

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

### 1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICION FARMACEUTICA ANTI-TUBERCULOSIS ESTABLE EN UNA FORMA DE UN COMPRIMIDO RECUBIERTO QUE COMPRENDE GRANULOS DE ISONIAZID Y GRANULOS DE RIFAPENTINAY SU PROCESO DE PREPARACION

### 2 Datos del Solicitante

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                          |                                        |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | SANOFI                                   | <b>Dirección Electrónica:</b>          | sic@castellanosyco.co   |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                 | 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA | <b>Domicilio/País de constitución:</b> | FRANCIA - PARIS - PARIS |
| <b>Identificación:</b><br><br><input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br><input checked="" type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE<br><br><input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> NIT |                                          |                                        |                         |
| <b>Número:</b>                                                                                                                                                                                                                                                    | 1047694-                                 |                                        |                         |

### 3 Solicitantes

|    | Apellidos - Nombres o Razón Social | Tipo | Identificación |
|----|------------------------------------|------|----------------|
| 1. | SANOFI                             | NN   | 1047694        |

### 4 Datos del Inventor

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                                         |                                        |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    | PRAJAPATI DILIP                                                         | <b>Dirección Electrónica:</b>          | sic@castellanosyco.co                                                   |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    | c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA | <b>Domicilio/País de constitución:</b> | FRANCIA - PARIS - PARIS                                                 |
| <b>Identificación:</b><br><br><div><input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br/><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br/><input type="checkbox"/> PASAPORTE</div> <div><input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br/><input type="checkbox"/> NIT<br/><input checked="" type="checkbox"/> No Aplica</div> |                    |                                                                         |                                        |                                                                         |
| <b>Número:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    | -                                                                       |                                        |                                                                         |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Inventor(es)       |                                                                         |                                        |                                                                         |
| <b>Apellidos - Nombres</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | <b>Domicilio</b>                                                        |                                        |                                                                         |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DILIP PRAJAPATI    | FRANCIA                                                                 |                                        |                                                                         |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | KUM PRASAD         | FRANCIA                                                                 |                                        |                                                                         |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | PRAVEEN KHULLAR    | FRANCIA                                                                 |                                        |                                                                         |
| 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RAMESH KUMAR       | FRANCIA                                                                 |                                        |                                                                         |
| 5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SHAKTI KUMAR       | FRANCIA                                                                 |                                        |                                                                         |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datos Inventor(es) |                                                                         |                                        |                                                                         |
| <b>País de Residencia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | <b>Departamento/Estado</b>                                              | <b>Ciudad</b>                          | <b>Dirección</b>                                                        |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | FRANCIA            | PARIS                                                                   | PARIS                                  | c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | FRANCIA            | PARIS                                                                   | PARIS                                  | c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA |

|    |         |       |       |                                                                            |
|----|---------|-------|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| 3. | FRANCIA | PARIS | PARIS | c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie,<br>F-75008 Paris, FRANCIA |
| 4. | FRANCIA | PARIS | PARIS | c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie,<br>F-75008 Paris, FRANCIA |
| 5. | FRANCIA | PARIS | PARIS | c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie,<br>F-75008 Paris, FRANCIA |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |                                      |                                            |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Datos del Representante Legal / Apoderado</b> |                                      |                                            |                                         |
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                  | MARGARITA<br>CASTELLANOS<br>ABONDANO | <b>Dirección<br/>Electrónica:</b>          | sic@castellanosyco.co                   |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  | CALLE 94A 7A 09                      | <b>Domicilio/País de<br/>constitución:</b> | COLOMBIA - BOGOTA<br>D.C. - BOGOTA D.C. |
| <b>Identificación:</b><br><br><input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE<br><br><b>Número:</b> 39779654- |                                                  |                                      |                                            |                                         |
| <b>Presentación de Poder</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                      |                                            |                                         |
| Año de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                                      |                                            |                                         |
| Número de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |                                      |                                            |                                         |

|                            |                                  |                   |                           |            |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------|------------|
| 8                          | <b>Datos Solicitud: PCT / WO</b> |                   |                           |            |
| <b>Número Solicitud:</b>   |                                  | pct/ep2014/065761 | <b>Fecha Solicitud:</b>   | 22/07/2014 |
| <b>Número Publicacion:</b> |                                  | wo 2015/011161    | <b>Fecha Publicacion:</b> | 29/01/2015 |

|    |                                     |                              |                                                                    |                                   |
|----|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 9  | <b>Declaraciones de prioridad</b>   |                              | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                   |
| 1. | <b>(33) País de origen</b><br>INDIA | <b>Codigo del país</b><br>IN | <b>(31) No. Solicitud</b><br>3341/CHE/2013                         | <b>(32) Fecha</b> _<br>26/07/2013 |

|    |                         |  |  |  |
|----|-------------------------|--|--|--|
| 10 | <b>Reivindicaciones</b> |  |  |  |
|----|-------------------------|--|--|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |   |                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---|------------------------|----|
| Número reivindicaciones:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     | 9 | Pago Reivindicaciones: | No |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Reducción de tasas. |   |                        |    |
| <p><i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i></p> <p><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p><b>Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |   |                        |    |
| <p><input type="checkbox"/> Micro, pequeñas y medianas empresas</p> <p><input type="checkbox"/> Universidades públicas o privadas</p> <p><input type="checkbox"/> Entidades sin ánimo de lucro</p> <p><b>Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |   |                        |    |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Documentos Anexos   |   |                        |    |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descripción</p> <p><input type="checkbox"/> Dibujos y/o Figuras</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Resumen</p> <p><input type="checkbox"/> Certificado Depósito Material Biológico</p> <p><input type="checkbox"/> Uso de Conocimiento tradicional</p> <p><input type="checkbox"/> Listado de secuencias</p> <p><input type="checkbox"/> Artes finales 12 x 12 cm</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso</p> <p><input type="checkbox"/> Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad</p> <p><input type="checkbox"/> Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Otros Anexos</p> |                     |   |                        |    |

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTI-TUBERCULOSIS ESTABLE EN UNA FORMA DE UN COMPRIMIDO RECUBIERTO QUE COMPRENDE GRÁNULOS DE ISONIAZID Y GRÁNULOS DE RIFAPENTINA Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN**

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de dosis fija anti-tuberculosis químicamente estable en una forma de un comprimido recubierto que comprende dos principios activos, concretamente rifapentina e isoniazid, en gránulos separados. La invención también proporciona un proceso de preparación de dicha composición farmacéutica anti-tuberculosis.

**10 Antecedentes de la invención**

La enfermedad infecciosa, tuberculosis (TB), es la causa principal de muerte en todo el mundo a partir de un único patógeno humano, siendo responsable de más vidas de adultos que las enfermedades tales como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, diarrea, lepra y todas las demás enfermedades tropicales combinadas (Zumla A, Grange J . B M J (1998) 316, 1962-1964). Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada actualmente con *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, el agente causante de la enfermedad; el 10% de los infectados desarrollará enfermedades clínicas. Aunque la proporción a la que la gente está desarrollando TB ha declinado, el número de casos continúa incrementándose lentamente, según datos de la OMS. Las áreas más afectadas están en el mundo en desarrollo, en el que son factores importantes la pobreza, otras enfermedades, y una asistencia sanitaria inadecuada. Al causar la muerte de aproximadamente 1,6 millones de personas anualmente, la TB es la segunda causa infecciosa más importante de muerte en el mundo, después de VIH/SIDA.

20 Actualmente, para el tratamiento efectivo de TB, se proporciona una combinación de al menos los fármacos siguientes, isoniazid, rifampina, y pirazinamida a un paciente en una fase inicial de tratamiento durante 8 semanas, durante las cuales los fármacos se usan en combinación para matar la población que se multiplica rápidamente de *Mtb* así como para prevenir el surgimiento de resistencia a fármaco. Esta fase inicial de tratamiento se sigue de una fase de continuación durante 24 semanas durante las cuales se proporciona una combinación de al menos los fármacos siguientes isoniazid y rifapentina a los pacientes. Dicha terapia de combinación larga no es siempre exitosa, especialmente en pacientes que desarrollan cepas resistentes a fármaco. Además, el seguimiento del curso de tratamiento relativamente largo es generalmente bajo. Dicha falta de seguimiento puede dar lugar al fracaso del tratamiento lo que resulta en el desarrollo de resistencia a fármaco.

35

Con el fin de controlar el surgimiento de tuberculosis resistente a fármaco, la OMS recomienda el uso de combinaciones de dosis fija (FDC) en la forma de comprimidos que comprenden, en la misma formulación, dos principios activos diferentes, concretamente isoniazid y rifapentina en proporciones fijas. Las FDC en la forma de comprimidos se han

5 descrito previamente.

WO 2007/43542 en el nombre de SUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD describe una composición farmacéutica y un kit para el tratamiento de la tuberculosis. La composición farmacéutica comprende compuestos oxazol, rifapentina e isoniazid, que pueden estar en la forma de un comprimido.

10 CN 1717912 en el nombre de GUANXIN CEN describe una composición farmacéutica que comprende rifapentina e isoniazid, que pueden estar en la forma de un comprimido.

CN 185728 en el nombre de SHUAIHUA MEDICINE SCI TECH CO describe una formulación de liberación sostenida (implante) que comprende rifapentina e isoniazid, que pueden estar en la forma de un comprimido.

15 Sin embargo, es muy conocido por un experto en la técnica que el uso de dichas FDC puede reducir la biodisponibilidad de rifapentina debido a una reacción química indeseable con isoniazid, especialmente en las condiciones catalíticas del entorno gástrico ácido (Prasad B. *et al.* J. Pharm. Biomed. Anal. **2006**; 41:1438-1441.).

Como tal, permanece una necesidad de una composición farmacéutica oral anti-tuberculosis químicamente estable que comprenda tanto rifapentina como isoniazid que pueda prevenir la reducción de la biodisponibilidad de la rifapentina y la reacción química indeseable con isoniazid.

El solicitante ha descubierto que era posible proporcionar dicha composición farmacéutica oral con una biodisponibilidad satisfactoria de ambos principios activos granulando

#### 25 **Objetos de la presente invención:**

Un primer objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oral de dosis fija químicamente estable para uso en el tratamiento de la tuberculosis, comprendiendo

- 30 dicha composición farmacéutica oral:
- a) gránulos que comprenden isoniazid y al menos un excipiente intragranular,
  - b) gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular, y
  - c) al menos un excipiente extragranular.

Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de una

35 composición farmacéutica oral según la presente invención, comprendiendo dicho proceso distintas etapas para granular isoniazid y granular rifapentina.

**Invención:**

La composición farmacéutica según la invención es químicamente estable y adecuada para el tratamiento de la tuberculosis por administración oral.

Por "químicamente estable" se quiere decir que las cantidades totales de impurezas formadas a partir de rifapentina es menor de 8% p/p respecto al peso de la rifapentina inicialmente presente en el comprimido y las cantidades totales de impurezas formadas a partir de isoniazid es menor de 2% p/p respecto al peso de isoniazid inicialmente presente en el comprimido, después de almacenamiento durante menos de 6 meses entre 60% HR y 75% HR, a una temperatura mantenida termostáticamente que engloba el entorno de trabajo habitual y ordinario de 25°C a 30°C.

Sin estar vinculado a ninguna teoría, se cree que los comprimidos según la presente invención permiten una buena disponibilidad de ambas sustancias activas porque, debido a la configuración particular de la composición farmacéutica oral, se limitan las reacciones entre rifapentina e isoniazid bajo las condiciones gástricas.

La composición farmacéutica oral es una composición de dosis fija. Por "composición de dosis fija" se quiere decir una combinación de dos fármacos o ingredientes activos presentada en una única unidad de dosificación, es decir, un comprimido.

La composición farmacéutica oral comprende dos principios activos, concretamente rifapentina e isoniazid, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Más precisamente, la composición farmacéutica oral comprende gránulos que comprenden isoniazid y al menos un excipiente intragranular (gránulos de isoniazid), gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular (gránulos de rifapentina), y al menos un excipiente extragranular.

La composición farmacéutica oral está en la forma de un comprimido recubierto. El recubrimiento de película es un recubrimiento de película convencional que no confiere una liberación controlada de los principios activos, pero que facilita la deglución y aumenta la apariencia.

El comprimido recubierto puede ser un comprimido monocapa recubierto o bicapa recubierto.

Según una realización en la que la composición farmacéutica oral es un comprimido bicapa recubierto, una capa de la composición farmacéutica oral comprende los gránulos de isoniazid y al menos una parte de los excipientes extragranulares. La otra capa de la composición farmacéutica oral comprende los gránulos de rifapentina y al menos el resto de excipientes extragranulares.

Los excipientes extragranulares comprenden un estabilizador. El estabilizador se selecciona del grupo que comprende ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, EDTA di-

sodio, butil tolueno hidroxilado, ácido cítrico, tocoferol, butil hidroxí anisol, ácido ascórbico, ácido tartárico y mezclas de éstos. Preferiblemente, el extragranular se selecciona de ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, EDTA di-sodio y mezclas de éstos.

Los excipientes extragranulares también pueden comprender un compuesto seleccionado del grupo que comprende un diluyente, un disgregante, un lubricante, un solubilizante, y mezclas de éstos.

Como diluyente, se puede mencionar celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, fosfato de dicalcio, manitol, y mezclas de éstos, preferiblemente celulosa microcristalina.

Como disgregante, se puede mencionar crospovidona (polivinilpirrolidona entrecruzada), croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, ácido algínico, y mezclas de éstos, preferiblemente glicolato sódico de almidón.

Como lubricante, se puede mencionar lubricante pulverulento, por ejemplo estearato de magnesio, esterilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearato de cinc, behenato de glicerilo, y mezclas de éstos, preferiblemente estearato de calcio.

Como solubilizante, se puede mencionar lauril sulfato de sodio, Tween 80, PEG 4000, y mezclas de éstos, preferiblemente lauril sulfato de sodio.

Según una realización específica, los excipientes intragranulares presentes en los gránulos de isoniazid son diferentes de los presentes en los gránulos de rifapentina.

El excipiente intragranular se selecciona del grupo que comprende un diluyente, un disgregante, un solubilizante, un estabilizador, un aglutinante de granulación, y mezclas de éstos.

El diluyente, solubilizante, estabilizador y el disgregante son como se han mencionado anteriormente. Pueden ser idénticos al diluyente, solubilizante, estabilizador y disgregante usados como excipientes extragranulares, o pueden ser diferentes.

El aglutinante de granulación puede seleccionarse de povidona, tal como povidona K30 y povidona K90, hidroxipropil celulosa, polivinil alcohol, almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado, y mezclas de éstos, preferiblemente povidona o almidón pre-gelatinizado.

El recubrimiento de película puede comprender hidroxipropil metilcelulosa, ascorbato de sodio, EDTA di-sodio, acetato de polivinilo, lactosa monohidrato, poletilen glicol, triacetato de glicerina, y pigmentos, preferiblemente acetato de polivinilo, hidroxipropil metilcelulosa, EDTA di-sodio y mezclas de éstos.

La composición farmacéutica oral según la presente invención puede envasarse en cualquier envase adecuado, por ejemplo en un envase blíster de doble aluminio mediante una máquina de envasado.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 100 mg a 400 mg de rifapentina y de 50 mg a 400 mg de isoniazid.

- El tratamiento de la tuberculosis es un tratamiento a largo plazo durante el cual varía el régimen de dosificación. Por ejemplo, una dosificación prescrita común es 600 mg dos veces a la semana durante dos meses, con un intervalo de no menos de 3 días consecutivos (72 horas) entre dosis, en combinación con otros fármacos anti-tuberculosis hasta 2 meses para la fase inicial del tratamiento de TB. Dicha fase de 2 meses con 600 mg una vez a la semana se sigue de una fase de 4 meses de terapia de observación directa con isoniazid u otro agente antituberculoso apropiado. Una dosificación prescrita común para Isoniazid es 5 mg/kg hasta 300 mg diariamente en una única dosis y 15mg/kg hasta 900mg/día, dos a tres veces/semana.
- Debido a dicho tipo de tratamiento, es muy útil que estén disponibles diferentes comprimidos que se diferencien uno del otro por la proporción rifapentina/isoniazid. Según una realización, la proporción de rifapentina a isoniazid está comprendida de 5:1 a 1:0,5, preferiblemente la proporción de rifapentina a isoniazid es 1:1. Más específicamente, los comprimidos según la invención pueden contener 300 mg de rifapentina y 300 mg de isoniazid, 300 mg de rifapentina y 75 mg de isoniazid ó 225 mg de rifapentina y 75 mg de isoniazid.
- Según una realización preferida en la que el estabilizador es ascorbato de sodio, la proporción de ascorbato de sodio a rifapentina está comprendida de 1:100 a 1:0,1, preferiblemente de 1:70 a 1:50, más preferiblemente es de 1:65 a 1:55, e incluso más preferiblemente es 1:60.
- Los porcentajes se expresan en peso respecto al peso total del comprimido.
- Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende:
- de 10% a 70%, preferiblemente de 20% a 50%, e incluso más preferiblemente de 30% a 43% de rifapentina, y
  - de 5% a 70% preferiblemente de 10% a 45%, e incluso más preferiblemente de 11% a 36% de isoniazid.
- Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 50%, preferiblemente de 5% a 45%, y más preferiblemente de 13% a 42% de diluyente.
- Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 10%, preferiblemente de 1% a 7%, y más preferiblemente de 2% a 4% de disgregante.
- Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 10%, preferiblemente de 2% a 7,5%, y más preferiblemente de 3% a 7% de aglutinante.
- Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 1%, preferiblemente de 0,2% a 0,9%, y más preferiblemente de 0,25% a 0,8% de lubricante.
- Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 1%, preferiblemente de 0,3% a 0,80%, y más preferiblemente de 0,5% a 0,7% de solubilizante.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 2%, preferiblemente de 0,25% a 1,5%, y más preferiblemente de 0,5% a 1% de estabilizador.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 1% a 10%, preferiblemente de 2,5% a 7,5%, y más preferiblemente de 3,7% a 5% de recubrimiento

5 de película.

Según otro objeto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de la composición farmacéutica oral que comprende distintas etapas para granular isoniazid y granular rifapentina.

Según una realización específica, el proceso para la preparación de un comprimido  
10 monocapa comprende las etapas de:

- a) preparar los gránulos de isoniazid,
- b) preparar los gránulos de rifapentina,
- c) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas a) y b) con los excipientes extragranulares,
- 15 d) comprimir la mezcla de la etapa c) para obtener comprimidos, y
- e) recubrir con película los comprimidos por un método conocido por el experto en la técnica.

Las distintas etapas de la granulación se realizan por granulación húmeda.

La granulación húmeda se realiza con una composición de granulación que puede ser un  
20 disolvente acuoso, un aglutinante líquido, un disolvente orgánico, tal como isopropil alcohol, acetona, y cloroformo, preferiblemente un disolvente acuoso. Dicha composición de granulación también puede comprender un aglutinante, un diluyente, un disgregante o mezclas de éstos.

Después de la granulación húmeda, los gránulos se secan. Pueden tamizarse para  
25 mejorar y aumentar la sequedad.

Los gránulos pueden tamizarse entonces para obtener un tamaño de partícula homogéneo y para mezclarse homogéneamente. Preferiblemente, el tamaño de los gránulos de isoniazid y gránulos de rifapentina está comprendido de 1,3 mm a 0,1 mm, preferiblemente de 1,25 mm a 0,25 mm, más preferiblemente de 1,15 mm a 0,50 mm para  
30 mezclarse homogéneamente.

Todos los excipientes extragranulares se mezclan entre sí, excepto el lubricante que se incorpora al final del mezclado.

Antes de la compresión, la mezcla puede tamizarse con el fin de tener partículas con un tamaño homogéneo y así facilitar la compresión.

Cuando se forman los comprimidos, se recubren por un método conocido por el experto en la técnica. El recubrimiento no pretende modificar la liberación de la sustancia activa sino mejorar su apariencia y facilitar su deglución.

Según una realización específica, el proceso para la preparación de un comprimido

5 bicapa comprende las etapas de:

- a) preparar una capa que comprende los gránulos de isoniazid y al menos una parte de los excipientes extragranulares,
- b) preparar una capa que comprende los gránulos de rifapentina y la parte remanente de los excipientes extragranulares,
- 10 e) comprimir la capa de la etapa a) y la capa de la etapa b) para obtener comprimidos bicapa, y
- f) recubrir con película los comprimidos por un método conocido por el experto en la técnica.

15 Las especificidades de las diferentes etapas descritas anteriormente para los comprimidos monocapa también se aplican para los comprimidos bicapa.

La etapa de preparar una capa comprende preparar los gránulos de principio activo, después mezclarlos con los excipientes extragranulares, opcionalmente seguido de un tamizado. La presente invención se describirá con más detalle en los ejemplos siguientes que se proporcionan sólo para propósitos ilustrativos.

20

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición de comprimidos bicapa recubiertos

|                                      | Cant<br>(mg/comprimido) | Función                      |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Capa con gránulos de rifapentina     |                         |                              |
| Excipientes intra-granulares         |                         |                              |
| rifapentina                          | 300,00                  | activo                       |
| celulosa microcristalina             | 127,50                  | diluyente                    |
| glicolato sódico de almidón          | 10,00                   | disgregante                  |
| almidón pre-gelatinizado             | 40,00                   | aglutinante                  |
| agua purificada*                     | c.s                     | fluido de granulación        |
| Excipientes extra-granulares         |                         |                              |
| ascorbato de sodio                   | 5,00                    | estabilizador                |
| glicolato sódico de almidón          | 10,00                   | disgregante                  |
| lauril sulfato de sodio              | 5,00                    | solubilizante                |
| estearato de calcio                  | 2,50                    | lubricante                   |
| Capa con gránulos de isoniazid       |                         |                              |
| Excipientes intra-granulares         |                         |                              |
| isoniazid                            | 300,00                  | activo                       |
| celulosa microcristalina             | 43,50                   | diluyente                    |
| povidona K30                         | 10,00                   | aglutinante                  |
| agua purificada*                     | c.s                     | fluido de granulación        |
| Excipientes extra-granulares         |                         |                              |
| glicolato sódico de almidón          | 4,00                    | disgregante                  |
| celulosa microcristalina             | 40,00                   | diluyente                    |
| estearato de calcio                  | 2,50                    | lubricante                   |
| Recubrimiento de película            |                         |                              |
| Pre-mezcla de PVA para recubrimiento | 36,000                  | mezcla formadora de película |
| Total (peso del comprimido)          | 936,00                  |                              |

\*Eliminada durante el secado, no aparece en el producto final excepto en trazas.

Proceso de preparación de los comprimidos bicapa recubiertos

- La celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y glicolato sódico de almidón se tamizan separadamente a través, respectivamente, de un tamiz de 0,425 mm, 0,250 mm y 0,180 mm. Estos materiales se co-tamizan con rifapentina a través de un tamiz de 0,500 mm.
- 5 Estos materiales tamizados se mezclan en seco en un granulador mezclador rápido durante 20 min a 100 rpm.
- Entonces, se granulan en un granulador mezclador rápido usando agua purificada inicialmente a 125 rpm y se cortan a 1.000 rpm durante 3 min. La misma mezcla se amasa adicionalmente a 175 rpm y se corta a 1.000 rpm durante 6 min y 20 segundos
- 10 para obtener los gránulos de la consistencia deseada.
- Los gránulos húmedos obtenidos se secan en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 55°C a 60°C durante 4 horas. Los gránulos secos resultantes se tamizan a continuación a través de un tamiz de 0,850 mm para obtener los gránulos secos tamizados.
- 15 Se tamizan ascorbato de sodio y glicolato sódico de almidón a través de un tamiz de 0,180 mm, y se tamiza lauril sulfato de sodio a través de un tamiz de 0,425 mm. Estos materiales tamizados se mezclan con los gránulos secos tamizados obtenidos en un mezclador de doble cono durante 25 min a una velocidad de 18 rpm.
- Finalmente, esta mezcla se lubrica usando estearato de calcio (tamizado a través de un
- 20 tamiz de 0,250 mm) durante 5 min en un mezclador de doble cono a una velocidad de 18 rpm.
- El isoniazid y la celulosa microcristalina se tamizan en primer lugar a través de un tamiz de 0,425 mm y después se mezclan en seco en un granulador mezclador rápido durante 15 min a 75 rpm. Esta mezcla resultante se granula usando una disolución de povidona
- 25 K30 disuelta en agua purificada en un granulador mezclador rápido inicialmente a 100 rpm y se cortan a 280 rpm durante 1,5 min. La misma mezcla se amasa adicionalmente a 125 rpm y se corta a 500 rpm durante 3 min para obtener los gránulos de la consistencia deseada.
- Los gránulos húmedos obtenidos se secan en un secador de lecho fluido a una
- 30 temperatura de entrada de 45°C a 50°C durante 15 min. Los gránulos secos resultantes se tamizan a través de un tamiz de 0,600 mm para seleccionar los gránulos secos que tienen un tamaño menor de 0,600 mm.
- Se tamizan separadamente glicolato sódico de almidón y celulosa microcristalina, respectivamente, a través de un tamiz de 0,180 mm y 0,425 mm. Estos materiales
- 35 tamizados se mezclan en un mezclador de doble cono con los gránulos secos previamente seleccionados durante 15 min a una velocidad de 18 rpm.

Finalmente, esta mezcla se lubrica usando estearato de calcio (tamizado a través de un tamiz de 0,250 mm) durante 5 min en un mezclador de doble cono a una velocidad de 18 rpm.

5 El comprimido bicapa se obtiene introduciendo sucesivamente la primera mezcla en la tolva de la primera capa y después la segunda en la tolva de la segunda capa y se comprimen como comprimidos bi-capa usando las herramientas con forma de cápsula de 20 mm x 10,5 mm para obtener el comprimido bi-capa con un espesor de 5,8 mm.

10 El comprimido bicapa resultante se recubre con una disolución acuosa de Opadry II disponible comercialmente de Colorcon (una pre-mezcla de polímero PVA ya preparada con aditivo requerido) usando un auto recubridor y con los parámetros siguientes: La velocidad de la bandeja es de 12 rpm a 14 rpm, la velocidad de la bomba de pulverización es de 2 rpm a 3 rpm, la temperatura de entrada es de 55°C a 65°C, la temperatura del lecho es 36°C y la presión del aire de atomización es 1 Bar.

Finalmente, el comprimido bicapa recubierto se envasa en un blíster alu-alu.

15 *Estudio de datos de estabilidad de los comprimidos bicapa recubiertos envasados*

Los comprimidos bicapa recubiertos envasados se sometieron a un estudio de estabilidad a condición acelerada [40°C/75%HR] y de tiempo real [25°C/60%HR y 30°C/75%HR]. El análisis por HPLC se realizó justo después de la fabricación (inicial), a los 3 meses y a los 6 meses. El análisis por el método de HPLC da lugar a la cantidad total de impurezas 20 tanto para sustancias relacionadas con rifapentina como isoniazid. La Tabla 1 presenta los resultados de la degradación de rifapentina e isoniazid en estas condiciones. Los resultados indicaron que la cantidad total de impurezas tanto para sustancias relacionadas con rifapentina como isoniazid estaba por debajo de la especificación.

Tabla 1: Cantidad de impurezas de rifapentina e isoniazid

|                                         |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|------------|-------------|----------------|
|                                         |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| Nombre del Producto:                    | Comprimidos Recubiertos con Película de Rifapentina e Isoniazid 300/300 mg |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| Envase                                  | Blíster Alu-Alu                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
|                                         |                                                                            |                    | Inic<br>ial | 40°C+75% HR |                | 25°C/60% HR |            | 30°C/75% HR |                |
|                                         |                                                                            | Especifi<br>cación |             | 3<br>Meses  | 6<br>Mese<br>s | 3<br>Meses  | 6<br>Meses | 3<br>Meses  | 6<br>Mes<br>es |
| Sustancias Relacionadas-<br>Rifapentina |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| MDL 13437 (Rifapentina Demetil)         |                                                                            | 1,00               | 0,055       | 0,138       | 0,133          | 0,094       | 0,110      | 0,112       | 0,118          |
| MDL 46,863 (Rifapentina N-óxido)        |                                                                            | 1,50               | 0,324       | 0,858       | 0,667          | 0,717       | 0,730      | 0,773       | 0,720          |
| MDL 27,718 (25-Desacetil Rifapentina)   |                                                                            | 0,25               | 0,030       | 0,092       | 0,042          | 0,061       | 0,042      | 0,084       | 0,043          |
| MDL 63,746 (3 formil Rifamicina SV)     |                                                                            | 0,80               | 0,070       | 0,180       | 0,230          | 0,117       | 0,144      | 0,124       | 0,157          |
| MDL 105929 (Rifapentina Quinona)        |                                                                            | 2,00               | 0,710       | 1,463       | 0,920          | 1,380       | 2,073      | 1,478       | 1,796          |
| Rifapentina+Aducto INH                  |                                                                            | 4,00               | 0,045       | 0,124       | 0,099          | 0,147       | 0,081      | 0,114       | 0,094          |
| Único Desconocido Max                   |                                                                            | 0,50               | 0,158       | 0,201       | 0,183          | 0,225       | 0,189      | 0,199       | 0,185          |
| Impurezas Totales                       |                                                                            | 8,00               | 2,071       | 4,831       | 3,756          | 4,225       | 4,859      | 4,400       | 4,637          |
| Sustancias Relacionadas-Isoniazid       |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| Único Desconocido Max                   |                                                                            | 0,30               | 0,012       | 0,070       | 0,075          | 0,032       | 0,083      | 0,062       | 0,108          |
| Impurezas Totales                       |                                                                            | 2,00               | 0,032       | 0,077       | 0,215          | 0,032       | 0,28       | 0,071       | 0,436          |

**Ejemplo 2: Composición de comprimidos monocapa recubiertos**

|                              | Cant<br>(mg/comprimido) | Función                         |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Excipientes intra-granulares |                         |                                 |
| Gránulos de rifapentina      |                         |                                 |
| rifapentina                  | 300,00                  | activo                          |
| celulosa microcristalina     | 97,50                   | diluyente                       |
| glicolato sódico de almidón  | 10,00                   | disgregante                     |
| almidón pre-gelatinizado     | 35.00                   | aglutinante                     |
| agua purificada*             | c.s                     | fluido de<br>granulación        |
| Gránulos de isoniazid        |                         |                                 |
| isoniazid                    | 300,00                  | activo                          |
| celulosa microcristalina     | 20,00                   | diluyente                       |
| povidona K30                 | 3,00                    | aglutinante                     |
| agua purificada*             | c.s                     | fluido de<br>granulación        |
| Excipientes extra-granulares |                         |                                 |
| ascorbato de sodio           | 5,00                    | estabilizador                   |
| glicolato sódico de almidón  | 22,00                   | disgregante                     |
| lauril sulfato de sodio      | 5,00                    | solubilizante                   |
| estearato de calcio          | 2,50                    | lubricante                      |
| Recubrimiento de película    |                         |                                 |
| Pre-mezcla de HPMC           | 37,25                   | mezcla formadora<br>de película |
| EDTA di-sodio                | 0,25                    | estabilizador                   |
| ascorbato de sodio           | 2,50                    | estabilizador                   |
| Total (peso del comprimido)  | 840                     |                                 |

\*Eliminada durante el secado, no aparece en el producto final excepto en trazas.

#### Proceso de preparación de los comprimidos monocapa recubiertos

Los gránulos se preparan como se ha descrito en el ejemplo 1 pero usando los constituyentes mencionados en la tabla anterior.

5 Los gránulos secos seleccionados de rifapentina e isoniazid se mezclan en primer lugar con los excipientes extra-granulares: ascorbato de sodio, glicolato sódico de almidón y lauril sulfato de sodio. La mezcla resultante se lubrica usando estearato de calcio. Finalmente, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos redondos usando una herramienta redonda cóncava estándar de 14 mm en una máquina de compresión monocapa. El diámetro y el espesor del comprimido monocapa resultante son 14 mm y  
10 6,30 mm respectivamente.

El comprimido monocapa se recubre entonces con una disolución acuosa de EDTA disodio, ascorbato de sodio disueltos y de Opadry disponible comercialmente (Colorcon, India Ltd, una pre-mezcla ya preparada de polímero HPMC con aditivos requeridos) usando auto-recubridor con los parámetros siguientes: La velocidad de la bandeja es de  
15 4 rpm a 6 rpm, la velocidad de la bomba de pulverización es de 1 rpm a 6 rpm, la temperatura de entrada es aproximadamente 70, la temperatura del lecho es aproximadamente 38°C y la presión del aire de atomización es aproximadamente 1 bar.

Finalmente, el comprimido monocapa recubierto se envasa en un blíster alu-alu.

Los comprimidos monocapa recubiertos envasados se sometieron a un estudio de  
20 estabilidad como en el ejemplo 1. La Tabla 2 presenta la degradación de rifapentina e isoniazid en estas condiciones. Los resultados indican que la cantidad total de impurezas tanto para sustancias relacionadas con rifapentina como isoniazid estaba por debajo de la especificación.

Tabla 2: Cantidad de impurezas de rifapentina e isoniazid

|                                         |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|------------|-------------|----------------|
|                                         |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| Nombre del Producto:                    | Comprimidos Recubiertos con Película de Rifapentina e Isoniazid 300/300 mg |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| Envase                                  | Blíster Alu-Alu                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
|                                         |                                                                            |                    | Inic<br>ial | 40°C/75% HR |                | 25°C/60% HR |            | 30°C/75% HR |                |
|                                         |                                                                            | Especifi<br>cación |             | 3<br>Meses  | 6<br>Mese<br>s | 3<br>Meses  | 6<br>Meses | 3<br>Meses  | 6<br>Mes<br>es |
| Sustancias Relacionadas-<br>Rifapentina |                                                                            | %                  |             |             |                |             |            |             |                |
| MDL 13437 (Rifapentina Demetil)         |                                                                            | 1,00               | 0,0<br>45   | 0,178       | 0,132          | 0,141       | 0,104      | 0,156       | 0,12<br>5      |
| MDL 46,863 (Rifapentina N-óxido)        |                                                                            | 1,50               | 0,2<br>26   | 1,193       | 0,748          | 1,078       | 0,824      | 1,134       | 0,72<br>3      |
| MDL 27,718 (25-Desacetil Rifapentina)   |                                                                            | 0,25               | 0,0<br>14   | 0,022       | 0,016          | 0,022       | 0,045      | 0,025       | 0,01<br>6      |
| MDL 63,746 (3 formil Rifamicina SV)     |                                                                            | 0,80               | 0,0<br>18   | 0,031       | 0,008          | 0,026       | 0,021      | 0,029       | 0,02<br>0      |
| MDL 105929 (Rifapentina Quinona)        |                                                                            | 3,00               | 0,0<br>19   | 0,260       | 0,025          | 0,250       | 0,176      | 0,232       | 0,04<br>9      |
| RPT+Aducto INH                          |                                                                            | 4,00               | 0,0<br>56   | 0,564       | 0,686          | 0,165       | 0,205      | 0,286       | 0,37<br>9      |
| Único Max Desconocido                   |                                                                            | 0,50               | 0,2<br>45   | 0,564       | 0,192          | 0,157       | 0,195      | 0,286       | 0,48<br>5      |
| Impurezas Totales                       |                                                                            | 8,00               | 1,2<br>66   | 3,705       | 2,946          | 3,021       | 2,607      | 3,127       | 2,43<br>8      |
| Sustancias Relacionadas-Isoniazid       |                                                                            |                    |             |             |                |             |            |             |                |
| Único Max Desconocido                   |                                                                            | 0,30               | 0,0<br>39   | 0,060       | 0,119          | 0,047       | 0,114      | 0,053       | 0,10<br>9      |
| Impurezas Totales                       |                                                                            | 2,00               | 0,0<br>39   | 0,163       | 0,298          | 0,119       | 0,307      | 0,131       | 0,28<br>6      |

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral de dosis fija para uso en el tratamiento de la tuberculosis, comprendiendo dicha composición farmacéutica oral:
  - 5 a) gránulos que comprenden isoniazid y al menos un excipiente intragranular,
  - b) gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular, y
  - c) al menos un excipiente extragranular.
2. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica oral es químicamente estable.
- 10 3. Una composición farmacéutica oral según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha composición farmacéutica oral está en la forma de un comprimido recubierto.
4. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición farmacéutica oral está en la forma de un comprimido bicapa recubierto que comprende:
  - 15 - una capa que comprende gránulos de isoniazid (a) y al menos un excipiente extragranular,
  - una capa que comprende gránulos de rifapentina (b) y al menos un excipiente extragranular, y
  - un recubrimiento de película.
- 20 5. Una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la proporción de rifapentina a isoniazid está comprendida de 5:1 a 1:0,5, preferiblemente la proporción es 1:1.
6. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende distintas
  - 25 etapas para granular isoniazid y granular rifapentina.
7. Un proceso según la reivindicación 6, caracterizado porque la preparación de los gránulos se hace por granulación húmeda, preferiblemente en un disolvente acuoso.
8. Un proceso según la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque comprende las etapas de:
  - 30 a) preparar los gránulos de isoniazid,
  - b) preparar los gránulos de rifapentina,
  - c) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas a) y b) con los excipientes extragranulares,
  - d) comprimir la mezcla de la etapa c) para obtener comprimidos, y
  - 35 e) recubrir con película los comprimidos.

9. Un proceso según las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque comprende las etapas de:
- a) preparar los gránulos de isoniazid,
  - b) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa a) con al menos una parte de los excipientes extragranulares,
  - c) preparar los gránulos de rifapentina,
  - d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con la parte remanente de los excipientes extragranulares,
  - e) comprimir la mezcla de las etapas b) y d) para obtener comprimidos bi-capa, y
  - f) recubrir con película los comprimidos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number  
**WO 2015/011161 A1**

(43) International Publication Date  
29 January 2015 (29.01.2015)

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4409 (2006.01)  
A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/065761

(22) International Filing Date:

22 July 2014 (22.07.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

3341/CHE/2013 26 July 2013 (26.07.2013)

IN

(71) Applicant: **SANOFI** [FR/FR]; 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors: **DILIP, Prajapati**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **KUM, Prasad**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **PRAVEEN, Khullar**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **RAMESH, Kumar**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **SHAKTI, Kumar**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(74) Agent: **CARION-TARAVELLA, Brigitte**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ANTI-TUBERCULOSIS STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN A FORM OF A COATED TABLET COMPRISING GRANULES OF ISONIAZID AND GRANULES OF RIFAPENTINE AND ITS PROCESS OF PREPARATION

(57) Abstract: The present invention relates to an oral pharmaceutical fixed dose composition for use in the treatment of tuberculosis, said oral pharmaceutical composition comprising: a) granules comprising isoniazid and at least one intragranular excipient, b) granules comprising rifapentine and at least one intragranular excipient, and c) at least one extragranular excipient, and to its process of preparation.



WO 2015/011161 A1

**ANTI-TUBERCULOSIS STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN A  
FORM OF A COATED TABLET COMPRISING GRANULES OF ISONIAZID  
AND GRANULES OF RIFAPENTINE AND ITS PROCESS OF PREPARATION**

**Technical field of the invention**

5 The present invention relates to a chemically stable anti-tuberculosis pharmaceutical fixed dose composition in a form of a coated tablet comprising two active principles, namely rifapentine and isoniazid, in separated granules. The invention also provides a process of preparation of  
10 such anti-tuberculosis pharmaceutical composition.

**Background of the invention**

The infectious disease, tuberculosis (TB), is the leading cause of death worldwide from a single human pathogen, claiming more adult lives than diseases such as acquired  
15 immunodeficiency syndrome (AIDS), malaria, diarrhea, leprosy and all other tropical diseases combined (Zumla A, Grange J . B M J (1998) 316, 1962-1964). About one third of the world's population is currently infected with *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*, the disease causing  
20 agent; 10% of those infected will develop clinical diseases. Although the rate at which people are developing TB has declined, the number of cases continues to increase slowly, according to WHO figures. Hardest hit areas are in the developing world, where poverty, other diseases, and  
25 inadequate health care are factors. Killing about 1.6 million people annually, TB is the second leading infectious cause of death worldwide, after HIV/AIDS.

Currently, for effective treatment of TB, a combination of a least the following drugs, isoniazid, rifampin, and  
30 pyrazinamide are given to a patient in an initial phase of

treatment for 8 weeks, during which the drugs are used in combination to kill the rapidly multiplying population of *Mtb* as well as to prevent the emergence of drug resistance. This initial phase of treatment is followed by  
5 a continuation phase for 24 weeks during which a combination of a least the following drugs isoniazid and rifapentine are given to patients. Such a long combination therapy is not always successful, especially in patients developing drug resistant strains. Also, compliance with  
10 the relatively long course of treatment is generally poor. Such non-compliance may lead to treatment failure resulting in development of drug resistance.

In order to control the emergence of drug resistant tuberculosis, the WHO recommends the use of fixed dose  
15 combinations (FDC) in the form of tablets which comprise, in the same formulation, two different active principles, namely isoniazid and rifapentine in fixed proportions. FDCs in the form of tablets were previously disclosed.

WO 2007/43542 in the name of SUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD  
20 discloses a pharmaceutical composition and a kit for tuberculosis treatment. The pharmaceutical composition comprises oxazole compounds, rifapentine and isoniazid, which can be in the form of a tablet.

CN 1717912 in the name of GUANXIN CEN discloses a  
25 pharmaceutical composition comprising rifapentine and isoniazid, which can be in the form of a tablet.

CN 185728 in the name of SHUAIHUA MEDICINE SCI TECH CO discloses a sustained release formulation (implant) comprising rifapentine and isoniazid, which can be in the  
30 form of a tablet.

However, it is well known by a person skilled in the art that the use of such FDCs may reduce the bioavailability of rifapentine due to an undesirable chemical reaction with isoniazid, especially in the catalytic conditions of the acidic gastric environment (Prasad B. *et al.* J. Pharm. Biomed. Anal. **2006**; 41:1438-1441.).

As such, there remains a need for a chemically stable anti-tuberculosis oral pharmaceutical composition comprising both rifapentine and isoniazid that can prevent the reduction of the bioavailability of the rifapentine and the undesirable chemical reaction with isoniazid.

Applicant has discovered that it was possible to provide such an oral pharmaceutical composition with a satisfactory bioavailability of both active principles by separately granulating the two active principles, and by introducing them in a pharmaceutical composition.

#### **Objects of the present invention:**

A first object of the present invention is an oral chemically stable pharmaceutical fixed dose composition for use in the treatment of tuberculosis, said oral pharmaceutical composition comprising:

- a) granules comprising isoniazid and at least one intragranular excipient,
- b) granules comprising rifapentine and at least one intragranular excipient, and
- c) at least one extragranular excipient.

Another object of the present invention is a process for the preparation of an oral pharmaceutical composition according to the present invention, said process comprising distinct steps of granulating isoniazid and granulating rifapentine.

**Invention:**

The pharmaceutical composition according to the invention is chemically stable and suitable for the treatment of tuberculosis by oral administration.

- 5 By "chemically stable" it is meant that the total amounts of impurities formed from rifapentine is less than 8 %w/w with respect to the weight of rifapentine initially present in the tablet and the total amounts of impurities formed from isoniazid is less than 2 %w/w with respect to  
10 the weight of isoniazid initially present in the tablet, after storage for less than 6 months between 60 %RH and 75 %RH, at a temperature maintained thermostatically that encompasses the usual and customary working environment from 25°C to 30°C.
- 15 Without being linked by any theory, it is believed that the tablets according to the present invention allow a good availability of both active substances because, due to the particular configuration of the oral pharmaceutical composition, reactions between rifapentine and isoniazid  
20 under gastric conditions are limited.

The oral pharmaceutical composition is a fixed dose composition. By "fixed-dose composition" it is meant a combination of two drugs or active ingredients presented in a single dosage unit, i.e. a tablet.

- 25 The oral pharmaceutical composition comprises two active principles, namely rifapentine and isoniazid, and pharmaceutically acceptable excipients.

More precisely, the oral pharmaceutical composition comprises granules comprising isoniazid and at least one  
30 intragranular excipient (isoniazid granules), granules

comprising rifapentine and at least one intragranular excipient (rifapentine granules), and at least one extragranular excipient.

5 The oral pharmaceutical composition is in the form of a coated tablet. The film coating is a conventional film coating which does not confer a control release of the active principles, but which facilitates the swallowing and enhances the appearance.

10 The coated tablet can be a coated monolayer or a coated bilayer tablet.

According to an embodiment where the oral pharmaceutical composition is a coated bilayer tablet, one layer of the oral pharmaceutical composition comprises the isoniazid granules and at least one part of the extragranular excipients. The other layer of the oral pharmaceutical composition comprises the rifapentine granules and at least the remaining extragranular excipients.

20 The extragranular excipients comprise a stabilizer. The stabilizer is selected from the group comprising sodium ascorbate, sodium metabisulphite, di-sodium EDTA, butyl hydroxylated toluene, citric acid, tocopherol, butyl hydroxy anisole, ascorbic acid, tartaric acid and mixtures thereof. Preferably the extragranular is selected from sodium ascorbate, sodium metabisulphite, di-sodium EDTA and mixtures thereof.

25 The extragranular excipients can also comprise a compound selected from the group comprising a diluent, a disintegrant, a lubricant, a solubilizer, and mixtures thereof.

As diluent, it can be mentioned microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, dicalcium phosphate, mannitol, and mixtures thereof, preferably microcrystalline cellulose.

- 5 As disintegrant, it can be mentioned crospovidone (cross-linked polyvinylpyrrolidone), croscarmellose, sodium starch glycollate, maize starch, low substituted hydroxypropylcellulose, alginic acid, and mixtures thereof, preferably sodium starch glycollate.
- 10 As lubricant, it can be mentioned pulverulent lubricant, for example magnesium stearate, sodium steryl fumarate, calcium stearate, stearic acid, zinc stearate, glyceryl behenate, and mixtures thereof, preferably calcium stearate.
- 15 As solubilizer, it can be mentioned sodium lauryl sulphate, Tween 80, PEG 4000, and mixtures thereof, preferably sodium lauryl sulphate.

According to a specific embodiment, the intragranular excipients present in the isoniazid granules are different  
20 from those present in the rifapentine granules.

The intragranular excipient is selected from the group comprising a diluent, a disintegrant, a solubilizer, a stabilizer, a granulation binder, and mixtures thereof.

The diluent, solubilizer, stabilizer and the disintegrant  
25 are as mentioned above. They can be identical to the diluent, solubilizer, stabilizer and disintegrant used as extragranular excipients, or they can be different.

The granulation binder can be selected from povidone, such as povidone K30 and povidone K90, hydroxypropyl cellulose,

polyvinyl alcohol, maize starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof, preferably povidone or pre-gelatinized starch.

The film coating may comprise hydroxypropyl  
5 methylcellulose, sodium ascorbate, di-sodium EDTA, polyvinyl acetate, lactose monohydrate, polyethylene glycol, glycerin triacetate, and pigments, preferably polyvinyl acetate, hydroxypropyl methylcellulose, di-sodium EDTA and mixture thereof.

10 The oral pharmaceutical composition according to the present invention may be packed in any suitable packaging, for example in a double aluminium blister packaging thanks to packing machine.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical  
15 composition comprises from 100 mg to 400 mg of rifapentine and from 50 mg to 400 mg of isoniazid.

The treatment of the tuberculosis is a long time treatment during which the dosage regimen varies. For example, a common prescribed dosing is 600 mg twice weekly for two  
20 months, with an interval of no less than 3 consecutive days (72 hours) between doses, in combination with other anti-tuberculosis drugs up to 2 months for the initial phase of TB treatment. Said 2 months phase with 600 mg once weekly is followed by a 4 months phase by direct  
25 observation therapy with isoniazid or another appropriate antituberculous agent. A common prescribed dosing for isoniazid is 5 mg/kg up to 300 mg daily in a single dose and 15mg/kg up to 900mg/day, two to three times/week.

Due to said type of treatment, it is very useful that different tablets are available which differ from one to the other one by the ratio rifapentine/isoniazid.

According to an embodiment, the ratio of rifapentine to  
5 isoniazid is comprised from 5:1 to 1:0.5, preferably the ratio of rifapentine to isoniazid is 1:1.

More specifically, tablets according to the invention can contain 300 mg of rifapentine and 300 mg of isoniazid, 300 mg of rifapentine and 75 mg of isoniazid or 225 mg of  
10 rifapentine and 75 mg of isoniazid.

According to a preferred embodiment where the stabilizer is sodium ascorbate, the ratio of sodium ascorbate to rifapentine is comprised from 1:100 to 1:0.1, preferably from 1:70 to 1:50, more preferably is from 1:65 to 1:55,  
15 and even more preferably is 1:60.

The percentages are expressed in weight with respect to the total weight of the tablet.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises:

- 20
- from 10% to 70%, preferably from 20% to 50%, and even more preferably from 30% to 43% of rifapentine, and
  - from 5% to 70% preferably from 10% to 45%, and even more preferably from 11% to 36% of isoniazid.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical  
25 composition comprises from 0.1% to 50%, preferably from 5% to 45%, and more preferably from 13% to 42% of diluent.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 10%, preferably from 1% to 7%, and more preferably from 2% to 4% of disintegrant.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 10%, preferably from 2% to 7.5%, and more preferably from 3% to 7% of binder.

5 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 1%, preferably from 0.2% to 0.9%, and more preferably from 0.25% to 0.8% of lubricant.

10 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 1%, preferably from 0.3% to 0.80%, and more preferably from 0.5% to 0.7% of solubilizer.

15 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 2%, preferably from 0.25% to 1.5%, and more preferably from 0.5% to 1% of stabilizer.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 1% to 10%, preferably from 2.5% to 7.5% and more preferably from 3.7% to 5% of film coating.

20 According to another object, the invention relates to a process for the preparation of the oral pharmaceutical composition comprising distinct steps of granulating isoniazid and granulating rifapentine.

25 According to a specific embodiment, the process for the preparation of a monolayer tablet comprises the steps of:

- a) preparing the isoniazid granules,
- b) preparing the rifapentine granules,
- c) mixing the granules obtained from steps a) and b) with the extragranular excipients,

- d) compressing the mixture of step c) to obtain tablets, and
- e) film coating the tablets by a method known by the person skilled in the art.

5 The distinct steps of granulating are performed by wet granulation.

The wet granulation is performed with a granulation composition which can be an aqueous solvent, a liquid binder, an organic solvent, such as isopropyl alcohol, acetone, and chloroform, preferably an aqueous solvent. Said granulation composition can also comprise a binder, a diluent, a disintegrant or mixtures thereof.

After wet granulation, the granules are dried. They can be sifted to improve and enhance the dryness.

15 The granules can then be sieved to obtain homogenous particle size and to be homogeneously mixed. Preferably, the size of the granules of isoniazid and granules of rifapentine are comprised from 1.3 mm to 0.1 mm, preferably from 1.25 mm to 0.25 mm, more preferably from 1.15 mm to 0.50 mm to be homogeneously mixed.

All the extragranular excipients are mixed together, except the lubricant which is incorporated at the end of the mixing.

Before compression, the mixture can be sieved in order to have homogeneous size particles and thus to facilitate the compression.

When the tablets are formed, they are coated by a method known by the person skilled in the art. The coating is not

intended to modify the release of the active substance but to improve its appearance and facilitate its swallowing.

According to a specific embodiment, the process for the preparation of a bilayer tablet comprises the steps of:

- 5       a) preparing a layer comprising the isoniazid granules and at least a part of the extragranular excipients,
- b) preparing a layer comprising the rifapentine granules and the remaining part of the  
10       extragranular excipients,
- e) compressing the layer of step a) and the layer of step b) to obtain bilayer tablets, and
- f) film coating the tablets by a method known by the person skilled in the art.

15   The specificities of the different steps described above for the monolayer tablets apply also for the bilayer tablets.

      The step of preparing a layer comprises preparing the granules of active principle, then mixing them with the  
20   extragranular excipients, optionally followed by a sieving. The present invention will be described with more details in the following examples which are provided for illustrative purposes only.

**Examples****Example 1: Composition of coated bilayer tablets**

|                                 | Qty<br>(mg/tablet) | Function              |
|---------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Layer with rifapentine granules |                    |                       |
| Intra-granular excipients       |                    |                       |
| rifapentine                     | 300.00             | active                |
| microcrystalline cellulose      | 127.50             | diluent               |
| sodium starch glycollate        | 10.00              | disintegrant          |
| pre-gelatinized starch          | 40.00              | binder                |
| purified water*                 | q.s                | granulation<br>fluid  |
| Extra-granular excipients       |                    |                       |
| sodium ascorbate                | 5.00               | stabilizer            |
| sodium starch glycollate        | 10.00              | disintegrant          |
| sodium lauryl sulphate          | 5.00               | solubilizer           |
| calcium stearate                | 2.50               | lubricant             |
| Layer with isoniazid granules   |                    |                       |
| Intra-granular excipients       |                    |                       |
| isoniazid                       | 300.00             | active                |
| microcrystalline cellulose      | 43.50              | diluent               |
| povidone K30                    | 10.00              | binder                |
| purified water*                 | q.s                | granulation<br>fluid  |
| Extra-granular excipients       |                    |                       |
| sodium starch glycollate        | 4.00               | disintegrant          |
| microcrystalline cellulose      | 40.00              | diluent               |
| calcium stearate                | 2.50               | lubricant             |
| Film coating                    |                    |                       |
| PVA pre-mix for coating         | 36.000             | film forming<br>blend |
| Total (tablet weight)           | 936.00             |                       |

\*Removed during drying, does not appear in the final product except in traces.

Process of preparation of the coated bilayer tablets

The microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch and sodium starch glycollate are separately sifted through, respectively, 0.425 mm, 0.250 mm and 0.180 mm sieve. These materials are then co-sifted with rifapentine through 0.500 mm sieve.

These sifted materials are then dry mixed in a rapid mixer granulator for 20 min at 100 rpm.

They are then granulated in a rapid mixer granulator using purified water initially at 125 rpm and chopper at 1000 rpm for 3 min. The same blend is further kneading at 175 rpm and chopper at 1000 rpm for 6 min and 20 seconds to get the granules of desired consistency.

The obtained wet granules are then dried in a fluid bed dryer at inlet temperature from 55°C to 60°C for 4 hours. The resulting dried granules are next sifted through a 0.850 mm sieve to obtain the sifted dried granules.

Sodium ascorbate and sodium starch glycollate are sifted through 0.180 mm sieve and sodium lauryl sulphate is sifted through 0.425 mm sieve. These sifted materials are then blended with the obtained sifted dried granules in a double cone blender for 25 min at 18 rpm speed.

Finally, this blend is lubricated using calcium stearate (sieved through 0.250 mm sieve) for 5 min in double cone blender 18 rpm speed.

The isoniazid and the microcrystalline cellulose are firstly sieved through 0.425 mm sieve and then dry mix in a rapid mixer granulator for 15 min at 75 rpm. This resulting blend is granulated using a solution of povidone

K30 dissolved in purified water in a rapid mixer granulator initially at 100 rpm and chopper at 280 rpm for 1.5 min. The same blend is further kneading at 125 rpm and chopper at 500 rpm for 3 min to get the granules of  
5 desired consistency

The obtained wet granules are then dried in a fluid bed dryer at inlet temperature from 45°C to 50°C for 15 min. The resulting dried granules are then sifted through a 0.600 mm sieve to select the dried granules having a size  
10 less than 0.600 mm.

Sodium starch glycollate and microcrystalline cellulose are separately sieved, respectively, through 0.180 mm and 0.425 mm sieve. These sifted materials are then blended in double cone blender with the previously selected dried  
15 granules for 15 min at 18 rpm speed.

Finally, this blend is lubricated using calcium stearate (sieved through 0.250 mm sieve) for 5 min in double cone blender 18 rpm speed.

The bilayer tablet is obtained by introducing successively  
20 the first blend in the first layer hopper and then the second one in the second layer hopper and compressed as bi-layered tablets using the 20 mm x 10.5 mm capsule shaped toolings to obtain the bi-layered tablet of 5.8 mm thickness.

25 The resulting bilayer tablet is then coated with a aqueous solution of commercially available Opadry II from Colorcon (a readymade pre-mix of PVA polymer with required additive) using an auto coater and with following parameters: Pan speed is from 12 rpm to 14 rpm, spray  
30 pump speed is from 2 rpm to 3 rpm, inlet temperature is

from 55°C to 65°C, bed temperature is 36°C and atomization air pressure is 1 Bar.

Finally the coated bilayer tablet is packed in alu-alu blister.

#### 5 Stability data study of the packed coated bilayer tablets

The packed coated bilayer tablets were subjected to a stability study at accelerated [40°C/75%RH] and real time condition [25°C/60%RH and 30°C/75%RH]. Analysis by HPLC was carried out just after manufacture (initial), at 3 months and at 6 months. The analysis by HPLC method leads to the total amount of impurities for both rifapentine and isoniazid related substances. Table 1 presents the results of the degradation of rifapentine and isoniazid under these conditions. The results indicated that the total amount of impurities for both rifapentine and isoniazid related substances are below the specification.

Table 1: Amount of impurities from rifapentine and isoniazid

|                                         |                                                        |               |         |               |         |            |         |            |         |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|---------|---------------|---------|------------|---------|------------|---------|
| <b>Product Name :</b>                   | Rifapentine & Isoniazid Film Coated Tablets 300/300 mg |               |         |               |         |            |         |            |         |
| <b>Pack</b>                             | Alu-Alu Blister                                        |               |         |               |         |            |         |            |         |
|                                         |                                                        |               |         | 40°C + 75% RH |         | 25°C/60%RH |         | 30°C/75%RH |         |
|                                         |                                                        | Specification | Initial | 3 Month       | 6 Month | 3 Month    | 6 Month | 3 Month    | 6 Month |
| <b>Related Substances - Rifapentine</b> |                                                        |               |         |               |         |            |         |            |         |
| MDL 13437(Rifapentine Demetil)          |                                                        | 1.00          | 0.055   | 0.138         | 0.133   | 0.094      | 0.110   | 0.112      | 0.118   |
| MDL 46,863 (Rifapentine N-oxide)        |                                                        | 1.50          | 0.324   | 0.858         | 0.667   | 0.717      | 0.730   | 0.773      | 0.720   |
| MDL 27,718 (25-Desacetyl Rifapentine)   |                                                        | 0.25          | 0.030   | 0.092         | 0.042   | 0.081      | 0.042   | 0.084      | 0.043   |
| MDL 63,746 (3 formyl Rifamycin SV)      |                                                        | 0.80          | 0.070   | 0.160         | 0.230   | 0.117      | 0.144   | 0.124      | 0.157   |
| MDL 105929 (Rifapentine Quinone)        |                                                        | 2.00          | 0.710   | 1.463         | 0.920   | 1.380      | 2.073   | 1.478      | 1.796   |
| Rifapentine+INH Adduct                  |                                                        | 4.00          | 0.045   | 0.124         | 0.099   | 0.147      | 0.081   | 0.114      | 0.094   |
| Single Max Unknown                      |                                                        | 0.50          | 0.158   | 0.201         | 0.183   | 0.225      | 0.189   | 0.199      | 0.185   |
| Total Impurities                        |                                                        | 8.00          | 2.071   | 4.831         | 3.756   | 4.225      | 4.859   | 4.400      | 4.637   |
| <b>Related Substances - Isoniazid</b>   |                                                        |               |         |               |         |            |         |            |         |
| Single Max Unknown                      |                                                        | 0.30          | 0.012   | 0.070         | 0.075   | 0.032      | 0.093   | 0.062      | 0.108   |
| Total Impurities                        |                                                        | 2.00          | 0.032   | 0.077         | 0.215   | 0.032      | 0.28    | 0.071      | 0.436   |

**Example 2: Composition of coated monolayer tablets**

|                            | Qty<br>(mg/tablet) | Function              |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|
| Intra-granular excipients  |                    |                       |
| Rifapentine granules       |                    |                       |
| rifapentine                | 300.00             | active                |
| microcrystalline cellulose | 97.50              | diluent               |
| sodium starch glycollate   | 10.00              | disintegrant          |
| pre-gelatinized starch     | 35.00              | binder                |
| purified water*            | q.s                | granulation<br>fluid  |
| Isoniazid granules         |                    |                       |
| isoniazid                  | 300.00             | active                |
| microcrystalline cellulose | 20.00              | diluent               |
| povidone K30               | 3.00               | binder                |
| purified water*            | q.s                | granulating<br>fluid  |
| Extra-granular excipients  |                    |                       |
| sodium ascorbate           | 5.00               | stabilizer            |
| sodium starch glycollate   | 22.00              | disintegrant          |
| sodium lauryl sulphate     | 5.00               | solubilizer           |
| calcium stearate           | 2.50               | lubricant             |
| Film coating               |                    |                       |
| HPMC pre-mix               | 37.25              | film forming<br>blend |
| di-sodium EDTA             | 0.25               | stabilizer            |
| sodium ascorbate           | 2.50               | stabilizer            |
| Total (tablet weight)      | 840                |                       |

\*Removed during drying, does not appear in the final product except in traces.

Process of preparation of the coated monolayer tablets

The granules are prepared as disclosed in example 1 but using the constituents mentioned in the above table.

The rifapentine and isoniazid selected dried granules are firstly blended with the extra-granular excipients: sodium ascorbate, sodium starch glycollate and sodium lauryl sulphate. The resulting blend is then lubricated using calcium stearate. Finally, the lubricated blend is compressed into round tablets using 14 mm round standard concave tooling in monolayer compression machine. The diameter and the thickness of the resulting monolayer tablet are 14 mm and 6.30 mm respectively

The monolayer tablet is then coated with an aqueous solution of dissolved di-sodium EDTA, sodium ascorbate and of commercially available Opadry (Colorcon, India Ltd, a readymade pre-mix of HPMC polymer with required additives) using auto-coater with following parameters: Pan speed is from 4 rpm to 6 rpm, spray pump speed is from 1 rpm to 6 rpm, inlet temperature is around 70, bed temperature is around 38°C and atomization air pressure is around 1 bar.

Finally the coated monolayer tablet is packed in alu-alu Blister.

The packed coated monolayer tablets were subjected to a stability study as in example 1. Table 2 presents the degradation of rifapentine and isoniazid under these conditions. The results indicate that the total amount of impurities for both rifapentine and isoniazid related substances are below the specification.

Table 2: Amount of impurities from rifapentine and isoniazid

| Product Name :                        | Rifapentine & Isoniazid Film Coated Tablets 300/300 mg |         |            |         |            |         |            |         |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|------------|---------|------------|---------|------------|---------|
| Pack                                  | Alu-Alu Blister                                        |         |            |         |            |         |            |         |
|                                       |                                                        |         | 40°C/75%RH |         | 25°C/60%RH |         | 30°C/75%RH |         |
|                                       | Specification                                          | Initial | 3 Month    | 6 Month | 3 Month    | 6 Month | 3 Month    | 6 Month |
| Related Substances - Rifapentine      | %                                                      |         |            |         |            |         |            |         |
| MDL 13437(Rifapentine Demetil)        | 1.00                                                   | 0.045   | 0.178      | 0.132   | 0.141      | 0.104   | 0.156      | 0.125   |
| MDL 46,863 (Rifapentine N-oxide)      | 1.50                                                   | 0.226   | 1.193      | 0.748   | 1.078      | 0.824   | 1.134      | 0.723   |
| MDL 27,718 (25-Desacetyl Rifapentine) | 0.25                                                   | 0.014   | 0.022      | 0.016   | 0.022      | 0.045   | 0.025      | 0.016   |
| MDL 63,746 (3 formyl Rifamycin SV)    | 0.80                                                   | 0.018   | 0.031      | 0.008   | 0.026      | 0.021   | 0.029      | 0.020   |
| MDL 105929 (Rifapentine Quinone)      | 3.00                                                   | 0.019   | 0.260      | 0.025   | 0.250      | 0.176   | 0.232      | 0.049   |
| RPT+INH Adduct                        | 4.00                                                   | 0.055   | 0.564      | 0.686   | 0.165      | 0.205   | 0.286      | 0.379   |
| Single Max Unknown                    | 0.50                                                   | 0.245   | 0.564      | 0.192   | 0.157      | 0.195   | 0.286      | 0.485   |
| Total Impurities                      | 8.00                                                   | 1.266   | 3.705      | 2.946   | 3.021      | 2.607   | 3.127      | 2.438   |
| Related Substances - Isoniazid        |                                                        |         |            |         |            |         |            |         |
| Single Max Unknown                    | 0.30                                                   | 0.039   | 0.060      | 0.119   | 0.047      | 0.114   | 0.053      | 0.109   |
| Total Impurities                      | 2.00                                                   | 0.039   | 0.163      | 0.298   | 0.119      | 0.307   | 0.131      | 0.286   |

**Claims**

1. An oral pharmaceutical fixed dose composition for use in the treatment of tuberculosis, said oral pharmaceutical composition comprising:
  - 5 a) granules comprising isoniazid and at least one intragranular excipient,
  - b) granules comprising rifapentine and at least one intragranular excipient, and
  - c) at least one extragranular excipient.
- 10 2. An oral pharmaceutical composition according to claim 1, wherein said oral pharmaceutical composition is chemically stable.
3. An oral pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein said oral pharmaceutical composition  
15 is in the form of a coated tablet.
4. An oral pharmaceutical composition according to any one of the claims 1 to 3, wherein said oral pharmaceutical composition is in the form of a coated bilayer tablet comprising:
  - 20 - a layer comprising isoniazid granules (a) and at least one extragranular excipient,
  - a layer comprising rifapentine granules (b) and at least one extragranular excipient, and
  - a film coating.
- 25 5. An oral pharmaceutical composition according to any one of the claims 1 to 4, wherein the ratio of rifapentine to isoniazid is comprised from 5:1 to 1:0.5, preferably the ratio is 1:1.
6. A process for the preparation of an oral  
30 pharmaceutical composition according to any one of the

claims 1 to 5, characterized in that it comprises distinct steps of granulating isoniazid and granulating rifapentine.

7. A process according to claim 6, characterized in that  
5 the preparation of the granules is made by wet granulation, preferably in an aqueous solvent.
8. A process according to claim 6 or 7, characterized in that it comprises the steps of:
- a) preparing the isoniazid granules,
  - 10 b) preparing the rifapentine granules,
  - c) mixing the granules obtained from steps a) and b) with the extragranular excipients,
  - d) compressing the mixture of step c) to obtain tablets, and
  - 15 e) film coating the tablets.
9. A process according to claims 6 to 8, characterized in that it comprises the steps of:
- a) preparing the isoniazid granules,
  - b) mixing the granules obtained from step a) with at  
20 least a part of the extragranular excipients,
  - c) preparing the rifapentine granules,
  - d) mixing the granules obtained from step c) with the remaining part of the extragranular excipients,
  - e) compressing the mixture of steps b) and d) to  
25 obtain bi-layer tablets, and
  - f) film coating the tablets.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2014/065761

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/24 A61K31/4409 A61K31/496  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EP0-Internal, WPI Data, 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         | DATABASE WPI<br>Week 199940<br>Thomson Scientific, London, GB;<br>AN 1999-469585<br>XP002729578,<br>& CN 1 217 912 A (CEN G)<br>2 June 1999 (1999-06-02) | 1-3,5-8               |
| Y         | abstract                                                                                                                                                 | 4,9                   |
| Y         | US 2012/027853 A1 (PAO LI-HENG [TW] ET AL)<br>2 February 2012 (2012-02-02)<br>example 1                                                                  | 4,9                   |
|           | -----<br>-/--                                                                                                                                            |                       |



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 application or patent 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

11 September 2014

Date of mailing of the international search report

25/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Frelichowska, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/065761

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | <p>           DATABASE WPI<br/>           Week 201062<br/>           Thomson Scientific, London, GB;<br/>           AN 2010-L17036<br/>           XP002729579,<br/>           &amp; KR 2010 0090138 A (BEXCORE CO LTD)<br/>           13 August 2010 (2010-08-13)<br/>           abstract<br/> <br/>           -----         </p> | 1-9                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/065761

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| CN 1217912                                | A  | 02-06-1999          | NONE                       |                     |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| US 2012027853                             | A1 | 02-02-2012          | CN 102342940 A             | 08-02-2012          |
|                                           |    |                     | US 2012027853 A1           | 02-02-2012          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| KR 20100090138                            | A  | 13-08-2010          | NONE                       |                     |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |

# ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of July 26, 2013, for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi** (Assignee), 54 rue La Boétie, 75008 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2013/027, and entitled

## ANTI-TUBERCULOSIS STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN A FORM OF A COATED TABLET COMPRISING GRANULES OF ISONIAZID AND GRANULES OF RIFAPENTINE AND ITS PROCESS OF PREPARATION

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority application: **JAN 2016**

Priority Application Filing Date: July 26, 2013  
Priority Application No.: 3341/CHE/2013

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

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

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

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

Signed at MUMBAI, India on this 30<sup>th</sup> day of Dec  
(City, State and Nation)

Signature: Dilip

Inventor's Name: DILIP Prajapati

Residential Address: c/o Sanofi  
Patent Department  
54 rue La Boétie  
75008 PARIS, FRANCE

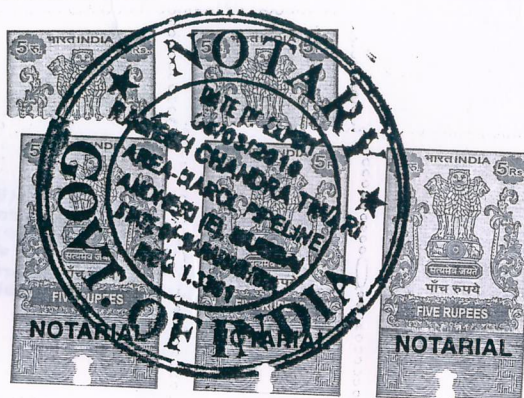
ATTESTED

DINESH KR. SINGH  
Exec. Secretary  
Chamber of Indian Trade & Industries  
DELHI

Witnessed by: (Somasundar Rao) 059811 (Santosh Desai)

1. D. Prajapati

2. [Signature]



ATTESTED BY ME

[Signature] 30/12/14  
**RAMESH CHANDRA TIWARI**  
ADVOCATE & NOTARY  
GOVT. OF INDIA  
Res. 129, A-Wing, Appli Ekta Hsg. Soc.  
Nav Pada, Marol Naka, A. K. Road  
Andheri (E), Mumbai-400 059



भारत सरकार GOVERNMENT OF INDIA  
अपोस्टिल / APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)  
INDIA

**This public document of the type**  
COMMERCIAL DOCUMENT

is issued to SANOFI SYNTHELABO (INDIA) PVT.  
LTD.

has been signed by EXEC. SECRETARY

with the seal / stamp of CHAMBER OF INDIAN TRADE &  
INDUSTRIES, DELHI

**Certified by**  
Section Officer(OI) MINISTRY OF EXTERNAL AFFAIRS  
on 15 Jan 2016 at NEW DELHI, INDIA  
with reference no. DLND0001694116

Seal / Stamp

Signature  
(सुष्मा रंजन)  
SUSHMA RANJAN  
अनुयाग अधिकारी (सत्यापन)  
Section Officer (Attestation)  
र.पी.वी. ब्रसग/C.P.V. Division  
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली  
Ministry of External Affairs  
New Delhi



Signature: [Signature]  
 Inventor's Name: KUM Prasad  
 Residential Address: c/o Sanofi  
 Patent Department  
 54 rue La Boétie  
 75008 PARIS, FRANCE



Witnessed by: (Girish Vemula)

(Somasumbra Rao. D)

2. D. Anasudharan.

Signature: [Signature]  
 Inventor's Name: PRAVEEN Khullar  
 Residential Address: c/o Sanofi  
 Patent Department  
 54 rue La Boétie  
 75008 PARIS, FRANCE



Witnessed by: (D. SARAVANAN)

(Anit RAMI)

1. D. Sane

2. An 21st

Signature: [Signature]  
 Inventor's Name: RAMESH Kumar  
 Residential Address: c/o Sanofi  
 Patent Department  
 54 rue La Boétie  
 75008 PARIS, FRANCE



Witnessed by: (Somasumbra Rao. D)

(Rathan Malsikar)

1. D. Anasudharan.

2. Malsikar

ATTESTED

DINESH KR. SINGH  
 Exec. Secretary  
 Chamber of Indian Trade & Industries  
 DELHI

Signature: [Signature]  
 Inventor's Name: SHAKTI Kumar  
 Residential Address: c/o Sanofi  
 Patent Department  
 54 rue La Boétie  
 75008 PARIS, FRANCE



Witnessed by: (Anit RAMI)

(Santosh Desai)

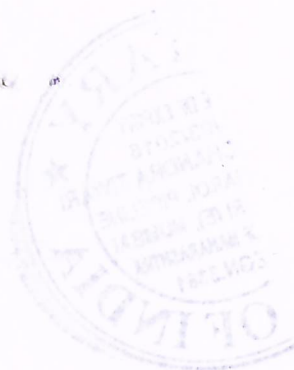
1. An 21st

2. Desai



TRUE COPY

RAMESHCHANDRA TIWARI  
 ADVOCATE & NOTARY  
 GOVT OF INDIA



भारत सरकार GOVERNMENT OF INDIA  
अपोस्टिल / APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)  
**INDIA**

**This public document of the type**  
COMMERCIAL DOCUMENT

is issued to SANOFI SYNTHELABO (INDIA) PVT.  
LTD.

has been signed by EXEC. SECRETARY

with the seal / stamp of CHAMBER OF INDIAN TRADE &  
INDUSTRIES, DELHI

**Certified by**  
Section Officer(OI) MINISTRY OF EXTERNAL AFFAIRS  
on 15-Jan-2016 at NEW DELHI, INDIA  
with reference no. DLND0001694216



Signature  
(RISHMA DANIYAKI)  
अनुयाग अधिकारी (सत्यापन)  
Section Officer (Attestation)  
सी.पी.वी. प्रभाग/C.P.V. Division  
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली  
Ministry of External Affairs  
New Delhi

TRUE COPY  
RAMESHCHANDRA TIWARI  
ADVOCATE & NOTARY  
GOVT OF INDIA

## COLOMBIA

### PODER

El (los)

**SANOFI**

Domiciliados en  
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección para

con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de **patentes** de invención, su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- b) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan. Con relación a los derechos anteriormente mencionados o en defensa de estos

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales. .

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy  
en  
por

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)  
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

### POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

**SANOFI**

Of  
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, obtain the protection for

which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

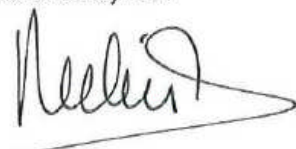
- a) Obtainment of **patents**, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; with regard to the above mentioned rights or in defense of the same.

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 20 January 2012

in Paris

by  
  
Josiane MERLIER  
Director, Patent Administration

(Notary shall execute on the other side)  
(Consular legalization or apostille is required)

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**  
Notaire à Paris, certifie matériellement  
la signature de Mme **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.  
Cette certification ne comporte aucune  
vérification de l'exactitude des faits et  
actes mentionnés dans le présent document.



CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349  
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58  
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA  
info@castellanosyco.co



## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M. BAILEY*

3. agissant en qualité de. *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de. *Son étude*

Attesté

5. à Paris

6. le. *12 AVR. 2012*

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

8. sous n° *24508*

9. Sceau :

*M. J. BAILEY*  
10. Signature :  
*Jean MARTIN*

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

# BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par M. Michaël FREDIER  
Tel direct : 01 53 53 53 00 / Fax : 01 53 53 53 01  
Mail : [mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr](mailto:mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr)

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER  
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01  
Mail: [mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr](mailto:mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr)

## CERTIFICAT NOTARIAL

Je soussigné, Maître Antoine BAILLY, notaire soussigné de la Société Civile Professionnelle « BAILLY-POMMERY-CAURO » titulaire d'un Office Notarial à Paris (8<sup>ème</sup>) 30, rue la Boétie.

## CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

### CERTIFIE ET ATTESTE QUE :

I. SANOFI est une Société Française immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de PARIS sous le N° 395 030 844 et dont le siège est sis à Paris (75008), 54 rue La Boétie, que celle-ci est valablement constituée conformément aux lois françaises.

II. Mme Josiane MERLIER est bien connue de moi et est la personne ayant signé le document ci-avant.

III. Mme Josiane MERLIER dispose en sa qualité de Directeur Administration Brevets, des pouvoirs de représentation suffisants et est dûment qualifiée pour signer et représenter la Société SANOFI pour l'objet du document ci-avant.

### CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75008), 54 rue La Boétie, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D<sup>a</sup> Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D<sup>a</sup> Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Fait à PARIS,  
Le 11 avril 2012

Hecho en PARÍS,  
El 11 de abril 2012



## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M<sup>e</sup> BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

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

8. sous n° 24507

9. Sceau :

10. Signature :

Jean MARTIN

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



**RESUMEN**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral de dosis fija para uso en el tratamiento de la tuberculosis, comprendiendo dicha composición farmacéutica

5 oral:

- a) gránulos que comprenden isoniazid y al menos un excipiente intragranular,
  - b) gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular, y
  - c) al menos un excipiente extragranular,
- y a su proceso de preparación.

10