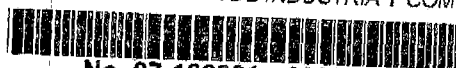




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136831- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:04:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

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-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
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 438.019 T.P 31.929

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Gérard ALAUX**
33 rue du Roussillon,
Val des Quatre Pignons,
78650 Beynes,
Francia

3. **Gareth LEWIS**
39 avenue de Paris,
91410 Dourdan,
Francia

2. **Frédéric ANDRE**
6 allée Madeleine,
91370 Verrières-le-Buisson,
Francia

4. **Véronique SERRE**
9 chemin du Paradis,
91430 Igny,
Francia

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/001466

Fecha: 26 de junio de 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/003746 A1

Fecha: 11 de enero de 2007

6 Título (54)
**FORMULACION DE LIBERACION PROLONGADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE
PRESENTAN UNA SOLUBILIDAD DEPENDIENTE DEL PH**

7 Clasificación Internacional (51) A61K 009/024

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>28 de junio de 2005</u>	<u>0506539</u>

9 Comprobante de pago No.: 07-104.470

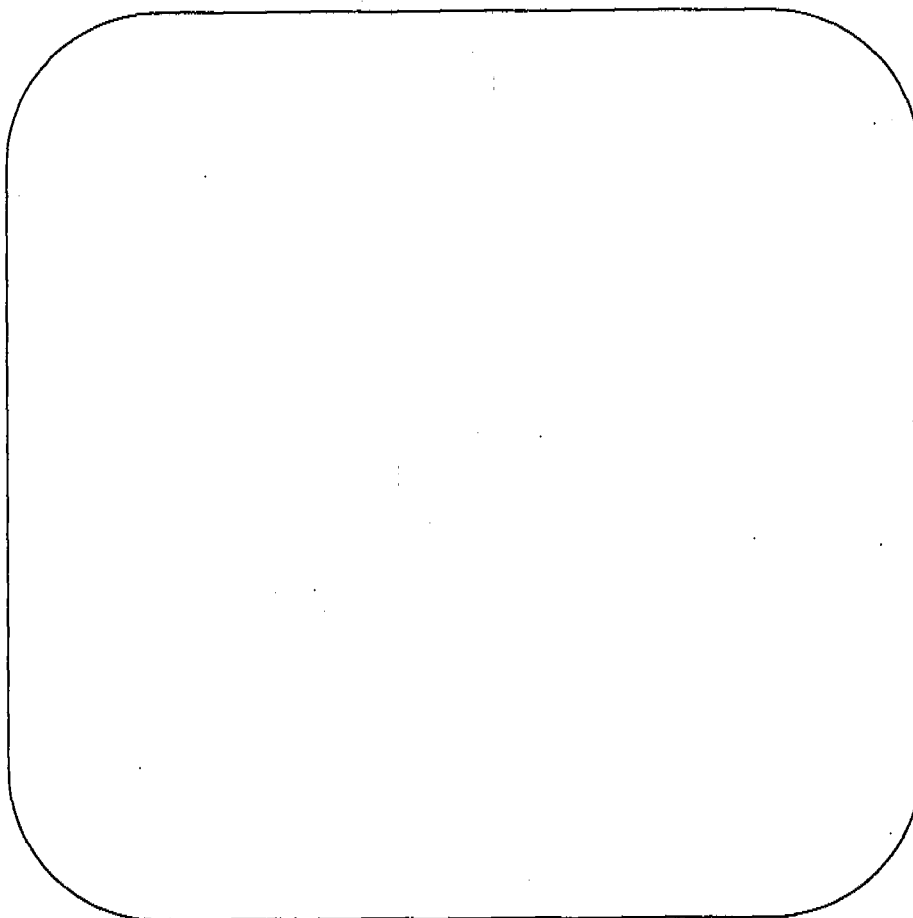
Fecha: 26 de diciembre de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

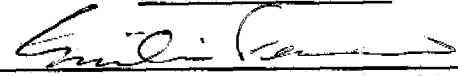
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaqué T.P. 31.929

3
a**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/003746 A1

Descripción:

Páginas 13 en el idioma original

Páginas 12 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

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

179

REPRESENTACION Y PODER

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

SANOFL-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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 1o 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 suplentes, 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 contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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.

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

14775
7804

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 or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates, in their turn, shall not, at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys, in law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, administrative or judicial jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment 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 licenses 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 relating to those rights; actions and suits 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

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.

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

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par le notaire

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de Paris

ATTESTE

5. - à Paris

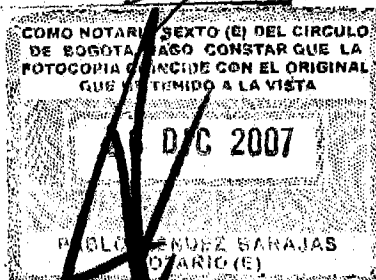
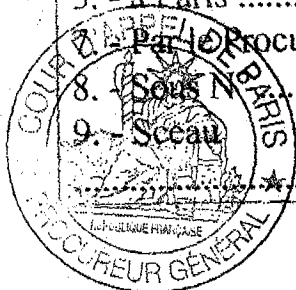
le 21 JUIN 2005

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau

Le signature



66

K. L. ASSOCIÉS

Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

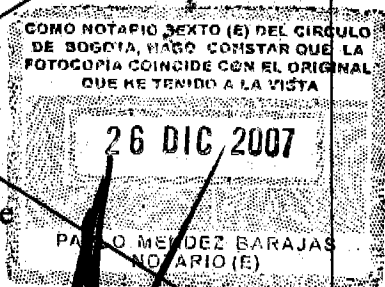
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	Pays :	
2.	Le présent acte public	
3.	a été signé par	
4.	agissant en qualité de	
	est revêtu du sceau/cachet de/du	
5.	à	Attesté
7.	par	6. le
8.	N°	
9.	Sceau/cachet :	10. Signature :

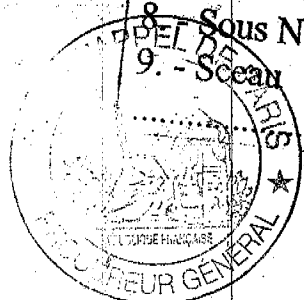


COMO NOTARIO SEATO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 DIC 2007

PABLO MENDEZ BARAJA
NOTARIO (E)

[Handwritten signature]



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *M^e Koenig*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Don. E.T. V.D.B.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81.903*

9. - Sceau

Le *[Signature]* signature

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

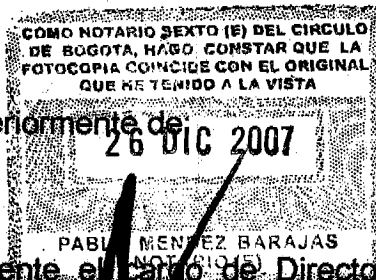
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION AL. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION AL. 4118 DEL
5 DE SEPT. DE 2005
del Ministerio de Justicia



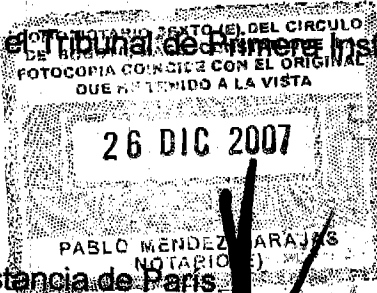
(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París
- 10- Firma: (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 de
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
DE SE.
del Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

lucos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Jaime Sanin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

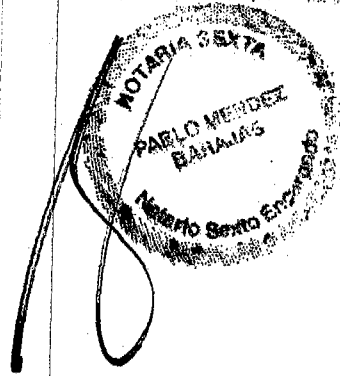
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sanin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO (R) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TRUENO A LA VISTA

22 DIC 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (R)

(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
11 janvier 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/003746 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001466

(22) Date de dépôt international : 26 juin 2006 (26.06.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0506539 28 juin 2005 (28.06.2005) 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) : ALAUX,
Gérard [FR/FR]; 33, rue du Roussillon, Val des Qua-
tre Pignons, F-78650 Beynes (FR). ANDRE, Frédéric
[FR/FR]; 6, allée Madeleine, F-91370 Verrières-le-Buisson
(FR). LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris,
F-91410 Dourdan (FR). SERRE, Véronique [FR/FR]; 9,
chemin du Paradis, F-91430 Igny (FR).

(74) Mandataire : WEBER, Mathieu; Sanofi-Aventis, 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, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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: PROLONGED RELEASE FORMULATION OF ACTIVE PRINCIPLES HAVING A PH-DEPENDENT SOLUBIL-
ITY

(54) Titre : FORMULATION A LIBERATION PROLONGÉE DE PRINCIPES ACTIFS PRESENTANT UNE SOLUBILITE DE-
PENDANTE DU PH

(57) Abstract: The invention concerns a novel formulation for prolonged release of an active principle having a pH-dependent
solubility. The inventive formulation comprises a matrix support based on hydrophilic polymer containing a specific dose of active
principle, and further comprises on or more acidifying agents in the form of an acid salt of an organic acid.

(57) Abrégé : L'invention concerne une nouvelle formulation pour une libération prolongée d'un principe actif présentant une solu-
bilité dépendante du pH. La formulation de l'invention comprend un excipient matriciel à base de polymère hydrophile renfermant
une dose déterminée de principe actif, et comprend également un ou plusieurs agents acidifiants sous forme d'un sel acide d'un acide
organique.

WO 2007/003746 A1

FORMULATION A LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPES ACTIFS DE MEDICAMENTS

[0001] La présente invention se rapporte à une nouvelle formulation à libération
5 prolongée, utilisable pour divers principes actifs de médicaments.

[0002] L'invention se rapporte en particulier à une nouvelle formulation adaptée pour la libération prolongée de principes actifs qui présentent une solubilité dépendante du pH et qui sont utilisés sous forme de base ou de sels d'addition de ces bases.

10 En particulier, l'invention se rapporte à une formulation à libération prolongée utilisable avec le zolpidem, mais n'est pas limitée à ce seul principe actif.

[0003] Le zolpidem est un agent hypnotique à durée d'action courte approprié pour la mise en œuvre de la formulation selon l'invention.

15 Le zolpidem est un principe actif dérivé de la famille chimique des imidazopyridines. Il est administré par voie orale sous forme de comprimé.

[0004] Le zolpidem agit rapidement, avec une durée d'action allant jusqu'à 6 heures. Les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques montrent que le zolpidem
20 possède à la fois une absorption et une biodisponibilité rapides. En effet, 70 % du zolpidem sont disponibles après l'administration orale à la dose thérapeutique utilisée, qui varie entre 5 et 10 mg dans les formes conventionnelles.

La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 0,5 et 3 heures et le temps de demi-vie est court, avec une moyenne de 2,4 heures.

25

[0005] Des formes d'administration à libération immédiate du zolpidem sont déjà connues. Elles permettent à la formulation de se désagréger rapidement dans le tractus gastro-intestinal, de se dissoudre dans les fluides du tractus en permettant au principe actif d'être ensuite absorbé et de produire son effet pharmacologique en induisant le
30 sommeil chez le patient.

[0006] On connaît également une forme d'administration à libération prolongée de zolpidem, permettant de libérer le principe actif dans une période compatible à la fois avec le temps désiré de sommeil et celui nécessaire à l'élimination du médicament du
35 corps humain.

[0007] Une telle forme à libération prolongée est notamment décrite dans le document EP-A-1 135 125 qui décrit un comprimé à libération prolongée, comprenant une couche unique renfermant le principe actif noyé dans la masse d'un matériau polymérique à base de cellulose.

- 5 Ce matériau polymérique, qui forme au contact des milieux aqueux une matrice, permet un ralentissement de la dissolution du principe actif, qui peut ainsi produire son effet pharmacologique plus lentement.

[0008] Le document EP-A-1 135 125 décrit également d'autres formes de réalisation de
10 formulations à libération prolongée de zolpidem. Par exemple, il est décrit un comprimé multicouche dans lequel le zolpidem est présent dans deux entités, une entité à libération immédiate, par exemple externe, et une entité à libération prolongée, par exemple interne.

- 15 [0009] L'entité à libération prolongée comprend une couche ou noyau de matériau polymérique, en particulier un polymère à base de cellulose, libérant la quantité de zolpidem qu'il renferme plus lentement que l'entité à libération immédiate.

Selon cette forme d'exécution, le total des deux doses de zolpidem contenues dans chaque entité correspond à la dose que l'on souhaite administrer au patient.

20

[0010] Pour assurer un micro-pH suffisamment bas pour maintenir la solubilité du zolpidem indépendante du pH des milieux digestifs rencontrés, le document EP-A-1 135 125 décrit l'utilisation d'un agent acidifiant, par exemple de l'acide citrique, tartrique ou fumarique.

- 25 Dans la présente demande de brevet, on entend par micro-pH local (ou pH local) le pH existant dans l'environnement immédiat de la formulation, au fur et à mesure de sa dissolution dans le tractus gastro-intestinal.

En particulier dans une portion non désintégrée de la formulation mais dans laquelle de l'eau a déjà pénétré à un temps donné.

30

[0011] Ces agents acidifiants présentent cependant l'inconvénient de pouvoir réagir, dans certaines conditions, avec le ou les polymères à base de cellulose présents dans la formulation.

- 35 [0012] On a ainsi remarqué, lorsque la formulation est exposée à la chaleur et à l'humidité, que l'agent acidifiant pouvait provoquer une hydrolyse partielle du polymère à

base de cellulose constituant l'excipient matriciel de la formulation, conduisant à des chaînes polymériques plus courtes.

Cette dégradation du polymère par l'agent acidifiant peut alors conduire à une stabilité réduite des formulations, et peut obliger le fabricant à préconiser des conditions de
5 stockage plus strictes, vis-à-vis de la chaleur et de l'humidité, ou à prévoir un système de conditionnement plus étanche.

[0013] L'invention a pour but de résoudre cet inconvénient, en proposant une formulation à libération prolongée permettant de maintenir un pH local suffisamment bas pour
10 assurer une solubilité du principe actif indépendante du pH, et sans dégradation du polymère présent dans la matrice, ni incidence négative sur la stabilité du principe actif.

[0014] Un premier objet de l'invention concerne une telle formulation à libération prolongée.

15

[0015] La formulation de l'invention pour une libération prolongée d'un principe actif présentant une solubilité dépendante du pH comprend un excipient matriciel à base de polymère hydrophile qui renferme une dose déterminée de principe actif, et se caractérise en ce qu'elle comprend un ou plusieurs agents acidifiants sous forme d'un sel
20 acide d'un acide organique.

Le sel acide de l'agent acidifiant peut être par exemple un sel acide de l'acide citrique, tartrique, fumarique, succinique ou malique, ainsi que les mélanges de ceux-ci.

[0016] On a en effet découvert que de tels agents acidifiants, tout en permettant de
25 maintenir un pH local bas, et d'assurer ainsi une libération du principe actif indépendante du pH, ne provoquaient pas de dégradation de la matrice polymérique hydrophile avec laquelle ils sont en contact.

[0017] Des exemples d'agent acidifiant sous forme de sel acide sont le tartrate
30 monopotassique (ou bitartrate potassique), le tartrate monosodique, le citrate monosodique, le citrate bisodique, et/ou les mélanges de ceux-ci.

Parmi les sels acides ci-dessus, le tartrate monopotassique présente de plus l'avantage de ne pas avoir d'influence sur la stabilité du tartrate ou de l'hémitartrate de zolpidem.

35 [0018] Le pourcentage d'agent acidifiant est compris entre environ 2 % et environ 10 % en poids, calculé par rapport au poids total de la formulation, par exemple entre environ 4

% et environ 8 % en poids.

[0019] Il va de soi que l'invention ne se limite pas à la formulation de zolpidem.

D'autres principes actifs dont la solubilité dépend du pH environnant peuvent être utilisés
5 dans le cadre de l'invention. Ceci est le cas notamment pour des principes actifs
basiques, présents dans la formulation sous forme de base libre ou de sel, ces principes
actifs étant insolubles ou faiblement solubles en milieu aqueux à pH neutre, et quand la
valeur de pKa est supérieure à 2.

10 [0020] Par exemple, d'autres principes actifs utilisables avec l'invention sont le N-[2-[(4-
aminocarbonyl)pyrimidin-2-yl]amino]ethyl]-2-[[3-[4-(5-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-
1-yl]propyl]amino]pyrimidine-4-carboximide, le chlorhydrate de 5-(8-amino-7-chloro-2,3-
dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-1,3,4-oxodiazol-2(3H)-
one, la 7-fluoro-2-oxo-4-[2-[4-(thieno-[3,2-c]-pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]ethyl]-1,2-
15 dihydroquinoline-1-acetamide, le clopidogrel, la mizolastine.

[0021] Les principes actifs utilisables dans le cadre de l'invention peuvent exister sous
forme de base, d'un sel d'addition, notamment un sel acide, d'hydrate ou de solvate, à
savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules
20 d'eau ou avec un solvant.

Par exemple, le zolpidem peut être utilisé sous forme d'hémitartrate.

[0022] La formulation de l'invention comprend un excipient matriciel permettant une
libération prolongée du principe actif. A titre d'exemples d'excipient matriciel à base de
25 polymère hydrophile, on peut citer la cellulose et ses dérivés, par exemple
l'hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose), l'hydroxyéthylcellulose,
l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, les gommes végétales et leurs
dérivés, les dérivés de l'acide alginique, l'amidon et ses dérivés.

30 [0023] La formulation à libération prolongée de l'invention comprend en outre les
ingrédients classiques utilisés dans ce type de formulation.

Ainsi, la formulation de l'invention peut comprendre un ou plusieurs agents diluants,
agents désagrégeants, agents liants, lubrifiants, excipients d'écoulement, agents
colorants choisis parmi ceux connus de l'homme du métier.

35

[0024] A titre d'exemples d'agents diluants, on peut citer le lactose et ses dérivés, par

exemple le lactose monohydraté, la cellulose et ses dérivés, par exemple la cellulose microcristalline, le mannitol, l'hydrogène-phosphate de calcium, le phosphate tricalcique, le sulfate de calcium, l'amidon et ses dérivés, notamment l'amidon pré-gélatinisé, l'amidon réticulé.

5

[0025] A titre d'exemples d'agents liants, on peut citer l'hydroxypropylméthylcellulose de bas poids moléculaire et ses dérivés, par exemple le Methocel® E5, les povidones par exemple le Kollidon K30.

- 10 [0026] A titre d'exemples d'agents désagrégeants, on peut citer l'amidon et ses dérivés, par exemple la carboxyméthylamidon sodique, la povidone réticulée, le croscarmellose, l'hydroxypropylcellulose de bas poids moléculaire.

[0027] A titre d'exemples d'agents lubrifiants, on peut citer l'acide stéarique et ses sels,
15 par exemple, le stéarate de magnésium, le fumarate stéaryle de sodium, le behenate de glycérile.

[0028] A titre d'exemples d'excipients d'écoulement, on peut citer la silice et ses dérivés par exemple la silice colloïdale anhydre, le dioxyde de silicium colloïdal, le talc.

20

[0029] A titre d'exemples d'agents colorants, on peut citer les oxydes métalliques, par exemple les oxydes de fer, notamment de fer rouge ou jaune, l'indigotine, le curcumin, la riflavine, la tartrazine, l'azorubine, les carmines, l'erythrosine, le rouge 2G, le bleu patenté V, les chlorophylles, les complexes de cuivre de chlorophylle, les caroténoïdes, les
25 extraits de paprika, les anthocyanes, le dioxyde de titane, l'aluminium, l'argent, l'or, ainsi que les autres agents colorants pharmaceutiquement acceptables.

[0030] Selon une forme d'exécution, la formulation de l'invention comprend une couche de pelliculage.

- 30 Cette couche de pelliculage peut comprendre un ou plusieurs agents opacifiants, agents plastifiants, colorants, ainsi qu'un ou plusieurs excipients, polymères filmogènes.

[0031] Ces ingrédients sont choisis parmi ceux connus de l'homme du métier. A titre d'exemples d'agents opacifiants, on peut citer l'oxyde de titane; à titre d'exemples
35 d'agents plastifiants, on peut citer le polyéthylène glycol et ses dérivés; à titre d'exemples

15
10
d'excipients, on peut citer le lactose et ses dérivés, par exemple le lactose monohydraté. A titre d'exemples d'excipients polymères filmogènes, on peut citer l'hydroxypropyléthylcellulose, l'alcool polyvinylique.

- 5 [0032] De façon générale, la formulation de l'invention comprend une entité à libération prolongée et, éventuellement, une entité à libération immédiate.

[0033] Selon l'invention, on entend par entité à libération immédiate une dose comprenant une quantité déterminée de principe actif à libération immédiate, telle que
10 par exemple un comprimé ou un pellet à libération immédiate, ou plusieurs des ces doses formulées dans une gélule ou un comprimé; une matrice à libération immédiate dans un comprimé; une couche à libération immédiate dans un comprimé multicouche; une couche d'enrobage à libération immédiate dans un comprimé enrobé.

- 15 [0034] On entend par entité à libération prolongée une dose comprenant une dose déterminée de principe actif à libération prolongée, telle qu'un comprimé à libération prolongée, ou plusieurs des ces doses formulées dans une gélule ou un comprimé; une matrice à libération prolongée dans un comprimé; une couche à libération prolongée dans un comprimé multicouche.

20

[0035] Les formes unitaires d'administration de la formulation de l'invention comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, notamment les comprimés multicouche, enrobés, à noyau; les gélules molles ou dures.

- 25 [0036] Selon une forme d'exécution, la formulation de l'invention consiste en un comprimé multicouche, notamment un comprimé à deux couches.

[0037] La première couche est à libération immédiate et comprend une dose de zolpidem, délivrant par désintégration rapide au contact de l'eau la totalité du zolpidem
30 qu'elle renferme.

La seconde couche est à libération prolongée et referme également une dose de zolpidem, délivrant progressivement le principe actif par érosion et diffusion.

Les teneurs en principe actif de chacune des deux couches peuvent varier, généralement les doses respectives sont sensiblement de même grandeur.

35

[0038] Par exemple, la couche à libération immédiate peut contenir de 40 à 55 % de la

dose totale de principe actif contenue dans la formulation, par exemple 48 % de principe actif, et la couche à libération prolongée peut contenir de 45 à 60 % de la dose totale de principe actif contenu dans la formulation, par exemple 52 %.

5 [0039] Ainsi, selon une forme d'exécution, la formulation de l'invention comprend :

- une première couche à libération immédiate comprenant un principe actif dont la solubilité est dépendante du pH, et un ou plusieurs agents liants, la première couche comportant éventuellement un ou plusieurs autres excipients tels que agents diluants, agents désagrégeants, agents lubrifiants, agents colorants ;

10 - une seconde couche à libération prolongée, adjacente à la première couche, comprenant un principe actif dont la solubilité est dépendante du pH, un ou plusieurs agents acidifiants sous forme de sel acide et un ou plusieurs excipients matriciels, la seconde couche comportant éventuellement un ou plusieurs autres excipients tels que agents diluants, agents liants, agents lubrifiants, agents colorants.

15

[0040] Selon une forme d'exécution, la première couche à libération immédiate comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la couche considérée :

- de 1 % à 10 % en poids d'hémitartrate de zolpidem,
- de 50 % à 95 % en poids d'agent diluant,
- 20 - de 0 % à 10 % en poids d'agent désagrégeant,
- de 0 % à 5 % en poids d'agent liant,
- de 0,5 % à 2,5 % en poids d'agent lubrifiant,
- de 0 % à 0,5 % en poids d'agent d'écoulement,
- de 0 % à 1 % en poids d'agent colorant.

25

[0041] Selon une forme d'exécution, la seconde couche à libération prolongée comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la couche considérée :

- de 1 % à 10 % en poids d'hémitartrate de zolpidem,
- de 40 % à 80 % en poids d'agent diluant,
- 30 - de 20 % à 50 % en poids d'excipient matriciel,
- de 5 % à 15 % en poids d'agent acidifiant,
- de 0,5 % à 2,5 % en poids d'agent lubrifiant,
- de 0 % à 0,5 % en poids d'agent d'écoulement.

35 [0042] Selon cette forme d'exécution, la formulation peut comprendre également une couche de pelliculage, enrobant la première et la seconde couches.

(17)
17

Cette couche de pelliculage peut être réalisée à partir de compositions disponibles commercialement, par exemple les produits commercialisés sous les dénominations OPADRY® II 32F20797, OPADRY® YS-1-1418 et comprend généralement comme ingrédients principaux un excipient de charge, un liant polymérique, un agent opacifiant, un agent plastifiant, un agent colorant et un solvant.

[0043] Les excipients contenus dans la première et la seconde couche peuvent être identiques ou différents entre eux, à l'exception de l'agent acidifiant.

10 [0044] Les compositions selon l'invention peuvent être préparées selon les méthodes connues de l'homme du métier.

Les comprimés à libération immédiate peuvent être préparés par compression directe de mélanges des principes actifs sous forme de base ou de sels avec des diluants, tels que la cellulose microcristalline, le mannitol, le sorbitol, le lactose. D'autres excipients, tels que des désagrégeants ou des lubrifiants, peuvent être ajoutés.

Le choix entre ces excipients fonctionnels ainsi que ces diluants est bien connu de l'homme du métier.

[0045] Selon une autre forme d'exécution, les comprimés peuvent être préparés par granulation à l'eau d'un mélange du ou des principes actifs avec les diluants, agents désagrégeants et polymère de liaison appropriés, puis calibration et séchage du granulat obtenu, addition d'un agent lubrifiant, suivie par une compression sur une machine à comprimer.

25 [0046] Les méthodes mises en œuvre sont généralement celles décrites dans la littérature, par exemple B. B. Sheth, F. J. Bandelin, R. JF. Shangraw, Compressed tablets, dans Pharmaceutical dosage forms : Tablets, Vol 1, édité par H. A. Lieberman and L. Lachman, Dekker N, Y. (1980).

30 [0047] Les comprimés à libération prolongée peuvent être préparés par incorporation d'excipients matriciels dans la formulation, sans agents désagrégeants. De tels excipients matriciels sont par exemple les polymères hydrophiles décrits ci-dessus, par exemple à base de cellulose, qui gonflent en contact avec l'eau et libèrent de façon prolongée le principe actif par diffusion au travers du réseau de polymère gonflé.

35

[0048] Les méthodes pour préparer des comprimés à plusieurs couches ou à plusieurs

enrobages sont décrites par W. C. Gunsel, compression coated and layer tablets in pharmaceutical dosage forms: Tablets, vol 1, édité par H. A. Lieberman et L. Lachman, Dekker N. Y. (1980).

- 5 **Exemple 1. Préparation d'un comprimé à deux couches, contenant une dose de 6,25 mg de zolpidem.**

[0049] On prépare selon les techniques décrites ci-dessus un comprimé présentant la composition indiquée dans le tableau I ci-après.

10

Tableau I

Constituants	Poids (pourcentage par couche)
Couche à libération immédiate	
Tartrate de zolpidem	2,4
Lactose monohydraté	70,05
Cellulose microcristalline	20,0
Carboxyméthylamidon sodique	3,8
Hypromellose 6 m.Pa.s	2,5
Stéarate de magnésium	1,0
Silice colloïdale anhydre	0,2
Oxyde de fer	0,049
Eau purifiée	q.s.
Sous-total	100,00
Couche à libération prolongée	
Tartrate de zolpidem	2,6
Lactose monohydraté	38,2
Hypromellose 4000 m.Pa.s	30,0
Cellulose microcristalline	20,0
Tartrate monopotassique	8,0
Stéarate de magnésium	1,0
Silice colloïdale anhydre	0,2
Eau purifiée	q.s.
Sous-total	100,00

Tableau I (suite)

Pelliculage	
Lactose monohydraté	36,0
Hypromellose 15 m.Pa.s	28,0
Oxyde de titane	24,63
Polyéthylène glycol 3350	10,0
Oxyde de fer	1,37
Eau purifiée	q.s.
Sous-total	100,00
Masse totale du comprimé (mg)	260,00

Exemple 2. Préparation d'un comprimé à deux couches, contenant une dose de
5 12,5 mg de zolpidem.

[0050] On prépare selon les techniques décrites ci-dessus un comprimé présentant la composition indiquée dans le tableau II ci-après.

Tableau II

Constituants	Poids (pourcentage par couche)
Couche à libération immédiate	
Tartrate de zolpidem	4,8
Lactose monohydraté	67,65
Cellulose microcristalline	20,0
Carboxyméthylamidon sodique	3,8
Hypromellose 6 m.Pa.s	2,5
Stéarate de magnésium	1,0
Silice colloïdale anhydre	0,2
Oxyde de fer	0,049
Eau purifiée	q.s.
Sous-total	100,00
Couche à libération prolongée	

Tableau II (suite)

Tartrate de zolpidem	5,2
Lactose monohydraté	40,6
Hypromellose 4000 m.Pa.s	25,0
Cellulose microcristalline	20,0
Tartrate monopotassique	8,0
Stéarate de magnésium	1,0
Silice colloïdale anhydre	0,2
Eau purifiée	q.s.
Sous-total	100,00
Pelliculage	
Lactose monohydraté	36,0
Hypromellose 15 m.Pa.s	28,0
Oxyde de titane	20,54
Polyéthylène glycol 3350	10,0
Indigotine	5,46
Eau purifiée	q.s.
Sous-total	100,00
Masse totale du comprimé (mg)	260,00

Exemple 3. Préparation d'un comprimé à deux couches, contenant 12,5 mg de 5 tartrate de zolpidem et de l'acide tartrique.

[0051] On prépare selon les techniques décrites ci-dessus un comprimé présentant la composition indiquée dans le tableau III ci-après.

Tableau III

Constituants	Poids (pourcentage par couche)
Couche à libération immédiate	
Tartrate de zolpidem	4,8
Lactose monohydraté	67,65

Tableau III (suite)

<u>Cellulose microcristalline</u>	<u>20,0</u>
<u>Carboxyméthylamidon sodique</u>	<u>3,8</u>
<u>Hypromellose 6 m.Pa.s</u>	<u>2,5</u>
<u>Stéarate de magnésium</u>	<u>1,0</u>
<u>Silice colloïdale anhydre</u>	<u>0,2</u>
<u>Oxyde de fer</u>	<u>0,049</u>
<u>Eau purifiée</u>	<u>q.s.</u>
<u>Sous-total</u>	<u>100,00</u>
<u>Couche à libération prolongée</u>	
<u>Tartrate de zolpidem</u>	<u>5,2</u>
<u>Lactose monohydraté</u>	<u>40,2</u>
<u>Hypromellose 4000 m.Pa.s</u>	<u>25,0</u>
<u>Cellulose microcristalline</u>	<u>20,0</u>
<u>Acide tartrique</u>	<u>8,4</u>
<u>Stéarate de magnésium</u>	<u>1,0</u>
<u>Silice colloïdale anhydre</u>	<u>0,2</u>
<u>Eau purifiée</u>	<u>q.s.</u>
<u>Sous-total</u>	<u>100,00</u>
<u>Pelliculage</u>	
<u>Hypromellose 15 m.Pa.s</u>	<u>68,0</u>
<u>Oxyde de titane</u>	<u>21,6</u>
<u>Polyéthylène glycol 3350</u>	<u>8,0</u>
<u>Oxyde de fer</u>	<u>1,4</u>
<u>Polysorbate 80</u>	<u>1,0</u>
<u>Eau purifiée</u>	<u>q.s.</u>
<u>Sous-total</u>	<u>100,00</u>
<u>Masse totale du comprimé (mg)</u>	<u>260,00</u>

Exemple 4. Etude de stabilité des formulations de l'invention.

5

[0052] La stabilité des formulations selon l'invention est comparée à celle d'une formulation préparée selon l'exemple 3.

Les conditions expérimentales sont les suivantes:

- appareil à panier
 - milieu de dissolution: 500 ml d'HCl 0,01 M dégazé
 - vitesse de rotation: 100 tpm
 - température: 37°C, 0,5 °C
- 5 - prise d'essai: un comprimé à analyser par récipient
- temps de dissolution: 6 heures
 - prélèvements: en continu
 - lecture: toutes les 5 minutes jusqu'à 30 minutes, puis toutes les 15 minutes jusqu'à 6 heures
- 10 - dosage: par spectrophotométrie U.V. à 295 nm (cuve: 10 mm, filtre: 0,22 µm)
- étalon: solution à 25 mg / l de tartrate de zolpidem exprimée en tartrate anhydre, étalon de travail, dans HCl 0,01 M.

- [0053] Les résultats obtenus sont représentés sur les figures 1 et 2, dans lesquelles la
- 15 figure 1 représente l'évolution des profils de dissolution en fonction du temps, obtenue avec la formulation préparée selon l'exemple 3 (comprimé de zolpidem à 12,5 mg contenant comme agent acidifiant de l'acide tartrique), et la figure 2 représente l'évolution des profils de dissolution en fonction du temps, obtenue avec la formulation préparée selon l'exemple 2 (comprimé de zolpidem à 12,5 mg contenant comme agent
- 20 acidifiant du tartrate monopotassique).

[0054] Il apparaît que la formulation de l'exemple 2 présente une stabilité à la chaleur et à l'humidité supérieure à celle de la formulation préparée selon l'exemple 3.

REVENDICATIONS

1. Formulation à libération prolongée, utilisable avec un principe actif présentant une solubilité dépendante du pH, comprenant un excipient matriciel à base de polymère hydrophile, l'excipient matriciel renfermant une dose déterminée de principe actif, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs agents acidifiants sous forme d'un sel acide d'un acide organique.
2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel acide de l'agent acidifiant est un sel acide de l'acide citrique, tartrique, fumarique, succinique ou malique, ainsi que les mélanges de ceux-ci.
3. Formulation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le sel acide de l'agent acidifiant est le tartrate monopotassique, le tartrate monosodique, le citrate monosodique, le citrate bisodique, et/ou les mélanges de ceux-ci.
4. Formulation selon la revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que le pourcentage d'agent acidifiant est compris entre environ 2 % et environ 10 % en poids, par exemple entre environ 4 % et environ 8 % en poids par rapport au poids total de la formulation.
5. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi le zolpidem, le N-[2-[(4-aminocarbonyl)pyrimidin-2-yl]amino]ethyl]-2-[[3-[4-(5-chloro-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]propyl]amino]pyrimidine-4-carboximide, le chlorhydrate de 5-(8-amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-1,3,4-oxodiazol-2(3H)-one, la 7-fluoro-2-oxo-4-[2-[4-(thieno-[3,2-c]-pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]ethyl]-1,2-dihydroquinoline-1-acetamide, le clopidogrel, la mizolastine.
6. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le sel acide de l'agent acidifiant est le tartrate monopotassique et en ce que le principe actif est l'hémitartrate de zolpidem.
7. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le polymère formant l'excipient matriciel est choisi parmi la cellulose et ses dérivés, par exemple l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthylcellulose, les gommes végétales et leurs dérivés, les dérivés de l'acide

alginique, l'amidon et ses dérivés.

8. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs agents diluants, agents désagrégeants, agents liants, 5 lubrifiants, excipients d'écoulement, agents colorants.

9. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- une première couche à libération immédiate comprenant un principe actif dont la 10 solubilité est dépendante du pH, et un ou plusieurs agents liants, la première couche comportant éventuellement un ou plusieurs autres excipients tels que agents diluants, agents désagrégeants, agents lubrifiants, agents colorants ;
- une seconde couche à libération prolongée, adjacente à la première couche, comprenant un principe actif dont la solubilité est dépendante du pH, un ou plusieurs 15 agents acidifiants sous forme de sel acide et un ou plusieurs excipients matriciels, la seconde couche comportant éventuellement un ou plusieurs autres excipients tels que agents diluants, agents liants, agents lubrifiants, agents colorants.

10. Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que la première couche à 20 libération immédiate comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la couche considérée :

- de 1 % à 10 % en poids d'hémitartrate de zolpidem,
- de 50 % à 95 % en poids d'agent diluant,
- de 0 % à 10 % en poids d'agent désagrégeant,
- 25 - de 0 % à 5 % en poids d'agent liant,
- de 0,5 % à 2,5 % en poids d'agent lubrifiant,
- de 0 % à 0,5 % en poids d'agent d'écoulement,
- de 0 % à 1 % en poids d'agent colorant.

30 11. Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que la seconde couche à libération prolongée comprend, en pourcentage en poids par rapport au poids total de la couche considérée :

- de 1 % à 10 % en poids d'hémitartrate de zolpidem,
- de 40 % à 80 % en poids d'agent diluant,
- 35 - de 20 % à 50 % en poids d'excipient matriciel,
- de 5 % à 15 % en poids d'agent acidifiant,

- de 0,5 % à 2,5 % en poids d'agent lubrifiant,
- de 0 % à 0,5 % en poids d'agent d'écoulement.

12. Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle comprend une
5 couche de pelliculage, comprenant comme ingrédients principaux un excipient de charge, un liant polymérique, un agent opacifiant, un agent plastifiant, un agent colorant et un solvant.

13. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce
10 qu'elle comprend :

- une première couche à libération immédiate comprenant, exprimé en pourcentage en poids par rapport au poids de la première couche :

- 4,8 % d'hémitartrate de zolpidem,
- 67,65 % de lactose monohydraté,
- 15 - 20,0 % de cellulose microcristalline,
- 3,8 % de carboxyméthylamidon sodique,
- 2,5 % d'hydroxypropylméthylcellulose 6 m.Pa.s,
- 1,0 % de stéarate de magnésium,
- 0,2 % de silice colloïdale anhydre,
- 20 - 0,049 % d'oxyde de fer,
- eau purifiée q. s.

- une seconde couche à libération prolongée comprenant, exprimé en pourcentage en poids par rapport au poids de la seconde couche :

- 5,2 % d'hémitartrate de zolpidem,
- 25 - 40,6 % de lactose monohydraté,
- 25,0 % d'hydroxypropylméthylcellulose 4000 m.Pa.s,
- 20,0 % de cellulose microcristalline,
- 8,0 % de tartrate monopotassique,
- 1,0 % de stéarate de magnésium,
- 30 - 0,2 % de silice colloïdale anhydre,
- eau purifiée q. s.

- une couche de pelliculage comprenant, exprimé en pourcentage en poids par rapport au poids de la couche de pelliculage :

- 36,0 % de lactose monohydraté,
- 35 - 28,0 % d'hydroxypropylméthylcellulose 15 m.Pa.s,
- 20,54 % d'oxyde de titane,

- 10,0 % de polyéthylène glycol 3350,
- 5,46 % d'indigotine,
- eau purifiée q. s.

5 14. Formulation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- une première couche à libération immédiate comprenant, exprimé en pourcentage en poids par rapport au poids de la première couche :

- 2,4 % d'hémitartrate de zolpidem,
- 10 - 70,05 % de lactose monohydraté,
- 20,0 % de cellulose microcristalline,
- 3,8 % de carboxyméthylamidon sodique,
- 2,5 % d'hydroxypropylméthylcellulose 6 m.Pa.s,
- 1,0 % de stéarate de magnésium,
- 15 - 0,2 % de silice colloïdale anhydre,
- 0,049 % d'oxyde de fer,
- eau purifiée q. s.

- une seconde couche à libération prolongée comprenant, exprimé en pourcentage en poids par rapport au poids de la seconde couche :

- 20 - 2,6 % d'hémitartrate de zolpidem,
- 38,2 % de lactose monohydraté,
- 30,0 % d'hydroxypropylméthylcellulose 4000 m.Pa.s,
- 20,0 % de cellulose microcristalline,
- 8,0 % de tartrate monopotassique,
- 25 - 1,0 % de stéarate de magnésium,
- 0,2 % de silice colloïdale anhydre,
- eau purifiée q. s.

- une couche de pelliculage comprenant, exprimé en pourcentage en poids par rapport au poids de la couche de pelliculage :

- 30 - 36,0 % de lactose monohydraté,
- 28,0 % d'hydroxypropylméthylcellulose 15 m.Pa.s,
- 24,63 % d'oxyde de titane,
- 10,0 % de polyéthylène glycol 3350,
- 1,37 % d'oxyde de fer,
- 35 - eau purifiée q. s.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
11 Enero 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2007/003746 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 9/24(2006.01) A61K 31/437(2006.01)
A61K 9/36 (2006.01) A61K 47/12(2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/EP2006/001466
- (22) Fecha de presentación internacional:
26 Junio 2006 (26.06.2006)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0506539 28 Junio 2005 (28.06.2005) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue De
France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; y
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
ALAU, Gérard [FR/FR]; 33, rue du Roussillon, Val des
Quatre Pignons, F-78650 Beynes (FR). ANDRE, Frédéric
[FR/FR]; 6, allée Madeleine, F-91370 Verrières-le-Buisson
(FR). LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-
91410 Dourdan (FR). SERRE, Véronique [FR/FR]; 9,
chemin du Paradis, F-91430 Igny (FR).
- (74) Agente: WEBER, Mathieu; Sanofi-Aventis, 174, avenue
de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación
de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se
reciben las modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE PRESENTAN UNA
SOLUBILIDAD DEPENDIENTE DEL PH

(57) Resumen: La invención se refiere a una formulación nueva para una liberación prolongada de un principio activo que
presenta una solubilidad dependiente del pH. La formulación de la invención comprende un excipiente matricial a base de
polímero hidrófilo que contiene una dosis determinada del principio activo, y también comprende uno o varios agentes
acidificantes en forma de una sal ácida de un ácido orgánico.

WO 2007/003746 A1

31

FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE MEDICAMENTOS

La presente invención se refiere a una formulación nueva de liberación prolongada, utilizable para diversos principios activos de medicamentos.

- 5 La invención se refiere en especial a una formulación nueva adaptada para la liberación prolongada de principios activos que presentan una solubilidad dependiente del pH y que se utilizan en forma de base o de sales de adición de estas bases.

En especial, la invención se refiere a una formulación de liberación prolongada utilizable con el zolpidem, aunque no está limitada sólo a este principio activo.

- 10 El zolpidem es un agente hipnótico con una duración de acción corta apropiado para utilizar la formulación según la invención.

El zolpidem es un principio activo derivado de la familia química de las imidazopiridinas. Se administra por vía oral en forma de comprimido.

- 15 El zolpidem actúa rápidamente, con una duración de acción que va hasta 6 horas. Los datos farmacodinámicos y farmacocinéticos muestran que el zolpidem presenta tanto una absorción como una biodisponibilidad rápidas. En efecto, el 70 % del zolpidem está disponible después de la administración oral a la dosis terapéutica utilizada, que varía entre 5 y 10 mg en las formas convencionales.

- 20 La concentración plasmática máxima se consigue entre 0,5 y 3 horas y el tiempo de vida media es corto, con una media de 2,4 horas.

- 25 Las formas de administración de liberación inmediata del zolpidem son conocidas. Éstas permiten que la formulación se disgregue rápidamente en el tracto gastro-intestinal, se disuelva en los fluidos del tracto permitiendo que el producto activo se absorba y que produzca su efecto farmacológico induciendo sueño en el paciente.

También se conoce una forma de administración de liberación prolongada del zolpidem, que permite liberar el principio activo en un periodo compatible a la vez con el tiempo deseado de sueño y el necesario para la eliminación del medicamento del cuerpo humano.

- 30 Dicha forma de liberación prolongada está descrita principalmente en el documento EP-A-1 135 125 que describe un comprimido de liberación prolongada, que comprende una capa única que contiene el principio activo inmerso en la masa de un material polimérico a base de celulosa.

- 35 Este material polimérico, que forma en contacto con los medios acuosos una matriz, permite una ralentización de la disolución del principio activo, que puede de

esta manera producir su efecto farmacológico más lentamente.

El documento EP-A-1 135 125 también describe otras formas de realización de formulaciones de liberación prolongada del zolpidem. Por ejemplo, se describe un comprimido multicapa en el que el zolpidem está presente en dos entidades, una
5 entidad de liberación inmediata, por ejemplo externa, y una entidad de liberación prolongada, por ejemplo interna.

La entidad de liberación prolongada comprende una capa o núcleo de material polimérico, en particular un polímero a base de celulosa, que libera la cantidad de zolpidem que contiene más lentamente que la entidad de liberación inmediata.

10 Según esta forma de ejecución, el total de las dos dosis de zolpidem contenidas en cada entidad corresponde a la dosis que se desea administrar al paciente.

Para asegurar un micro-pH lo suficientemente bajo como para mantener la solubilidad del zolpidem independiente del pH de los medios digestivos encontrados,
15 el documento EP-A-1 135 125 describe la utilización de un agente acidificante, por ejemplo, ácido cítrico, tartárico o fumárico.

En la presente solicitud de patente, se entiende por micro-pH local (o pH local) el pH que existe en el entorno inmediato de la formulación, a medida que se disuelve en el tracto gastro-intestinal.

20 En especial en una parte no disgregada de la formulación en la que el agua ya ha penetrado en un tiempo dado.

Estos agente acidificantes presentan, sin embargo, el inconveniente de poder reaccionar, en determinadas condiciones, con el o los polímeros a base de celulosa presentes en la formulación.

25 De esta manera se ha visto que, cuando la formulación se expone al calor y la humedad, el agente acidificante puede provocar una hidrólisis parcial del polímero a base de celulosa que constituye el excipiente matricial de la formulación, dando lugar a cadenas poliméricas más cortas.

Esta degradación del polímero por el agente acidificante puede conducir a una
30 estabilidad reducida de las formulaciones, y puede obligar al fabricante a establecer condiciones de almacenamiento más estrictas, frente al calor y la humedad, o a prever un sistema de envasado más hermético.

La invención tiene como objetivo solucionar este inconveniente, mediante la proposición de una formulación de liberación prolongada que permite mantener un pH
35 local lo suficientemente bajo como para asegurar una solubilidad del principio activo

33
937

independiente del pH, y sin degradación del polímero presente en la matriz, ni incidencia negativa sobre la estabilidad del principio activo.

Un primer objetivo de la invención se refiere a dicha formulación de liberación prolongada.

5 La formulación de la invención para una liberación prolongada de un principio activo que presenta una solubilidad dependiente del pH comprende un excipiente matricial a base de un polímero hidrófilo que contiene una dosis determinada del principio activo, y se caracteriza porque comprende uno o varios agentes acidificantes en forma de una sal de ácido de un ácido orgánico.

10 La sal ácida del agente acidificante puede ser, por ejemplo, una sal ácida del ácido cítrico, tartárico, fumárico, succínico o málico, así como mezclas de éstos.

En efecto, se ha descubierto que dichos agentes acidificantes, que permiten mantener un pH local bajo y asegurar de esta manera una liberación del principio activo independiente del pH, no provocan la degradación de la matriz polimérica hidrófila con la que están en contacto.

15 Los ejemplos de agente acidificante en forma de sal ácida son tartrato monopotásico (o bitartrato potásico), tartrato monosódico, citrato monosódico, citrato bisódico, y/o las mezclas de éstos.

Entre las sales ácidas anteriores, el tartrato monopotásico presenta además la ventaja de no tener influencia sobre la estabilidad del tartrato o del hemitartrato de zolpidem.

20 El porcentaje del agente acidificante está comprendido entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 10 % en peso, calculado respecto al peso total de la formulación, por ejemplo, entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 8 % en peso.

Ni que decir tiene que la invención no se limita a la formulación del zolpidem.

Otros principios activos cuya solubilidad depende del pH del entorno pueden utilizarse en el marco de la invención. Es el caso principalmente de principios activos básicos, presentes en la formulación en forma de base libre o de sal, siendo estos principios activos insolubles o ligeramente solubles en medios acuosos a pH neutro, y cuando el valor de pKa es superior a 2.

30 Por ejemplo, otros principios activos utilizables con la invención son N-[2-[(4-aminocarbonil)pirimidin-2-il]amino]etil]-2-[[3-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil]amino]pirimidin-4-carboximida, clorhidrato de 5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]-1,3,4-oxodiazol-2(3H)-ona, 7-fluoro-

34
34

2-oxo-4-[2-[4-(tieno-[3,2-c]-piridin-4-il)piperazin-1-il]etil]-1,2-dihidroquinolin-1-acetamida, clopidogrel o mizolastina.

Los principios activos utilizables en el marco de la invención pueden existir en forma de base, de una sal de adición, principalmente una sal ácida, de hidrato o de solvato, a saber, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente.

Por ejemplo, el zolpidem puede utilizarse en forma de hemitartrato.

La formulación de la invención comprende un excipiente matricial que permite una liberación prolongada del principio activo. Como ejemplos de excipiente matricial a base de polímero hidrófilo, se pueden citar la celulosa y sus derivados, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, gomas vegetales y sus derivados, derivados del ácido algínico o almidón y sus derivados.

La formulación de liberación prolongada de la invención comprende además los ingredientes clásicos utilizados en este tipo de formulación.

De esta manera, la formulación de la invención puede comprender uno o varios agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, lubricantes, excipientes de dispersión, agentes colorantes elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica.

Como ejemplos de agentes diluyentes, se pueden citar lactosa y sus derivados, por ejemplo lactosa monohidratada, celulosa y sus derivados, por ejemplo, celulosa microcristalina, manitol, hidrógeno-fosfato de calcio, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, almidón y sus derivados, principalmente almidón pregelatinizado o almidón reticulado.

Como ejemplos de agentes aglutinantes, se pueden citar hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular y sus derivados, por ejemplo, Methocel® E5 o povidonas, por ejemplo, Kollidon K30.

Como ejemplos de agentes disgregantes, se pueden citar almidón y sus derivados, por ejemplo, carboximetilalmidón sódico, povidona reticulada, croscarmelosa o hidroxipropilcelulosa de bajo peso molecular.

Como ejemplos de agentes lubricantes, se pueden citar ácido esteárico y sus sales, por ejemplo, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio o behenato de glicerol.

Como ejemplos de excipientes de dispersión, se pueden citar sílice y sus derivados, por ejemplo, sílice coloidal anhidra, dióxido de sílice coloidal o talco.

35

Como ejemplos de agentes colorantes, se pueden citar los óxidos metálicos, por ejemplo, óxidos de hierro, principalmente de hierro rojo o amarillo, indigotina, curcumina, riflavina, tartrazina, azorrubina, carminas, eritosina, rojo 2G, azul patentado V, clorofilas, complejos de cobre de clorofila, carotenoides, extractos de paprika, antocianos, dióxido de titanio, aluminio, plata, oro, así como otros agentes colorantes aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

Según una forma de ejecución, la formulación de la invención comprende una capa de pelliculado.

Esta capa de pelliculado puede comprender uno o varios agentes opacificantes, agentes plastificantes, colorantes, así como uno o varios excipientes, polímeros filmógenos.

Estos ingredientes se eligen entre los conocidos por el experto en la técnica. Como ejemplos de agentes opacificantes, se puede citar el óxido de titanio; como ejemplos de agentes plastificantes, se puede citar el polietilenglicol y sus derivados; como ejemplos de excipientes, se puede citar la lactosa y sus derivados, por ejemplo, la lactosa monohidratada.

Como ejemplos de excipientes polímeros filmógenos, se pueden citar la hidroxipropilcelulosa y el alcohol polivinílico.

De forma general, la formulación de la invención comprende una entidad de liberación prolongada y, opcionalmente, una entidad de liberación inmediata.

Según la invención, se entiende por entidad de liberación inmediata una dosis que comprende una cantidad determinada del principio activo de liberación inmediata, tal como por ejemplo un comprimido o una pastilla de liberación inmediata, o varias de estas dosis formuladas en una cápsula o un comprimido; un matriz de liberación inmediata en un comprimido; una capa de liberación inmediata en un comprimido multicapa; o una capa de recubrimiento de liberación inmediata en un comprimido recubierto.

Se entiende por entidad de liberación prolongada una dosis que comprende una dosis determinada del principio activo de liberación prolongada, tal como un comprimido de liberación prolongada, o varias de estas dosis formuladas en una cápsula o un comprimido; un matriz de liberación prolongada en un comprimido; o una capa de liberación prolongada en un comprimido multicapa.

Las formas unitarias de administración de la formulación de la invención comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, principalmente

36
36

comprimidos multicapa, recubiertos, con núcleo; y las cápsulas blandas o duras.

Según una forma de ejecución, la formulación de la invención consiste en un comprimido multicapa, principalmente un comprimido con dos capas.

La primera capa es de liberación inmediata y comprende una dosis de zolpidem, que libera por disgregación rápida en contacto con el agua la totalidad del zolpidem que contiene.

La segunda capa es de liberación prolongada y también contiene una dosis de zolpidem, que libera progresivamente el principio activo por erosión y difusión.

Las cantidades del principio activo de cada una de las dos capas pueden variar, siendo las dosis respectivas generalmente iguales.

Por ejemplo, la capa de liberación inmediata puede contener de 40 a 55 % de la dosis total del principio activo contenido en la formulación, por ejemplo 48 % del principio activo, y la capa de liberación prolongada puede contener de 45 a 60 % de la dosis total del principio activo contenido en la formulación, por ejemplo 52 %.

De esta manera, según una forma de ejecución, la formulación de la invención comprende:

- una primera capa de liberación inmediata que comprende un principio activo cuya solubilidad es dependiente del pH, y uno o varios agentes aglutinantes, incluyendo la primera capa opcionalmente uno o varios excipientes adicionales tales como agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes lubricantes o agentes colorantes;

- una segunda capa de liberación prolongada, adyacente a la primera capa, que comprende un principio activo cuya solubilidad es dependiente del pH, uno o varios agentes acidificantes en forma de sal ácida y uno o varios excipientes matriciales, incluyendo la segunda capa opcionalmente uno o varios excipientes adicionales tales como agentes diluyentes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes o agentes colorantes.

Según una forma de ejecución, la primera capa de liberación inmediata comprende, en porcentaje en peso respecto al peso total de la capa considerada:

- de 1 % a 10 % en peso de hemitartrato de zolpidem,
- de 50 % a 95 % en peso de agente diluyente,
- de 0 % a 10 % en peso de agente disgregante,
- de 0 % a 5 % en peso de agente aglutinante,
- de 0,5 % a 2,5 % en peso de agente lubricante,
- de 0 % a 0,5 % en peso de agente de dispersión,

37
38

- de 0 % a 1 % en peso de agente colorante.

Según una forma de ejecución, la segunda capa de liberación prolongada comprende, en porcentaje en peso respecto al peso total de la capa considerada:

- de 1 % a 10 % en peso de hemitartrato de zolpidem,
- 5 - de 40 % a 80 % en peso de agente diluyente,
- de 20 % a 50 % en peso de excipiente matricial,
- de 5 % a 15 % en peso de agente acidificante,
- de 0,5 % a 2,5 % en peso de agente lubricante,
- de 0 % a 0,5 % en peso de agente de dispersión.

10

Según esta forma de ejecución, la formulación también puede comprender una capa de pelculado, recubriendo la primera y la segunda capas.

- Esta capa de pelculado puede obtenerse a partir de composiciones disponibles comercialmente, por ejemplo, los productos comercializados bajo las
- 15 denominaciones OPADRY® II 32F20797, OPADRY® YS-1-1418 y comprende generalmente como ingredientes principales un excipiente de carga, aglutinante polimérico, agente opacificante, agente plastificante, agente colorante y disolvente.

Los excipientes contenidos en la primera y segunda capas pueden ser iguales o diferentes entre sí, con la excepción del agente acidificante.

- 20 Las composiciones según la invención pueden prepararse según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

- Los comprimidos de liberación inmediata pueden prepararse por compresión directa de las mezclas de los principios activos en forma de base o de sales con diluyentes, tales como celulosa microcristalina, manitol, sorbitol o lactosa. Pueden
- 25 añadirse otros excipientes tales como disgregantes o lubricantes.

La elección entre estos excipientes funcionales así como estos diluyentes es muy conocida para el experto en la técnica.

- Según otra forma de ejecución, los comprimidos pueden prepararse por granulación húmeda de una mezcla del o de los principios activos con diluyentes,
- 30 agentes disgregantes y polímeros de unión apropiados, posterior calibración y secado del granulado obtenido, adición de un agente lubricante, seguido de una compresión en una máquina para comprimir.

- Los métodos utilizados son generalmente los descritos en la bibliografía, por ejemplo B. B. Sheth, F. J. Bandelin, R. JF. Shangraw, Compressed tablets, en
- 35 Pharmaceutical dosage forms : Tablets, Vol 1, editado por H. A. Lieberman y L.

Lachman, Dekker N. Y. (1980).

- Los comprimidos de liberación prolongada pueden prepararse por incorporación de excipientes matriciales en la formulación, sin agentes disgregantes. Dichos excipientes matriciales son, por ejemplo, los polímeros hidrófilos descritos anteriormente, por ejemplo, a base de celulosa, que se hinchan en contacto con el agua y liberan de manera prolongada el principio activo por difusión a través de la red del polímero hinchado.

- Los métodos para preparar comprimidos con varias capas o con varios recubrimientos están descritos en W. C. Gunsel, compression coated and layer tablets in pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol 1, editado por H. A. Lieberman y L. Lachman, Dekker N. Y. (1980).

Ejemplo 1. Preparación de un comprimido con dos capas, que contiene una dosis de 6,25 mg de zolpidem.

- Se prepara, según las técnicas descritas anteriormente, un comprimido que presenta la composición indicada en la tabla I siguiente.

Tabla I

Constituyentes	Peso (porcentaje por capa)
Capa de liberación inmediata	
Tartrato de zolpidem	2,4
Lactosa monohidratada	70,05
Celulosa microcristalina	20,0
Carboximetilalmidón sódico	3,8
Hipromelosa 6 m.Pa.s	2,5
Estearato de magnesio	1,0
Sílice coloidal anhidra	0,2
Óxido de hierro	0,049
Agua purificada	c.s.
Sub-total	100,00
Capa de liberación prolongada	
Tartrato de zolpidem	2,6
Lactosa monohidratada	38,2
Hipromelosa 4000 m.Pa.s	30,0
Celulosa microcristalina	20,0
Tartrato monopotásico	8,0

Estearato de magnesio	1,0
Sílice coloidal anhidra	0,2
Agua purificada	c.s.
Sub-total	100,00

Tabla I (continuación)

Películado	
Lactosa monohidratada	36,0
Hipromelosa 15 m.Pa.s	28,0
Óxido de titanio	24,63
Polietilenglicol 3350	10,0
Óxido de hierro	1,37
Agua purificada	c.s.
Sub-total	100,00
Masa total del comprimido (mg)	260,00

- 5 **Ejemplo 2.** Preparación de un comprimido con dos capas, que contiene una dosis de 12,5 mg de zolpidem.

Se prepara, según las técnicas descritas anteriormente, un comprimido que presenta la composición indicada en la tabla II siguiente.

Tabla II

Constituyentes	Peso (porcentaje por capa)
Capa de liberación inmediata	
Tartrato de zolpidem	4,8 ✓
Lactosa monohidratada	67,65 ✓
Celulosa microcristalina	20,0 ✓
Carboximetilalmidón sódico	3,8 ✓
Hipromelosa 6 m.Pa.s	2,5 ✓
Estearato de magnesio	1,0 ✓
Sílice coloidal anhidra	0,2 ✓
Óxido de hierro	0,049 ✓
Agua purificada	c.s. ✓
Sub-total	100,00 ✓

40
40

Capa de liberación prolongada	
-------------------------------	--

Tabla II (continuación)

Tartrato de zolpidem	5,2
Lactosa monohidratada	40,6
Hipromelosa 4000 m.Pa.s	25,0
Celulosa microcristalina	20,0
Tartrato monopotásico	8,0
Estearato de magnesio	1,0
Sílice coloidal anhidra	0,2
Agua purificada	c.s.
Sub-total	100,00
Películado	
Lactosa monohidratada	36,0
Hipromelosa 15 m.Pa.s	28,0
Óxido de titanio	20,54
Polietilenglicol 3350	10,0
Indigotina	5,46
Agua purificada	c.s.
Sub-total	100,00
Masa total del comprimido (mg)	260,00

5 **Ejemplo 3. Preparación de un comprimido con dos capas, que contiene 12,5 mg de tartrato de zolpidem y de ácido tartárico.**

Se prepara, según las técnicas descritas anteriormente, un comprimido que presenta la composición indicada en la tabla III siguiente.

Tabla III

Constituyentes	Peso (porcentaje por capa)
Capa de liberación inmediata	
Tartrato de zolpidem	4,8
Lactosa monohidratada	67,65

Tabla III (continuación)

Celulosa microcristalina	20,0 ✓
Carboximetilalmidón sódico	3,8 ✓
Hipromelosa 6 m.Pa.s	2,5 ✓
Estearato de magnesio	1,0 ✓
Sílice coloidal anhidra	0,2 ✓
Óxido de hierro	0,049 ✓
Agua purificada	c.s. ✓
Sub-total	100,00 ✓
Capa de liberación prolongada	
Tartrato de zolpidem	5,2 ✓
Lactosa monohidratada	40,2 ±
Hipromelosa 4000 m.Pa.s	25,0 ✓
Celulosa microcristalina	20,0 ✓
Ácido tartárico	8,4 ≠
Estearato de magnesio	1,0 ✓
Sílice coloidal anhidra	0,2 ✓
Agua purificada	c.s. ✓
Sub-total	100,00 ✓
Películado	
Hipromelosa 15 m.Pa.s	68,0 ↗
Óxido de titanio	21,6 ↗
Polietilenglicol 3350	8,0 ↓
Óxido de hierro	1,4
Polisorbato 80	1,0 —
Agua purificada	c.s.
Sub-total	100,00
Masa total del comprimido (mg)	260,00

Ejemplo 4. Estudio de la estabilidad de las formulaciones de la invención.

5 La estabilidad de las formulaciones de la invención se compara con la de una formulación preparada según el ejemplo 3.

Las condiciones experimentales son las siguientes:

42
42

- aparato con cesta
 - medio de disolución: 500 ml de HCl 0,01 M desgaseado
 - velocidad de rotación: 100 rpm
 - temperatura: 37°C, 0,5 °C
- 5 - toma del ensayo: un comprimido a analizar por recipiente
- tiempo de disolución: 6 horas
 - tomas: continuas
 - lectura: cada 5 minutos hasta 30 minutos, después cada 15 minutos hasta 6 horas
- 10 - dosificación: por espectrofotometría U.V. a 295 nm (cubeta: 10 mm, filtro: 0,22 µm)
- patrón: disolución de 25 mg / l de tartrato de zolpidem expresado como tartrato anhidro, patrón de trabajo, en HCl 0,01 M.
- 15 Los resultados obtenidos están representados en las figuras 1 y 2, de las que la figura 1 representa la evolución de los perfiles de disolución en función del tiempo, obtenida con la formulación preparada según el ejemplo 3 (comprimido de zolpidem con 12,5 mg que contiene como agente acidificante ácido tartárico), y la figura 2 representa la evolución de los perfiles de disolución en función del tiempo, obtenida con la formulación preparada según el ejemplo 2 (comprimido de zolpidem con 12,5
- 20 mg que contiene como agente acidificante tartrato monopotásico).

Parece que la formulación del ejemplo 2 presenta una estabilidad frente al calor y la humedad superior a la de la formulación preparada según el ejemplo 3.

42
43

REIVINDICACIONES

1. Formulación de liberación prolongada, utilizable con un principio activo que presenta una solubilidad dependiente del pH, que comprende un excipiente matricial a base de polímero hidrófilo, excipiente matricial que contiene una dosis determinada del principio activo, caracterizada porque comprende uno o varios agentes acidificantes en forma de una sal ácida de un ácido orgánico.
2. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal ácida del agente acidificante es una sal ácida del ácido cítrico, tartárico, fumárico, succínico o málico, así como mezclas de éstas.
3. Formulación según la reivindicación 2, caracterizada porque la sal ácida del agente acidificante es tartrato monopotásico, tartrato monosódico, citrato monosódico, citrato bisódico y/o mezclas de éstos.
4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque el porcentaje del agente acidificante está comprendido entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 10 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 8 % en peso respecto al peso total de la formulación.
5. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el principio activo se elige entre zolpidem, N-[2-[(4-aminocarbonil)pirimidin-2-il]amino]etil]-2-[[3-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil]amino]pirimidin-4-carboximida, clorhidrato de 5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-1,3,4-oxodiazol-2(3H)-ona, 7-fluoro-2-oxo-4-[2-[4-(tieno-[3,2-c]-piridin-4-il)piperazin-1-il]etil]-1,2-dihidroquinolin-1-acetamida, clopidogrel o mizolastina.
6. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la sal ácida del agente acidificante es tartrato monopotásico y porque el principio activo es hemitartrato de zolpidem.
7. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el polímero que forma el excipiente matricial se elige entre la celulosa y sus derivados, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, gomas vegetales y sus derivados, derivados del ácido algínico o almidón y sus derivados.
8. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende uno o varios agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, lubricantes, excipientes de dispersión o agentes colorantes.

49
44

9. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende:

5 - una primera capa de liberaci3n inmediata que comprende un principio activo cuya solubilidad es dependiente del pH, y uno o varios agentes aglutinantes, incluyendo la primera capa opcionalmente uno o varios excipientes adicionales tales como agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes lubricantes o agentes colorantes;

10 - una segunda capa de liberaci3n prolongada, adyacente a la primera capa, que comprende un principio activo cuya solubilidad es dependiente del pH, uno o varios agentes acidificantes en forma de sal 1cida y uno o varios excipientes matriciales, incluyendo la segunda capa opcionalmente uno o varios excipientes adicionales tales como agentes diluyentes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes o agentes colorantes.

15 10. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 9, caracterizada porque la primera capa de liberaci3n inmediata comprende, en porcentaje en peso respecto al peso total de la capa considerada:

- 20
- de 1 % a 10 % en peso de hemitartrato de zolpidem,
 - de 50 % a 95 % en peso de agente diluyente,
 - de 0 % a 10 % en peso de agente disgregante,
 - de 0 % a 5 % en peso de agente aglutinante,
 - de 0,5 % a 2,5 % en peso de agente lubricante,
 - de 0 % a 0,5 % en peso de agente de dispersi3n,
 - de 0 % a 1 % en peso de agente colorante.

25 11. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 9, caracterizada porque la segunda capa de liberaci3n prolongada comprende, en porcentaje en peso respecto al peso total de la capa considerada:

- 30
- de 1 % a 10 % en peso de hemitartrato de zolpidem,
 - de 40 % a 80 % en peso de agente diluyente,
 - de 20 % a 50 % en peso de excipiente matricial,
 - de 5 % a 15 % en peso de agente acidificante,
 - de 0,5 % a 2,5 % en peso de agente lubricante,
 - de 0 % a 0,5 % en peso de agente de dispersi3n.

35 12. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 9, caracterizada porque comprende una capa de pelculado, que comprende como ingredientes principales un excipiente de carga, aglutinante polim3rico, agente opacificante, agente plastificante, agente

colorante y disolvente.

13. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque comprende:

5 - una primera capa de liberación inmediata que comprende, expresado en porcentaje en peso respecto al peso de la primera capa:

- 4,8 % de hemitartrato de zolpidem,
- 67,65 % de lactosa monohidratada,
- 20,0 % de celulosa microcristalina,
- 3,8 % de carboximetilalmidón sódico,
- 10 - 2,5 % de hidroxipropilmetilcelulosa 6 m.Pa.s,
- 1,0 % de estearato de magnesio,
- 0,2 % de sílice coloidal anhidra,
- 0,049 % de óxido de hierro,
- agua purificada c. s.

15 - una segunda capa de liberación prolongada que comprende, expresado en porcentaje en peso respecto al peso de la segunda capa:

- 5,2 % de hemitartrato de zolpidem,
- 40,6 % de lactosa monohidratada,
- 25,0 % de hidroxipropilmetilcelulosa 4000 m.Pa.s,
- 20 - 20,0 % de celulosa microcristalina,
- 8,0 % de tartrato monopotásico,
- 1,0 % de estearato de magnesio,
- 0,2 % de sílice coloidal anhidra,
- agua purificada c. s.

25 - una capa de pelculado que comprende, expresado en porcentaje en peso respecto al peso de la capa de pelculado:

- 36,0 % de lactosa monohidratada,
- 28,0 % de hidroxipropilmetilcelulosa 15 m.Pa.s,
- 20,54 % de óxido de titanio,
- 30 - 10,0 % de polietilenglicol 3350,
- 5,46 % de indigotina,
- agua purificada c. s.

14. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque comprende:

35 - una primera capa de liberación inmediata que comprende, expresado en

48
46

porcentaje en peso respecto al peso de la primera capa:

- 2,4 % de hemitartrato de zolpidem,
- 70,05 % de lactosa monohidratada,
- 20,0 % de celulosa microcristalina,
- 5 - 3,8 % de carboximetilalmidón sódico,
- 2,5 % de hidroxipropilmetilcelulosa 6 m.Pa.s,
- 1,0 % de estearato de magnesio,
- 0,2 % de sílice coloidal anhidra,
- 0,049 % de óxido de hierro,
- 10 - agua purificada c. s.
- una segunda capa de liberación prolongada que comprende, expresado en

porcentaje en peso respecto al peso de la segunda capa:

- 2,6 % de hemitartrato de zolpidem,
- 38,2 % de lactosa monohidratada,
- 15 - 30,0 % de hidroxipropilmetilcelulosa 4000 m.Pa.s,
- 20,0 % de celulosa microcristalina,
- 8,0 % de tartrato monopotásico,
- 1,0 % de estearato de magnesio,
- 0,2 % de sílice coloidal anhidra,
- 20 - agua purificada c. s.
- una capa de pelliculado que comprende, expresado en porcentaje en peso
- respecto al peso de la capa de pelliculado:

- 36,0 % de lactosa monohidratada,
- 28,0 % de hidroxipropilmetilcelulosa 15 m.Pa.s,
- 25 - 24,63 % de óxido de titanio,
- 10,0 % de polietilenglicol 3350,
- 1,37 % de óxido de hierro,
- agua purificada c. s.

15. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,
- 30 caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido, por ejemplo, un comprimido multicapa, recubierto o con núcleo; o una cápsula blanda o dura.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/24 A61K9/36 A61K31/437 A61K47/12

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, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/33835 A (SANOFI-SYNTHELABO; ALAUX, GERARD; LEWIS, GARETH; ANDRE, FREDERIC) 15 June 2000 (2000-06-15) page 8, line 4 - line 17 claim 17	1-15
X	& EP 1 135 125 A (SANOFI-SYNTHELABO; SANOFI-AVENTIS) 26 September 2001 (2001-09-26) cited in the application	1-15
A	WO 00/40205 A (COPLEY PHARMACEUTICAL INC; CHUNGI, SHUBHA; LIN, KANGWEN; IORIO, THEODO) 13 July 2000 (2000-07-13) the whole document	1-15

☐ 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

2 November 2006

Date of mailing of the international search report

29/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/001466

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0033835	A	15-06-2000	AT	290861 T	15-04-2005
			AU	771902 B2	08-04-2004
			AU	2539900 A	26-06-2000
			BR	9915939 A	11-09-2001
			CA	2391983 A1	15-06-2000
			CN	1334729 A	06-02-2002
			CZ	20011969 A3	12-09-2001
			DE	69924283 D1	21-04-2005
			DE	69924283 T2	30-03-2006
			DK	1135125 T3	11-07-2005
			EP	1005863 A1	07-06-2000
			ES	2239479 T3	16-09-2005
			HK	1037319 A1	26-08-2005
			HU	0201915 A2	28-10-2002
			JP	2002531499 T	24-09-2002
			NO	20012668 A	06-08-2001
			NZ	511750 A	31-10-2003
			PL	348782 A1	17-06-2002
			PT	1135125 T	29-07-2005
			SK	7612001 A3	03-12-2001
			TR	200101588 T2	22-10-2001
			TW	565448 B	11-12-2003
			US	6514531 B1	04-02-2003
			ZA	200104169 A	22-05-2002
EP 1135125	A	26-09-2001	SI	1135125 T1	31-08-2005
WO 0040205	A	13-07-2000	AU	3469100 A	24-07-2000

ST
A

 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: 07-136831		(51) Int Cl: A61K 009/024	
22) Fecha de solicitud: 27-12-2007		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0506539	(32) Fecha 28/06/2005	(33) País EP
		(72) Inventor(es) GERARD ALAUX Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 28/01/2008		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/01/2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 26/06/2006		N° publicación: WO 2007/003746 A1
	No. de solicitud PCT/FR2006/001466		
(54) Título: FORMULACION DE LIBERACION PROLONGADA DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE PRESENTAN UNA SOLUBILIDAD DEPENDIENTE DEL PH			

Reivindicación(es):

1. Formulación de liberación prolongada, utilizable con un principio activo que presenta una solubilidad dependiente del pH, que comprende un excipiente matricial a base de polímero hidrófilo, excipiente matricial que contiene una dosis determinada del principio activo, caracterizada porque comprende uno o varios agentes acidificantes en forma de una sal ácida de un ácido orgánico.

2. Formulación según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal ácida del agente acidificante es una sal ácida del ácido cítrico, tartárico, fumárico, succínico o málico, así como mezclas de éstas.

3. Formulación según la reivindicación 2, caracterizada porque la sal ácida del agente acidificante es tartrato monopotásico, tartrato monosódico, citrato monosódico, citrato bisódico y/o mezclas de éstos.

4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque el porcentaje del agente acidificante está comprendido entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 10 % en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 8 % en peso respecto al peso total de la formulación.

5. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el principio activo se elige entre zolpidem, N-[2-[(4-aminocarbonil)pirimidin-2-il]amino]etil]-2-[[3-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]propil]amino]pirimidin-4-carboximida, clorhidrato de 5-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-1,3,4-oxodiazol-2(3H)-ona, 7-fluoro-2-oxo-4-[2-[4-(fieno-[3,2-c]-piridin-4-il)piperazin-1-il]etil]-1,2-dihidroquinolin-1-acetamida, clopidogrel o mizolastina.

6. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la sal ácida del agente acidificante es tartrato monopotásico y porque el principio activo es hemitartrato de zolpidem.

7. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el polímero que forma el excipiente matricial se elige entre la celulosa y sus derivados, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, gomas vegetales y sus derivados, derivados del ácido algínico o almidón y sus derivados.

8. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende uno o varios agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, lubricantes, excipientes de dispersión o agentes colorantes.

9. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende:

- una primera capa de liberación inmediata que comprende un principio activo cuya solubilidad es dependiente del pH, y uno o varios agentes aglutinantes, incluyendo la primera capa opcionalmente uno o varios excipientes adicionales tales como agentes diluyentes, agentes disgregantes, agentes lubricantes o agentes colorantes;
- una segunda capa de liberación prolongada, adyacente a la primera capa, que comprende un principio activo cuya solubilidad es dependiente del pH, uno o varios agentes acidificantes en forma de sal ácida y uno o varios excipientes matriciales, incluyendo la segunda capa opcionalmente uno o varios excipientes adicionales tales como agentes diluyentes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes o agentes colorantes.

32
82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136831- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:04:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,470
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63768292	26/12/2007	33,356,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 14725-841-056-6



No. 07-136831-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:04:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

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 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 []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha 27-12-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SA
54

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	7 136831
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/001466
	Fecha inicio fase nacional	28/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2319

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la 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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 FEB. 2008
adpa11