	54	54
Celulosa microcristalina	90	90	90
Croscarmelosa de sodio	9,80	9,80	9,80
Povidona	8	8	8
capa artesunato (fase externa)			
Sílice coloidal	0,75	0,75	0,75
Estearato de magnesio	3	3	3

Tal comprimido es por ejemplo un comprimido que respeta los siguientes parámetros:

- 5 - Presión de compactación de la fase interna de la capa ferroquina : 45 bares ;
- formato de compresión : 8,76 x 15,30 mm ;
- fuerza de compresión aplicada a la primera capa (capa artesunato) : 0,2 kN ;
- 10 - fuerza de compresión aplicada a la segunda capa (capa neutra) : 0,4 kN ;
- fuerza de compresión final de la tercera capa (capa ferroquina) : 17,5 kN.

Tabla 3

Ejemplos	Cantidad (mg/cpr)		
	5	6	7
capa ferroquina (fase interna)			
ferroquina	75	50	25
Carboximetilalmidón sódico	2,81	1,88	0,94
Celulosa microcristalina	102,47	68,31	34,16
capa ferroquina (fase externa)			
Estearato de magnesio	1,59	1,06	0,53
Acesulfama de potasio	5,63	3,75	1,88
capa aislante neutra			
carbonato de calcio	76	76	76
Celulosa microcristalina	19	19	19
Estearato de magnesio	1	1	1
Carboximetilalmidón sódico	4	4	4
capa artesunato (fase interna)			
artesunato	50	50	50
carbonato de calcio	27	27	27
Celulosa microcristalina	45	45	45
Croscarmelosa de sodio	4,9	4,9	4,9
Povidona	4	4	4
capa artesunato (fase externa)			
Sílice coloidal	0,38	0,38	0,38
Estearato de magnesio	1,50	1,50	1,50

Tal comprimido es por ejemplo un comprimido que respeta los siguientes parámetros:

- 5
 - Presión de compactación de la fase interna de la capa ferroquina : 45 bares ;
 - formato de compresión : 6,95 * 12,17 mm ;
 - fuerza de compresión aplicada a la primera capa (capa artesunato) : 0,2 kN ;
- 10
 - fuerza de compresión aplicada a la segunda capa (capa neutra) : 0,2 kN ;
 - fuerza de compresión final de la tercera capa (capa ferroquina) : 13,4 kN.

Tabla 4

Ejemplos	Cantidad (mg/cpr)		
	8	9	10
capa ferroquina (fase interna)			
ferroquina	37,5	25	12,5
Carboximetilalmidón sódico	1,41	0,94	0,47
Celulosa microcristalina	51,23	34,16	17,08
capa ferroquina (fase externa)			
Estearato de magnesio	0,80	0,53	0,27
Acesulfama de potasio	2,81	1,88	0,94
capa aislante neutra			
carbonato de calcio	38	38	38
Celulosa microcristalina	9,5	9,5	9,5
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5
Carboximetilalmidón sódico	2	2	2
capa artesunato (fase interna)			
artesunato	25	25	25
carbonato de calcio	13,50	13,50	13,50
Celulosa microcristalina	22,50	22,50	22,50
Croscarmelosa de sodio	2,45	2,45	2,45
Povidona	2	2	2
capa artesunato (fase externa)			
Sílice coloidal	0,19	0,19	0,19
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75

Tal comprimido es por ejemplo un comprimido que respeta los siguientes parámetros:

- 5
 - Presión de compactación de la fase interna de la capa ferroquina : 45 bares ;
 - formato de compresión : 5,5 * 9,6 mm ;
 - fuerza de compresión aplicada a la primera capa (capa artesunato) : 0,2 kN ;
- 10
 - fuerza de compresión aplicada a la segunda capa (capa neutra) : 0,2 kN ;
 - fuerza de compresión final de la tercera capa (capa ferroquina) : 8,75 kN.
- 15 Según otro objeto, la invención consiste en un método de fabricación de la composición farmacéutica.
Los granos de compresión de la capa de ferroquina se preparan

separadamente de los granos de compresión de la capa de artemisinina o de sus derivados y de los granos de la capa neutra.

El grano para compresión de la capa de ferroquina se prepara

- 5 - mezclando previamente los compuestos de fase interna,
- compactando la fase interna, y
- mezclando el grano compactado con los excipientes de fase externa.

10 El grano para compresión de la capa de artemisina o de sus derivados se prepara mezclando el principio activo y los excipientes de fase interna y externa. El grano de la capa neutra se prepara, como tal, con una simple mezcla de todos sus constituyentes.

15 A continuación se realiza la etapa de compresión en una máquina de comprimir multicapa, por ejemplo de tipo Fette P102i o Hata HT45.

Más particularmente, el grano para compresión de la capa de ferroquina se prepara siguiente las siguientes etapas :

- 20 - pesar los compuestos de fase interna,
- tamizar estos compuestos,
- mezclar previamente estos compuestos para obtener una distribución homogénea del principio activo y los excipientes,
- 25 - compactar la fase interna con ayuda de un compactador de rodillos,
- pesar los excipientes de fase externa,
- mezclar el grano compactado de fase interna y los excipientes de fase externa para obtener un grano
- 30 listo para compresión,

y el grano para compresión de la capa artemisinina o sus derivados se prepara siguiendo el siguiente modo de operación :

- pesar los compuestos de fase interna,
- 35 - mezclar previamente los compuestos de fase interna,
- pesar el estearato de magnesio y 1 sílice coloidal, después tamizar éstos,
- mezclar por último los compuestos estearato de magnesio y sílice coloidal para obtener una mezcla
- 40 lista para la compresión.

El grano para la compresión de la capa neutra se prepara según el modo de operación siguiente :

- pesar todos los constituyentes,
- tamizar estos constituyentes,
- 5 - mezclar todos los constituyentes.

El procedimiento de fabricación de los comprimidos multicapa, y en particular tricapa, ferroquina - neutra - artemisinina o uno de sus derivados puede ejemplificarse así como se describe a continuación :

- a) preparar la capa ferroquina
 - a1) pesar la ferroquina, un agente diluyente, un agente desintegrante,
 - 15 a2) mezclar previamente durante 15 minutos a 7 vueltas / minuto
 - a3) opcionalmente, clasificar en un clasificador rotativo con una rejilla de 1,5 mm,
 - a4) mezclar previamente durante 30 minutos a 7 vueltas /
 - 20 minuto
 - a5) compactar en un compactador de rodillos, por ejemplo de tipo Alexanderwerk WP 50 con rejillas de 2,5 y 1,25 mm,
 - a6) opcionalmente, mezclar un agente lubricante y accesoriamente un edulcorante, después clasificar este
 - 25 ingrediente o estos dos ingredientes en un clasificador rotativo con una rejilla de 1 mm,
 - a7) si ha tenido lugar la etapa a6), mezclar estos compuestos procedentes de la etapa a6) y los compuestos procedentes de la etapa a5),
 - 30 a8) opcionalmente, mezclar en un robotainer, durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto
- b) preparación de la capa artemisinina o uno de sus derivados :
 - 35 b1) pesar el principio activo (artemisinina o uno de sus derivados), un agente diluyente, un agente desintegrante, un agente aglutinante, y un co-diluyente,
 - b2) opcionalmente, mezclar en un mezclador por retorno, o CMA rotativo, durante 15 minutos a 7 vueltas / minuto,
 - 40 b3) opcionalmente, clasificar en un clasificador rotativo CMA con una rejilla de por ejemplo 1 mm,
 - b4) mezclar un agente lubricante y un agente de flujo, después opcionalmente clasificar estos dos ingredientes con una

rejilla de 1,0 mm,

b5) opcionalmente, mezclar en un robotainer durante 15 minutos a 7 vueltas / minuto,

5 b6) mezclar en un robotainer durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto,

c) preparación de la capa neutra

c1) pesar los dos diluyentes, el agente desintegrante y el agente lubricante

10 c2) opcionalmente, clasificar en un clasificador rotativo con una rejilla de 1,0 mm,

c3) opcionalmente, mezclar en un mezclador por retorno, o CMA rotativo, durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto,

d) compresión de las mezclas obtenidas

15 - en a9) si ha tenido lugar esta etapa, o en su caso en la última etapa efectuada en a), y

- en b6), y

- en c3)

20 por ejemplo en una máquina de compresión multicapa, por ejemplo de tipo Fette P102i o Hata HT45.

Según un modo de realización de la invención, los agentes citados en las etapas a continuación son respectivamente:

25 - etapa a1) : celulosa microcristalina PH112, carboximetilalmidón sódico,

- etapa a6) o en su caso en la última etapa efectuada en a): estearato de magnesio y acesulfama de potasio,

- etapa b1) : carbonato de calcio, croscarmelosa sódica, povidona (PVP K30), y celulosa microcristalina PH112,

30 - etapa b4) : estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

- etapa c1) : celulosa microcristalina, carbonato de calcio, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio.

35 Como ejemplo, una composición farmacéutica según la invención que tiene la composición citada en la tabla y fabricada según el método anteriormente citado poseen las siguientes características :

- formato de compresión : 17,5 x 10 mm

- dureza media de los comprimidos (n=10) : 198 N

40 - Friabilidad después de 4 minutos (%) según la Farmacopea Europea (n=10) : 0,21%

- Duración de desintegración según la Farmacopea Europea (n=6) en agua purificada a temperatura ambiente: 123 segundos
- Conformidad de la fineza de dispersión según la Farmacopea Europea: conforme.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica multicapa caracterizada por que comprende al menos dos capas y un mínimo de dos principios activos por composición farmacéutica, siendo dicha composición dispersable en agua y comprendiendo :
- ferroquina en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato como primer principio activo,
 - 10 - artemisinina o uno de sus derivados en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato como segundo principio activo,
 - excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada por que la composición farmacéutica está en forma de comprimido.
- 20 3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 caracterizada por que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica bicapa.
- 25 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 caracterizada por que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica tricapa.
- 30 5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta una dureza de desagregación a lo sumo de 120 ± 15 segundos.
- 35 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de $5,50 * 9,60$ mm y una dureza comprendida entre 50 y 160 N.
- 40 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6

caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm y una dureza comprendida entre 60 y 150 N.

- 5 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7
caracterizada por que la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm y
una dureza comprendida entre 70 y 140 N.
- 10 9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5 caracterizada por que la
composición farmacéutica presenta un formato de
compresión de 6,95 * 12,17 mm y una dureza comprendida
entre 100 y 175 N.
- 15 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9
caracterizada por que la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm y
una dureza comprendida entre 110 y 165 N.
- 20 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10
caracterizada por que la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm y
una dureza comprendida entre 115 y 160 N.
- 25 12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 5 caracterizada por que la
composición farmacéutica presenta un formato de
compresión de 8,76 * 15,3 mm y una dureza comprendida
- 30 entre 110 y 230 N.
- 35 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12
caracterizada por que la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de 8,76 * 15,3 mm y
una dureza comprendida entre 120 y 220 N.
- 40 14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13
caracterizada por que la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de 8,76 * 15,3 mm y
una dureza comprendida entre 130 y 210 N.

- 15.Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,5 mm y una dureza comprendida entre 140 y 260 N.
- 5
- 16.Composición farmacéutica según la reivindicación 15 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,5 mm y una dureza comprendida entre 160 y 240 N.
- 10
- 17.Composición farmacéutica según la reivindicación 16 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,5 mm y una dureza comprendida entre 170 y 230 N.
- 15
18. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm y una friabilidad después de 4 minutos comprendida entre 0 y 0,30 %.
- 20
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm y una friabilidad comprendida entre 0 y 0,20 %.
- 25
- 20.Composición farmacéutica según la reivindicación 19 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm y una friabilidad comprendida entre 0 y 0,15 %.
- 30
- 21.Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 9 a 11 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm y una friabilidad después de 4 minutos comprendida entre 0 y 0,30%.
- 35
- 22.Composición farmacéutica según la reivindicación 21 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm y una friabilidad comprendida entre 0 y 0,20 %.
- 40

23. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 12 a 14 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 8,76 * 15,3 mm y una friabilidad después de 4 minutos comprendida entre 0 y 0,30%.
24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 8,76 * 15,3 mm y una friabilidad comprendida entre 0 y 0,20 %.
25. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 15 a 17 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,5 mm y una friabilidad después de 4 minutos comprendida entre 0 y 0,5%.
26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,5 mm y una friabilidad comprendida entre 0 y 0,4 %.
27. Composición farmacéutica según la reivindicación 26 caracterizada por que la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,5 mm y una friabilidad comprendida entre 0 y 0,3 %.
28. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 caracterizada por que la composición farmacéutica comprende un nivel de agente desintegrante inferior a 5% con relación a la masa total del comprimido.
29. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 caracterizada por que la composición farmacéutica comprende un nivel de agente desintegrante inferior a 3,5% con relación a la masa total del comprimido.

30.Composición farmacéutica según la reivindicación 28
caracterizada por que la composición farmacéutica
comprende un nivel de agente desintegrante inferior a 2%
en cada una de estas capas.

31.Composición farmacéutica según una cualquiera de las
reivindicaciones 1, 2 y/o 4 caracterizada por que la
composición farmacéutica presenta

- una duración de desagregación de 120 ± 15
segundos ;

- una friabilidad inferior a 0,5% ;

- un nivel de agente desintegrante inferior al 5% con
relación a la masa total del comprimido ;

- un nivel de agente desintegrante en cada una de las
capas inferior al 2,5% con relación a la masa total.

- una dureza comprendida entre :

▪ 50 y 160 N cuando la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de $5,50 * 9,60$ mm

o

▪ 100 y 175 N cuando la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de $6,95 * 12,17$ mm

o

▪ 110 y 230 N cuando la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de $8,76 * 15,30$ mm

o

▪ 140 y 260 N cuando la composición farmacéutica
presenta un formato de compresión de $10 * 17,50$ mm

32.Composición farmacéutica según la reivindicaciones 31
caracterizada por que la composición farmacéutica
presenta :

- una duración de desagregación de 120 ± 15
segundos ;

- una friabilidad inferior a 0,4% ;

- un nivel de agente desintegrante inferior al 3,5%
con relación a la masa total del comprimido ;

- un nivel de agente desintegrante en cada una de las
capas inferior al 2% con relación a la masa total.

- una dureza comprendida entre :

- 45
- 70. y 140 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 5,50 * 9,60 mm
o
 - 5 ▪ 115 y 160 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 6,95 * 12,17 mm
o
 - 130 y 210 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 8,76 * 15,30 mm
o
 - 10 ▪ 170 y 230 N cuando la composición farmacéutica presenta un formato de compresión de 10 * 17,50 mm
33. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 caracterizada por que la
- 15 composición farmacéutica comprende :
- compuestos de fase interna para la capa ferroquina que son los siguientes:
 - entre 5 y 30% de ferroquina,
 - entre 0,2 y 1,0% de agente desintegrante,
 - 20 ▪ entre 10 y 40% de agente diluyente,
 - opcionalmente compuestos de fase externa para la capa ferroquina que son los siguientes:
 - entre 0.1 y 1% de agente lubricante,
 - entre 0 y 4,0% de agente edulcorante,
 - 25 -
 - compuestos de fase interna para la capa artemisinina o uno de sus derivados, compuestos que son los siguientes:
 - entre 5 y 20% de artemisinina o uno de sus derivados,
 - 30 ▪ entre 0 y 10% de agente diluyente,
 - entre 8 y 16% de co-diluyente,
 - entre 0,5 y 2% de agente aglutinante,
 - entre 0 y 2% de agente desintegrante,
 - opcionalmente compuestos de fase externa para la capa artemisinina o uno de sus derivados, compuestos que son los siguientes:
 - entre 0 y 1% de agente lubricante,
 - entre 0 y 0,3% de agente de flujo,
 - 35 -
 - compuestos para la capa aislante neutra que son los siguientes:
 - 40 -

- entre 10 y 30% de agente diluyente,
- entre 0 y 10% de co-diluyente,
- entre 0 y 0,5% de agente lubricante,
- entre 0 y 2% de agente desintegrante,

5 entendiéndose que si la composición farmacéutica no comprende fase externa, debe contener de 0,5 a 2% de agente lubricante.

10 34. Composición farmacéutica según la reivindicación 32, caracterizada por que:

- en los compuestos de fase interna para la capa ferroquina, carboximetilalmidón sódico como agente desintegrante, celulosa microcristalina como agente diluyente ;

15 - en los compuestos de fase externa para la capa ferroquina, estearato de magnesio como agente lubricante, acesulfama de potasio como edulcorante;

20 - en los compuestos de fase interna para la capa artesunato, carbonato de calcio como agente diluyente, celulosa microcristalina como agente co-diluyente, croscarmelosa sódica como desintegrante de la capa artemisinina o uno de sus derivados, povidona como agente aglutinante de la capa artemisinina o uno de sus derivados,

25 - en los compuestos de fase externa para la capa artesunato sílice coloidal como agente de flujo, estearato de magnesio como agente lubricante ;

30 - en los compuestos de la capa aislante neutra, carbonato de calcio como agente diluyente, celulosa microcristalina como agente co-diluyente, estearato de magnesio como lubricante y carboximetilalmidón sódico como agente desintegrante.

35 35. Procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por las siguientes etapas :

a) preparación de la capa ferroquina

40 -a1) pesar la ferroquina, un agente diluyente, un agente desintegrante,

- a2) mezclar previamente durante 15 minutos a 7 vueltas / minuto.
- a3) opcionalmente, clasificar en un clasificador rotativo con una rejilla de 1,5 mm,
- 5 -a4) mezclar previamente durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto
- a5) compactar en un compactador de rodillos, por ejemplo de tipo Alexanderwerk WP 50 con rejillas de 2,5 y 1,25 mm,
- 10 -a6) opcionalmente, mezclar un agente lubricante y accesoriamente un edulcorante, después clasificar este ingrediente o estos dos ingredientes en un clasificador rotativo con una rejilla de 1 mm,
- a7) si ha tenido lugar la etapa a6), mezclar estos compuestos procedentes de la etapa a6) y los compuestos procedentes de la etapa a5),
- 15 -a8) opcionalmente, mezclar en un robotainer, durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto

- 20 b) preparación de la capa artemisinina o uno de sus derivados :
 - b1) pesar el principio activo (artemisinina o uno de sus derivados), un agente diluyente, un agente desintegrante, un agente aglutinante, y un co-diluyente,
 - 25 -b2) opcionalmente, mezclar en un mezclador por retorno, o CMA rotativo, durante 15 minutos a 7 vueltas / minuto,
 - b3) opcionalmente, clasificar en un clasificador rotativo CMA con una rejilla de por ejemplo 1 mm,
 - 30 -b4) mezclar un agente lubricante y un agente de flujo, después opcionalmente clasificar estos dos ingredientes con una rejilla de 1,0 mm,
 - b5) opcionalmente, mezclar en un robotainer durante 15 minutos a 7 vueltas / minuto,
 - 35 -b6) mezclar en un robotainer durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto,

- c) preparación de la capa neutra :
 - 40 -c1) pesar los dos diluyentes, el agente desintegrante y el agente lubricante
 - c2) opcionalmente, clasificar en un clasificador rotativo con una rejilla de 1,0 mm,

-c3) opcionalmente, mezclar en un mezclador por retorno, o CMA rotativo, durante 30 minutos a 7 vueltas / minuto,

5

d) compresión de las mezclas obtenidas

- en a9) si ha tenido lugar esta etapa, o en su caso en la última etapa efectuada en a), y
- en b6), y
- en c3).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/FR2010/052369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/00 A61K31/00 ADD.		
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) 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) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/023304 A2 (CIPLA LTD [IN]; MALHOTRA GEENA [IN]; LULLA AMAR [IN]; WAIN CHRISTOPHER) 17 March 2005 (2005-03-17) page 4, lines 11-14 page 5, lines 1-28 page 6, lines 25-31 page 8, lines 1-31 page 9, lines 1-30 page 10, lines 1-19	1-35
Y	----- WO 2006/111647 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; FRAISSE LAURENT [FR]; TER-MINASSIAN DANIEL [FR]) 26 October 2006 (2006-10-26) the whole document ----- -/--	1-35
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2011		Date of mailing of the international search report 30/06/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Raposo, Antonio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/052369

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 926 993 A1 (SANOFI AVENTIS SA [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV MONTPELLIER) 7 August 2009 (2009-08-07) page 11, lines 8-15 page 13, lines 6-8, 20-37 -----	1-35
Y	Cuart, S. et al: "Development of a stable antimalaric tablet formulation combining artesunate and amodiaquine hydrochloride as active ingredients.", EXPO AAPS07 , 12 November 2007 (2007-11-12), XP002641848, Retrieved from the Internet: URL:http://abstracts.aapspharmaceutica.com /ExpoAAPS07/CC/forms/attendee/index.aspx?c ontent=sessionInfo&sessionId=2243 [retrieved on 2011-06-14] abstract -----	1-35
A	ANDULLA, S. ET AL: "Dispersible formulation of artemether/lumefantrine: specifically developed for infants and young children", MALARIA JOURNAL, vol. 8, no. S7, 12 October 2009 (2009-10-12), XP002572730, the whole document -----	1-35
A	ABDULLA, S. ET AL: "Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial", THE LANCET, vol. 372, 22 November 2008 (2008-11-22), pages 1819-1827, XP002572731, the whole document -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

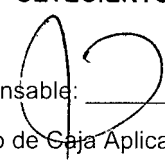
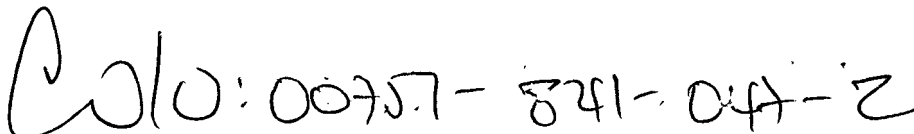
PCT/FR2010/052369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005023304 A2	17-03-2005	BR PI0413767 A ZA 200602031 A	31-10-2006 30-05-2007
WO 2006111647 A1	26-10-2006	AR 054253 A1 AU 2006238506 A1 BR PI0610851 A2 CA 2605385 A1 CN 101163470 A DO P20060092 A EA 200702282 A1 EP 1874293 A1 FR 2884715 A1 JP 2008536900 T KR 20080009088 A MA 29451 B1 NZ 562117 A PA 8669801 A1 PE 13142006 A1 SG 161270 A1 ZA 200708800 A	13-06-2007 26-10-2006 03-08-2010 26-10-2006 16-04-2008 15-11-2006 28-02-2008 09-01-2008 27-10-2006 11-09-2008 24-01-2008 02-05-2008 29-01-2010 09-11-2006 27-12-2006 27-05-2010 28-01-2009
FR 2926993 A1	07-08-2009	AR 070581 A1 AU 2009227092 A1 CA 2714184 A1 CN 101980706 A EA 201070923 A1 EC SP10010381 A EP 2252286 A2 WO 2009115666 A2 JP 2011514319 T KR 20100137442 A PA 8815101 A1 PE 14102009 A1 UY 31640 A1	21-04-2010 24-09-2009 24-09-2009 23-02-2011 28-02-2011 30-11-2010 24-11-2010 24-09-2009 06-05-2011 30-12-2010 17-09-2009 14-10-2009 31-08-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/020	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0905299	(32) Fecha 05/11/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es) JONATHAN CHAN-SEW FRANTZ ELBAZ	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/06/2012		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12/05/2011
	Fecha de presentación de la solicitud: 04/11/2010		N° publicación: WO 2011/055083 A3
	No. de solicitud PCT/FR2010/052369		
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA MULTICAPA DISPERSABLE EN AGUA Y QUE CONTIENE UNA COMBINACIÓN DE AGENTES ANTI-PALÚDICOS			

Resumen:

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica multicapa dispersable en agua que comprende un agente antipalúdico en combinación con al menos otro agente antipalúdico. La presente invención comprende igualmente un método de producción de tal composición farmacéutica.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0036582	
				Bogotá D.C., Abril 16 de 2012 - 08:28:54	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455953234	16/04/2012	48.143.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	750.000.00	750.000.00	
				\$750.000.00	
=====					
SON: **SETECIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-070108- -00000-0000 Fecha: 2012-04-30 11:47:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 54					
					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Abril 16 de 2012 - 08:29:08					



No. 12-070108- -00000-0000

Fecha: 2012-04-30 11:47:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐