

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICION ANTITUBERCULOSA QUE COMPRENDE RIFAMPICINA, ISONIAZID, ETAMBUTOL Y PIRAZINAMIDA Y SU PROCESO DE PREPARACION

2 Datos del Solicitante

Nombre:	SANOFI	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:	54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA	Domicilio/País de constitución:	FRANCIA - PARIS - PARIS
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 1047708-			

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	SANOFI	NN	1047708

4 Datos del Inventor

Nombre:	KUMAR AMITH	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA	Domicilio/País de constitución:	FRANCIA - PARIS - PARIS
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	AMITH KUMAR	FRANCIA	
2.	BINDU MADAVAN	FRANCIA	
3.	KUM PRASAD	FRANCIA	
4.	PRAVEEN KHULLAR	FRANCIA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
Dirección			
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, F-75008 Paris, FRANCIA
4.	FRANCIA	PARIS	PARIS	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:		CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 39779654-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/065763	Fecha Solicitud:	22/07/2014
Número Publicacion:		WO 2015/011163	Fecha Publicacion:	29/01/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen INDIA	Codigo del país IN	(31) No. Solicitud 3343/CHE/2013	(32) Fecha 26/07/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		18	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

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.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☐ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☐ Artes finales 12 x 12 cm

☒ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

**COMPOSICIÓN ANTITUBERCULOSA QUE COMPRENDE RIFAMPICINA,
ISONIAZID, ETAMBUTOL Y PIRAZINAMIDA Y SU PROCESO DE
PREPARACIÓN**

Introducción

- 5 La presente invención se refiere a una composición de fármaco anti-tuberculosis estable en la forma de un comprimido monocapa que comprende cuatro agentes activos, concretamente rifampicina, isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

10 La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que está causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Típicamente afecta los pulmones pero también puede afectar otros sitios. Según la OMS, aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con esta enfermedad. Los países en desarrollo en Asia y África representan la mayoría del número de infecciones. En 2011, hubo 8,7 millones de casos incidentes estimados de tuberculosis en todo el mundo.

- 15 El surgimiento de tuberculosis resistente a fármaco es un problema sanitario público importante ya que amenaza el éxito futuro del control de la tuberculosis. La resistencia a fármaco en los pacientes con tuberculosis se debe principalmente a un bajo seguimiento del tratamiento por el paciente. Cuando se usan composiciones de un único fármaco, se requiere al paciente que consuma 6 a 8 comprimidos a la
20 vez con el estómago vacío cada día. La falta completa de seguimiento del tratamiento da lugar al desarrollo de cepas de tuberculosis resistentes a múltiples fármacos.

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
25 comprimidos que comprenden, en la misma formulación, cuatro agentes activos diferentes, concretamente rifampicina, isoniazid, pirazinamida y etambutol en proporciones fijas.

Sin embargo, la preparación y uso de dichas FDC presenta los inconvenientes siguientes:

- 30 - el tamaño del comprimido es muy grande y dificulta la deglución para los pacientes;
- la biodisponibilidad de rifampicina puede no ser satisfactoria debido a su baja solubilidad en agua, a un cambio en su forma cristalográfica durante la

formación de comprimidos y a su incompatibilidad con los tres otros activos, especialmente con isoniazid.

Una manera de prevenir las interacciones indeseables entre los agentes activos es separar físicamente los activos introduciendo cada activo incompatible en una capa
5 diferente o granulando los activos incompatibles separadamente.

US 2012/0027853 en el nombre de TAIWAN BIOTECH CO., LTD describe un proceso para la preparación de una composición que comprende rifampicina, isoniazid, pirazinamida y etambutol en la forma de un comprimido bicapa en el que el isoniazid y la rifampicina están en capas separadas.

10 WO 02/087547 en el nombre de LUPIN LABORATORIES LIMITED describe un proceso para la preparación de una composición antituberculosa que comprende rifampicina, etambutol, isoniazid y pirazinamida en la forma de un comprimido monocapa en el que los cuatro activos se granulan cada uno separadamente o en el que la rifampicina y la pirazinamida se granulan separadamente y el isoniazid y el
15 etambutol se granulan conjuntamente.

Las composiciones y procesos descritos en estas solicitudes no son satisfactorios porque requieren procesos de preparación complejos con muchas etapas diferentes que son largas y consumen energía.

WO 02/11728 en el nombre de PANACEA BIOTECH LIMITED describe una
20 composición antituberculosa que comprende rifampicina, etambutol, isoniazid y pirazinamida en la forma de un comprimido monocapa efervescente en el que el isoniazid, la pirazinamida y el etambutol están en forma de polvo mientras la rifampicina está en la forma de un gránulo con recubrimiento entérico. Sin embargo, la presencia de un recubrimiento entérico añade costes extra y la biodisponibilidad
25 del activo con recubrimiento entérico es diferente de la biodisponibilidad de la liberación del activo en el estómago.

WO 2012/013756 en el nombre de LABORATOIRES PHARMA describe un proceso para la preparación de una composición antituberculosa que comprende rifampicina, etambutol, isoniazid y pirazinamida en la forma de un comprimido monocapa en el
30 que el isoniazid, la pirazinamida y el etambutol se granulan conjuntamente y la rifampicina está en forma de polvo. Sin embargo, esta solicitud no describe parámetros importantes tales como las cantidades de excipientes y el tamaño del comprimido resultante.

Como tal, permanece una necesidad de una composición antituberculosa en la forma de un comprimido monocapa que comprenda rifampicina, isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que responda a los criterios siguientes:

- 5 - el tamaño del comprimido es tan pequeño como sea posible con el fin de facilitar su ingestión por el paciente;
- la composición es estable con el tiempo;
- la biodisponibilidad de cada ingrediente activo es aceptable a la vista de los estándares de la OMS;
- 10 - el proceso de preparación es simple y rentable;
- la cantidad de impureza debida a la interacción indeseable entre rifampicina e isoniazid (aducto 3-formil-rifampicina-isoniazid) en el comprimido recubierto es menor de 1% después de 2 meses de envejecimiento a 40°C y 75% de humedad relativa.
- 15 El solicitante ha descubierto que el suministro de dicho comprimido puede ser posible granulando isoniazid, pirazinamida y etambutol conjuntamente y añadiendo rifampicina en su forma de polvo extragranularmente, reduciendo el tamaño de los gránulos y reduciendo la cantidad de excipientes usados en los gránulos así como en la matriz extragranular.

20 Invencción

Un primer objeto de la presente invención es un comprimido monocapa para uso en el tratamiento de la tuberculosis, comprendiendo dicho comprimido una mezcla de:

- 25 - gránulos que comprenden isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y al menos un aglutinante de granulación,
- rifampicina en forma de polvo,
- excipientes extragranulares,

en el que todos los gránulos tienen una partícula con un tamaño menor de 0,599 mm, preferiblemente menor de 0,5 mm, más preferiblemente menor de 0,422 mm.

- 30 Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de un comprimido según la presente invención, comprendiendo dicho proceso una etapa de a) granulación húmeda de isoniazid, pirazinamida y etambutol con una disolución acuosa de un aglutinante de granulación para obtener gránulos.

La composición según la presente invención está en la forma de un comprimido monocapa adecuado para administración oral para el tratamiento de la tuberculosis.

Según una realización específica, el comprimido presenta una masa que es menor de 1.100 mg, preferiblemente de 850 a 1.075 mg y más preferiblemente de 1.000 a 1.055 mg.

El comprimido monocapa comprende cuatro agentes activos, concretamente rifampicina, isoniazid, pirazinamida y etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En una realización particular, la rifampicina que se introduce en la composición según la presente invención presenta una densidad de entre 0,3 y 1, preferiblemente entre 0,4 y 0,8 y más preferiblemente 0,5.

En una realización específica, el etambutol se introduce en la composición en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, tal como hidrocloreto de etambutol o hidrobromuro de etambutol, preferiblemente hidrocloreto de etambutol.

En todo lo que sigue, el término etambutol puede significar etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Preferiblemente, el comprimido comprende 75 mg de isoniazid, 400 mg de pirazinamida, 275 mg de hidrocloreto de etambutol y 150 mg de rifampicina.

La composición según la presente invención comprende gránulos que están dispersos en una matriz extragranular. Los gránulos comprenden tres agentes activos, concretamente isoniazid, pirazinamida y etambutol así como un aglutinante de granulación.

Todos los gránulos de la composición según la presente invención presentan un tamaño de partícula que es menor de 0,599 mm, preferiblemente menor de 0,5 mm, más preferiblemente menor de 0,422 mm.

Según una realización específica, todos los gránulos presentan un tamaño de partícula que es mayor de 0,075 mm, preferiblemente mayor de 0,08 mm, más preferiblemente mayor de 0,085 mm.

Según la presente invención, un tamaño de partícula que es menor que un valor específico es el tamaño de tamiz a través del cual los gránulos pueden pasar y puede medirse según el método de ensayo descrito en la presente memoria.

Según la presente invención, un tamaño de partícula que es mayor que un valor específico es el tamaño de tamiz a través del cual los gránulos se retienen y puede medirse según el método de ensayo descrito en la presente memoria.

5 Según la presente invención, la expresión “todos los gránulos” pretende significar $95\% \pm 5\%$ p/p de gránulos en la composición.

El aglutinante de granulación se disuelve en agua antes de la mezcla con los tres activos en forma de polvo para formar los gránulos por granulación húmeda. El uso de un aglutinante permite la formación de gránulos resistentes que no se separarán una vez se secan debido a la formación de enlaces entre el aglutinante y los activos.

10 Los aglutinantes de granulación se seleccionan en el grupo que consiste en povidona (polivinilpirrolidona), polivinil alcohol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado. Según una realización preferida, el aglutinante de granulación es povidona. La composición según la presente invención puede comprender de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,5 a 1,5%, más preferiblemente de 0,9 a 1% p/p de

15 aglutinante de granulación.

A no ser que se mencione otra cosa, en el párrafo anterior y en los párrafos siguientes, los porcentajes se expresan en peso respecto al peso total del comprimido.

La matriz extragranular comprende el cuarto agente activo, concretamente

20 rifampicina, así como excipientes extragranulares. Los excipientes extragranulares comprenden al menos un agente disgregante. Los excipientes extragranulares adicionales pueden seleccionarse de un diluyente, un lubricante, un agente saporífero, un colorante, o mezclas de éstos. En una realización particular, los excipientes extragranulares comprenden un disgregante, un diluyente, un lubricante

25 y un antioxidante. Según una realización específica, la composición según la presente invención comprende de 10 a 17%, preferiblemente de 11 a 15%, incluso más preferiblemente de 12,8 a 13,3% p/p de excipientes extragranulares.

Los ejemplos de diluyentes adecuados son celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, fosfato de dicalcio. Preferiblemente, el diluyente es celulosa

30 microcristalina. Según una realización específica, la composición según la presente invención comprende de 6 a 12%, preferiblemente de 7 a 10%, incluso más preferiblemente de 8,1 a 8,6% p/p de diluyente.

Los ejemplos de disgregantes adecuados son croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa poco

sustituída, ácido algínico. Preferiblemente, el agente disgregante es croscarmelosa de sodio. Según una realización específica, la composición según la presente invención comprende de 2 a 6%, preferiblemente de 3 a 5%, incluso más preferiblemente de 3,6 a 3,9% p/p de disgregante.

- 5 El lubricante está en forma sólida y se selecciona de estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearato de cinc, behanato de glicerilo. Preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio. Según una realización específica, la composición según la presente invención comprende de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente
10 de 0,4 a 0,5% p/p de lubricante.

- El antioxidante está en forma sólida y se selecciona de ascorbato de sodio, 2,6-di-
terc-butil-4-hidroxitolueno (BHT), ácido cítrico, tocoferol, metabisulfito de sodio. Preferiblemente, el antioxidante es ascorbato de sodio. Según una realización
específica, la composición según la presente invención comprende de 0,1 a 2%,
15 preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,5 a 0,6% p/p de
antioxidante.

Según una realización, los excipientes extragranulares del comprimido comprenden:

- de 6 a 12%, preferiblemente de 7 a 10%, incluso más preferiblemente de 8,1 a
20 8,6% p/p de diluyente;
- de 2 a 6%, preferiblemente de 3 a 5%, incluso más preferiblemente de 3,6 a
3,9% p/p de disgregante;
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,4 a
0,5% p/p de lubricante; y
- 25 - de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,5 a
0,6% p/p de antioxidante.

Según otra realización, los excipientes extragranulares del comprimido comprenden:

- de 6 a 12%, preferiblemente de 7 a 10%, incluso más preferiblemente de 8,1 a
30 8,6% p/p de celulosa microcristalina;
- de 2 a 6%, preferiblemente de 3 a 5%, incluso más preferiblemente de 3,6 a
3,9% p/p de croscarmelosa de sodio;
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,4 a
0,5% p/p de estearato de magnesio; y

- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,5 a 0,6% p/p de ascorbato de sodio.

Según una realización, el comprimido comprende:

- 75 mg de isoniazid,
- 5 - 400 mg de pirazinamida,
- 275 mg de hidroclicloruro de etambutol
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,5 a 1,5%, más preferiblemente de 0,9 a 1% p/p de aglutinante de granulaci3n, en el que el isoniazid, la pirazinamida, el hidroclicloruro de etambutol y el aglutinante de granulaci3n est3n en la forma de
- 10 gr3nulos;
- 150 mg de rifampicina;
- de 6 a 12%, preferiblemente de 7 a 10%, incluso m3s preferiblemente de 8,1 a 8,6% p/p de diluyente;
- de 2 a 6%, preferiblemente de 3 a 5%, incluso m3s preferiblemente de 3,6 a
- 15 3,9% p/p de disgregante;
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso m3s preferiblemente de 0,4 a 0,5% p/p de lubricante; y
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso m3s preferiblemente de 0,5 a 0,6% p/p de antioxidante.
- 20 Seg3n otra realizaci3n, el comprimido comprende:
- 75 mg de isoniazid,
- 400 mg de pirazinamida,
- 275 mg de hidroclicloruro de etambutol
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,5 a 1,5%, m3s preferiblemente de 0,9 a 1%
- 25 p/p de povidona, en el que el isoniazid, la pirazinamida, el hidroclicloruro de etambutol y la povidona est3n en la forma de gr3nulos;
- 150 mg de rifampicina;
- de 6 a 12%, preferiblemente de 7 a 10%, incluso m3s preferiblemente de 8,1 a 8,6% p/p de celulosa microcristalina;
- 30 - de 2 a 6%, preferiblemente de 3 a 5%, incluso m3s preferiblemente de 3,6 a 3,9% p/p de croscarmelosa de sodio;
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso m3s preferiblemente de 0,4 a 0,5% p/p de estearato de magnesio; y
- de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso m3s preferiblemente de 0,5 a
- 35 0,6% p/p de ascorbato de sodio.

El diámetro del comprimido no recubierto puede ser entre 14,1 y 14,9 mm, preferiblemente entre 14,2 y 14,8 mm, más preferiblemente entre 14,3 y 14,7 mm.

El espesor máximo del comprimido no recubierto puede ser entre 6,2 y 7 mm, preferiblemente entre 6,3 y 6,9 mm, más preferiblemente entre 6,4 y 6,8 mm.

- 5 La friabilidad del comprimido no recubierto medida según el método de ensayo descrito en la presente memoria puede ser menor de 2,5%, preferiblemente menor de 2%, más preferiblemente menor de 1,6%.

- La dureza del comprimido no recubierto medida según el método de ensayo descrito en la presente memoria puede ser entre 20 y 100 N, más preferiblemente
10 entre 40 y 70 N, incluso más preferiblemente entre 50 y 60 N.

El tiempo de disgregación del comprimido no recubierto en agua a 37°C medido según el método de ensayo descrito en la presente memoria puede ser menor de 6 min, preferiblemente menor de 5 minutos 30, más preferiblemente menor de 5 minutos.

- 15 Según una realización preferida, el comprimido según la presente invención carece de tensioactivo. Los ejemplos de tensioactivos que se usan tradicionalmente en los comprimidos y que no están presentes en la composición de la invención son lauril sulfato de sodio, polisorbato 80, monooleato de sorbitán. De hecho, a diferencia de los que puede encontrarse en la técnica anterior, el Solicitante ha observado que
20 los tensioactivos son perjudiciales porque tienen un efecto adverso en la disolución y biodisponibilidad de la rifampicina.

- Según otra realización preferida, el comprimido de la presente invención carece de etanol. De hecho, a diferencia de los que puede encontrarse en la técnica anterior, el Solicitante ha encontrado que los comprimidos de la presente invención pueden
25 prepararse según un proceso que usa agua como el único disolvente, específicamente en la etapa de granulación húmeda y en la etapa de recubrimiento de película, sin observar problemas de degradación o secado.

- El comprimido según la presente invención puede comprender opcionalmente un recubrimiento de película que aumenta adicionalmente la estabilidad del comprimido con el tiempo y facilita la deglución del comprimido por el paciente. El
30 recubrimiento de película no confiere liberación controlada de los activos. El recubrimiento de película es un recubrimiento de película convencional, por ejemplo puede comprender talco, óxido de hierro amarillo, lecitina de soja, laca de aluminio FD&C Azul #2/carmín de índigo, polivinil alcohol, dióxido de titanio y carmín. Dichas

mezclas están disponibles comercialmente en COLORCON, por ejemplo con la referencia Opadry® II morado.

Según una realización preferida, la masa del comprimido recubierto con película es menor de 1.150 mg, preferiblemente menor de 1.125 mg, y más preferiblemente menor de 1.100 mg.

El diámetro del comprimido recubierto puede ser entre 14,2 y 15 mm, preferiblemente entre 14,3 y 14,9 mm, más preferiblemente entre 14,4 y 14,8 mm.

El espesor máximo del comprimido recubierto puede ser entre 6,4 y 7,2 mm, preferiblemente entre 6,5 y 7,1 mm, más preferiblemente entre 6,6 y 7 mm.

La dureza del comprimido recubierto medida según el método de ensayo descrito en la presente memoria puede ser entre 100 y 150 N, más preferiblemente entre 110 y 140 N, incluso más preferiblemente entre 125 y 130 N.

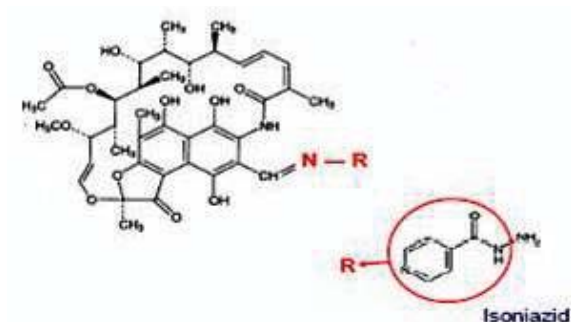
El tiempo de disgregación del comprimido recubierto en agua a 37°C medido según el método de ensayo descrito en la presente memoria puede ser menor de 7 min, preferiblemente menor de 6 minutos 30, más preferiblemente menor de 6 minutos.

El tiempo de disolución del comprimido recubierto que corresponde al tiempo que se tarda en disolver el 100% de los cuatro activos, concretamente rifampicina, isoniazid, pirazinamida y etambutol en un medio acuoso medido según el método de ensayo descrito en la presente memoria puede ser menor de 45 minutos, preferiblemente menor de 40 minutos, más preferiblemente menor de 35 minutos.

El comprimido recubierto es estable. Por estable, se quiere decir que la cantidad de cada ingrediente activo y cada impureza en el comprimido es sustancialmente idéntica después de que el comprimido se haya preparado y después de que el comprimido se haya envejecido durante 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa. Por sustancialmente idéntica, se quiere decir que la variación en la cantidad es menor de 2%, preferiblemente menor de 1% en peso

Además, el comprimido recubierto comprende menos de 5%, preferiblemente menos de 4%, más preferiblemente menos de 3,5% en peso de impurezas totales respecto al peso del comprimido recubierto después de que se haya envejecido durante 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa. Más específicamente, el comprimido comprende menos de 1%, preferiblemente menos de 0,9%, más preferiblemente menos de 0,81% en peso de aducto 3-formil-rifampicina-isoniazid que responde a la fórmula general (I) respecto al peso del comprimido recubierto

después de que se haya envejecido durante 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.



- 5 Los comprimidos pueden envasarse en cualquier envase adecuado, por ejemplo en un envase blíster de doble aluminio, con el fin de obtener condiciones óptimas de estabilidad evitando la exposición del fármaco a la luz directa del sol.

Los comprimidos según la presente invención pueden obtenerse por un proceso que comprende la etapa de a) granulación en húmedo de isoniazid, pirazinamida y etambutol con una disolución acuosa de un aglutinante de granulación para obtener gránulos.

El proceso según la presente invención puede comprender además las etapas siguientes:

- b) moler los gránulos húmedos;
- 15 c) secar los gránulos;
- d) reducir el tamaño de partícula de los gránulos secos hasta menos de 0,599 mm, preferiblemente menos de 0,5 mm, más preferiblemente menos de 0,422 mm;
- e) mezclar los gránulos de la etapa d) con rifampicina y excipientes extragranulares;
- f) comprimir la mezcla de la etapa e) para obtener comprimidos
- 20 g) opcionalmente, recubrir con película los comprimidos.

Las condiciones de operación del proceso pueden realizarse a una temperatura de 21 a 25°C y a una humedad relativa que es menor de 60%.

Según una realización, los activos que se granulan en húmedo en la etapa a) se tamizan previamente, por ejemplo a través de tamices de 0,599 mm, y después se mezclan en seco con el fin de obtener una mezcla homogénea. Por ejemplo, los

25 activos tamizados pueden mezclarse en seco durante un periodo de tiempo entre 10 y 30 minutos, preferiblemente 20 minutos.

La etapa de granulación húmeda se realiza poniendo en contacto el isoniazid, la pirazinamida y el etambutol en forma de polvo con una disolución acuosa de un

aglutinante de granulaci3n y mezclando. Seg3n una realizaci3n espec3fica, la cantidad de disoluci3n acuosa de aglutinante representa 8%, preferiblemente 8,5% en peso basado en el peso total de los constituyentes secos del gr3nulo, concretamente isoniazid, pirazinamida y etambutol.

- 5 Los gr3nulos h3medos se muelen entonces con el fin de reducir su tama1o y para distribuir uniformemente el agua a trav3s de la masa h3meda total, por ejemplo pas3ndolos a trav3s de tamices. Preferiblemente, los tamices usados en la etapa de molienda son tamices de 4,0 mm.

- Los gr3nulos se secan entonces con el fin de eliminar el agua en exceso. Los
10 gr3nulos pueden secarse en un secador adecuado, tal como un secador de lecho fluido. La temperatura de entrada del secador puede ser entre 40 y 80°C, preferiblemente entre 50 y 70°C. Seg3n una realizaci3n preferida, los gr3nulos se secan hasta que se consigue una p3rdida por secado (LOD) de menos de 2%, preferiblemente menos de 1%, m3s preferiblemente menos de 0,5% p/p, medida
15 seg3n el m3todo de ensayo descrito en la presente memoria. El valor bajo de LOD se obtiene ventajosamente gracias a la baja cantidad de agua que se usa para preparar los gr3nulos.

- Una vez los gr3nulos est3n secos, se someten a una reducci3n de tama1o con el fin de alcanzar un tama1o de part3cula que es menor de 0,599 mm, preferiblemente
20 menor de 0,5 mm, m3s preferiblemente menor de 0,422 mm. Por ejemplo, los gr3nulos pueden tamizarse a trav3s de un tamiz de 0,599 mm, preferiblemente 0,5 mm, m3s preferiblemente 0,422 mm. Con el fin de evitar la p3rdida de demasiados gr3nulos, los gr3nulos que se retienen en el tamiz pueden molerse, por ejemplo a trav3s de un tamiz de 1 mm y pasarse a trav3s de tamices de 0,599 mm,
25 preferiblemente 0,5 mm, m3s preferiblemente 0,422 mm.

- Los gr3nulos resultantes se mezclan con los ingredientes de la matriz extragranular, concretamente rifampicina y los excipientes extragranulares. Seg3n una realizaci3n espec3fica, cuando los excipientes extragranulares comprenden un disgregante, un diluyente, un lubricante y un antioxidante, los gr3nulos se mezclan en primer lugar
30 con rifampicina, el diluyente, el disgregante y el antioxidante y el lubricante se a1ade posteriormente. La rifampicina, el diluyente, el disgregante y el antioxidante pueden tamizarse, por ejemplo a trav3s de tamices de 0,599 mm, antes de su adici3n a los gr3nulos. La mezcla que comprende los gr3nulos, rifampicina, el diluyente, el disgregante y el antioxidante puede mezclarse durante un periodo de
35 tiempo de entre 10 a 30 min, preferiblemente 20 minutos. Una vez la mezcla es

homogénea, puede añadirse el lubricante. El lubricante puede tamizarse, por ejemplo a través de tamices de 0,251 mm, antes de su adición a la mezcla de gránulos, rifampicina, el diluyente, el disgregante y el antioxidante. La mezcla resultante se mezcla durante un periodo de tiempo de entre 1 a 10 min, preferiblemente 5 minutos.

La mezcla se comprime en comprimidos, por ejemplo con una prensa de formación de comprimidos. Según una realización específica, la mezcla se comprime usando troqueles estándar de borde biselado redondos cóncavos (SCBE) que son planos en ambos lados. Los comprimidos que se obtienen después de la compresión presentan así una forma redonda biconvexa con borde biselado.

Según otra realización, el comprimido comprimido puede recubrirse con película. La etapa de recubrimiento con película puede realizarse en cualquier equipo de recubrimiento adecuado tal como un auto-recubridor recubriendo el comprimido con una dispersión acuosa de un agente recubridor. Preferiblemente, el recubrimiento se realiza a una temperatura de 30 a 60°C, preferiblemente 40 a 50°C. La etapa de recubrimiento se realiza hasta que se consigue una ganancia de peso de 4%, preferiblemente 3,9%, incluso más preferiblemente 3,81%.

Según una realización preferida, el proceso según la invención comprende las etapas siguientes:

- a) tamizar isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y mezclar en seco la mezcla;
- b) disolver un aglutinante de granulación en agua para obtener una disolución de granulación;
- c) granular en húmedo la mezcla de la etapa a) humedeciendo con la disolución de granulación de la etapa b) para obtener gránulos;
- d) moler en húmedo los gránulos;
- e) secar los gránulos;
- f) tamizar los gránulos a través de un tamiz de 0,599 mm, preferiblemente 0,5 mm, incluso más preferiblemente 0,422 mm;
- g) tamizar rifampicina, el diluyente, el disgregante y el antioxidante;
- h) mezclar los gránulos de la etapa f) con la mezcla de la etapa g);
- i) tamizar el lubricante y añadirlo a la mezcla de la etapa h);
- j) mezclar la mezcla;
- k) comprimir la mezcla para obtener comprimidos;
- l) recubrir con película los comprimidos.

La presente invención se describirá con más detalle en los ejemplos siguientes que se proporcionan sólo para propósitos ilustrativos.

Métodos de ensayo

Tamaño de partícula

- 5 El tamaño de partícula puede medirse usando un agitador de tamices vibratorio que comprende diferentes tamaños de tamiz organizados uno encima del otro en orden descendente. Se añade una determinada cantidad de gránulos en el tamiz superior y el aparato vibra durante una duración fija. Los gránulos se distribuirán entre los tamices tomando como base su tamaño y el porcentaje de gránulos retenidos en
- 10 cada tamiz puede calcularse pesando el tamiz que contiene los gránulos retenidos.

Friabilidad

- La friabilidad puede medirse en un equipo estándar conocido como un Friabilador. Se pesan 20 comprimidos ó 6 gramos de comprimido y se cargan en el aparato. El aparato se rota durante 100 revoluciones a 25 rpm. Los comprimidos se descargan
- 15 del aparato, se desempolvan y se pesan. El porcentaje de friabilidad puede determinarse por la fórmula:

(Peso antes de las rotaciones – Peso de los comprimidos después de las rotaciones)/Peso inicial X 100.

Dureza

- 20 La dureza puede medirse en un equipo estándar conocido como un Medidor de Dureza. El comprimido se pone entre dos brazos, siendo un brazo estático y el otro brazo empujando el comprimido contra el brazo estático para machacar el comprimido. La presión aplicada para machacar el comprimido es indicada por el aparato. El valor se indica en Newtons o Kilopascales.

25 Tiempo de disgregación

- El tiempo de disgregación puede medirse en un equipo estándar que comprende 6 tubos equipados con un tamiz de 2 mm en la parte inferior de cada tubo y rellenos con 900 mL de agua que tiene un pH de entre 6 y 7 y una temperatura de 37°C. Se pone un comprimido en cada tubo y los tamices se suben y bajan a una frecuencia
- 30 de 30 inmersiones por minuto hasta que la masa completa de los comprimidos se disgrega y pasa a través del tamiz de 2 mm.

La pérdida por secado puede medirse en un analizador de humedad halógeno. Se cargan 2g de los gránulos en el aparato que se mantiene a 80°C. La pérdida por secado se determina y se muestra por el analizador.

Tiempo de disolución

- 5 El tiempo de disolución de los activos puede medirse introduciendo un comprimido (peso 1.090 mg) en 900 mL de agua a 37°C tamponada a pH 6,8 con un tampón fosfato en el que el medio se mezcla con una paleta a 100 rpm. El tampón fosfato se prepara disolviendo 7 g de fosfato de sodio dibásico anhidro en 5 L de agua, y ajustando con ácido fosfórico hasta un pH de 6,8. El porcentaje de los activos
- 10 disueltos a un tiempo dado puede medirse por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición según la invención

- La Tabla 1 siguiente muestra la cantidad (en mg) de cada ingrediente en el
- 15 comprimido según la presente invención.

Ingredientes	Cantidad (mg por comprimido)
Intra-granular	
Isoniazid	75,00
Pirazinamida	400,00
Hidrocloruro de Etambutol	275,00
Disolución Aglutinante	
Polivinil Pirrolidona	10,00
Agua Purificada *	c.s.
Extra-granular	
Rifampicina	150,00
Celulosa Microcristalina	89,30
Ascorbato de Sodio	5,70
Croscarmelosa de Sodio	40,00
Estearato de Magnesio	5,00
Peso total del núcleo de los comprimidos	1.050,00
Recubrimiento de Película	
Opadry II Morado 85G20180	40,00
Agua Purificada *	c.s.
Peso Total de los comprimidos recubiertos	1.090,00

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

Tabla 1

Procedimiento:

A. Preparación de la Mezcla para los Comprimidos

Etapa 1: Tamizar Isoniazid, Pirazinamida y Etambutol HCl a través de un tamiz de 0,599 mm.

- 5 Etapa 2: Transferir los materiales de la Etapa 1, en el Granulador Mezclador y mezclar en seco durante 20 minutos con el propulsor a baja velocidad y cortador a baja velocidad

Etapa 3: Disolver polivinilpirrolidona en agua purificada con agitación continua.

- 10 Etapa 4: Granular el material de la Etapa 2 usando la disolución de la Etapa 3 hasta que se obtenga un punto final de granulación adecuado.

Etapa 5: Moler en húmedo los gránulos a través de un tamiz de 4,0 mm y transferir los gránulos al Secador de Lecho Fluido, y secar los gránulos húmedos a una temperatura de entrada de $60^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ hasta que se consiga una LOD a 80°C por debajo de 1,0% p/p.

- 15 Etapa 6: Tamizar los gránulos secos a través de un tamiz de 0,422 mm, moler los gránulos retenidos a través de un tamiz de 1,0 mm y pasar a través de un tamiz de 0,422 mm para obtener gránulos en los que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que es menor de 0,422 mm. Registrar el rendimiento de los gránulos y compensar los materiales extra-granulares según el rendimiento.
- 20

Etapa 7: Tamizar Rifampicina, Ascorbato de Sodio, Croscarmelosa de Sodio, y Celulosa Microcristalina a través de un tamiz de 0,599 mm.

Etapa 8: Mezclar la Etapa 6 y la Etapa 7 usando un Mezclador con Recipiente durante 20 min a $18 \text{ rpm} \pm 1 \text{ rpm}$.

- 25 Etapa 9: Tamizar Estearato de Magnesio a través de un tamiz de 0,251 mm y añadir a los materiales de la Etapa 8 presentes en el mezclador con recipiente y lubricar la mezcla durante 5 min a $18 \text{ rpm} \pm 1 \text{ rpm}$.

B. Compresión de los comprimidos

- 30 Etapa 10: Comprimir la mezcla lubricada de la etapa 9 usando una prensa de comprimidos Cadmach® Legacy con los parámetros siguientes: estación 45, única etapa, B-tooling (diámetro de 14,5 mm, redondo, SCBE, plano en ambos lados).

C. Recubrimiento de película del núcleo de los comprimidos

Etapa 11: Dispersar Opadry® II Morado 85G20180 en agua purificada con agitación continua durante 45 minutos.

5 Etapa 12: Cargar los comprimidos en Auto recubridor y calentar los comprimidos a rpm de bandeja adecuada manteniendo una temperatura de entrada y escape suficiente para conseguir la temperatura de lecho de 40 a 50°C.

10 Etapa 13: Recubrir los comprimidos de la etapa 2 usando la dispersión de la etapa 1 a rpm de bandeja adecuada, distancia de pistola a lecho adecuada, temperatura de entrada y escape suficiente y velocidad de pulverización adecuada manteniendo la temperatura de lecho de comprimido de 40 a 50°C

Etapa 14: Continuar el recubrimiento hasta que se consiga una ganancia de peso de 3,81%.

Distribución del tamaño de partícula de los gránulos:

15 Los tamaños de partícula listados en la Tabla 2 se obtienen según los métodos de ensayo descritos en la presente memoria.

Tamaño de Apertura	% de gránulos retenidos	% Acumulativo de gránulos retenidos
710 µ	0,40	0,40
500 µ	4,37	4,77
355 µ	10,74	15,51
250 µ	11,93	27,44
180 µ	14,31	41,75
150 µ	9,54	51,29
125 µ	12,13	63,42
90 µ	17,50	80,91
Por debajo de 90 µ	19,09	100,00

Tabla 2

Parámetros físicos:

20 Los parámetros listados en la Tabla 3 se obtienen para los comprimidos no recubiertos y recubiertos según los métodos de ensayo descritos en la presente memoria.

Diámetro del comprimido no recubierto	14,5 mm ± 0,2 mm
---------------------------------------	------------------

Diámetro del comprimido recubierto	14,6 mm $\pm$ 0,2 mm
Peso medio del comprimido no recubierto	1.050 mg $\pm$ 3%
Peso medio del comprimido recubierto	1.090 mg $\pm$ 3%
Dureza del comprimido no recubierto	50 – 60 N
Dureza del comprimido recubierto	125 – 130 N
Friabilidad del comprimido no recubierto	0,15% p/p
Espesor del comprimido no recubierto	6,6 mm $\pm$ 0,2 mm
Espesor del comprimido recubierto	6,8 mm $\pm$ 0,2 mm
Tiempo de Disgregación de comprimido no recubierto	4 min 30 seg a 5 min
Tiempo de Disgregación de comprimido recubierto	5 min 30 seg a 6 min

Tabla 3

Estabilidad:

La Tabla 4 muestra el porcentaje de ingrediente activo que se mide eficazmente respecto a la cantidad diana de ingredientes activos que están presentes en los comprimidos recubiertos inmediatamente después de que los comprimidos se preparan así como después de envejecer los comprimidos durante 1 mes y 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

		Límites (%)	Inicial (%)	Envejecimiento a 40°C y 75% de humedad relativa (%)	
				1 mes	2 meses
Ingredientes activos	Rifampicina	90-105	101,3	101,4	102,0
	Isoniazid	90-105	100,0	97,8	98,20
	Pirazinamida	90-105	101,3	101,2	100,5
	Etambutol HCl	90-105	100,6	100,3	101,4

Tabla 4

La Tabla 5 muestra el porcentaje en peso de impurezas tomando como base el peso del comprimido recubierto que están presentes en los comprimidos recubiertos inmediatamente después de que los comprimidos se preparan así como después de envejecer los comprimidos durante 1 mes y 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

		Límites (%)	Inicial (%)	Envejecimiento a 40°C y 75% de humedad relativa (%)	
				1 mes	2 meses
Impurezas relacionadas	Rifampicina quinona	< 1,5	0,784	0,962	0,967
	Rifampicina N-óxido	< 0,5	0,393	0,457	0,477
	3-Formil Rifampicina	< 0,5	0,068	0,060	0,082
	Aducto 3-Formil-Rifampicina-Isoniazid	< 4,0	0,615	0,631	0,802
	25 Desacetil-Rifampicina	< 0,5	0,117	0,148	0,149
Otras impurezas relacionadas	Única especificada (tiempo de retención 0,35)	< 0,5	0,294	0,323	0,322
	Única especificada (tiempo de retención 0,80)	< 0,5	0,206	0,235	0,238
	Única no identificada	< 0,2	0,126	0,146	0,145
Impurezas Totales		< 8,0	2,803	3,291	3,506

Tabla 5

Como tal, el comprimido obtenido según la invención es estable en el tiempo y el nivel total de impurezas es mucho menor que el estándar requerido. Específicamente, el porcentaje de aducto 3-formil-Rifampicina-Isoniazid en el comprimido es muy bajo lo que confirma que difícilmente hay alguna interacción adversa entre rifampicina e isoniazid.

La Tabla 6 muestra la pérdida por secado y el tiempo de disolución de los comprimidos recubiertos inmediatamente después de que los comprimidos se preparan así como después de envejecer los comprimidos durante 1 mes y 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa .

	Límites (%)	Inicial (%)	Envejecimiento a 40°C y 75% de humedad relativa (%)	
			1 mes	2 meses

Pérdida por secado		< 3,0%	1,12	0,87	0,81
% de activos disueltos a 45 min después de empezar el ensayo de Tiempo de disolución pH 6,8 tampón fosfato 900 mL paleta 100 rpm	Rifampicina	> 75%	101	101	100
	Isoniazid	> 75%	98	98	100
	Pirazinamida	> 75%	102	102	102
	Etambutol HCl	> 75%	100	100	99

Tabla 6

La Tabla 7 proporciona el porcentaje acumulativo de cada activo liberado según el ensayo de Tiempo de disolución descrito en la presente memoria.

	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rifampicina	47	74	86	93	98	100	100
Isoniazid	86	99	100	100	100	100	100
Pirazinamida	90	101	102	102	102	102	102
Etambutol	84	99	99	99	99	99	99

Tabla 7

- 5 Como tal, el comprimido obtenido según la invención es estable en el tiempo y la pérdida por secado y el tiempo de disolución están en los estándares requeridos.

Ejemplo Comparativo - Reemplazo de disgregante

- Se preparó un comprimido no recubierto como se describe en el Ejemplo 1 excepto que los 40 mg de Croscarmelosa de Sodio se reemplazan con 40 mg de Crospovidona.
- 10

Los parámetros listados en la Tabla 8 se obtienen para el comprimido según los métodos de ensayo descritos en la presente memoria.

Dureza del comprimido	60 N
Friabilidad del comprimido	0,3% p/p
Tiempo de disgregación de comprimido	6 min a 7 min

Tabla 8

- Como tal, el reemplazo de croscarmelosa de sodio por crospovidona da lugar a una mayor friabilidad y tiempo de disolución del comprimido comparado con el comprimido según el Ejemplo 1.
- 15

Ejemplo Comparativo - Diferente tamaño de gránulo

Se preparó un comprimido no recubierto como se describe en el Ejemplo 1 excepto que en la etapa 6 del proceso de preparación, los gránulos se tamizan a través de un tamiz de 0,853 mm en lugar de un tamiz de 0,422 mm. Como tal, el tamaño de partícula de todos los gránulos comparativos resultantes es menor de 0,853 mm.

Los parámetros listados en la tabla 9 se obtienen para el comprimido según los métodos de ensayo descritos en la presente memoria:

Dureza del comprimido	50 N
Friabilidad del comprimido	fallida: los comprimidos se rompen después de 100 rotaciones
Tiempo de disgregación de comprimido	7 min

Tabla 9

Como tal, el cambio del tamaño de gránulo da lugar a una disminución de la dureza del comprimido y a un mayor tiempo de disolución del comprimido comparado con el comprimido según el Ejemplo 1. Además, el comprimido comparativo que se obtiene es demasiado friable para ser recubierto.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido monocapa para uso en el tratamiento de la tuberculosis que comprende una mezcla de:
 - gránulos que comprenden isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y al menos un aglutinante de granulación,
 - rifampicina en forma de polvo,
 - excipientes extragranulares,en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que es menor de 0,599 mm, preferiblemente menor de 0,5 mm, más preferiblemente menor de 0,422 mm.
2. Comprimido según la reivindicación 1, en el que presenta una masa que es menor de 1.100 mg, preferiblemente de 850 a 1.075 mg y más preferiblemente de 1.000 a 1.055 mg.
3. Comprimido según la reivindicación 1 ó 2, que comprende 75 mg de isoniazid, 400 mg de pirazinamida, 275 mg de hidroclicloruro de etambutol y 150 mg de rifampicina.
4. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aglutinante de granulación se selecciona entre povidona, polivinil alcohol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, preferiblemente povidona.
5. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,5 a 1,5%, más preferiblemente de 0,9 a 1% p/p de aglutinante de granulación.
6. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los excipientes extragranulares comprenden un disgregante seleccionado de croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa poco sustituida, ácido algínico, preferiblemente croscarmelosa de sodio.
7. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los excipientes extragranulares comprenden además un diluyente, un antioxidante, un lubricante, un agente saporífero, un colorante, o mezclas de éstos.

8. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende de 10 a 17%, preferiblemente de 11 a 15%, incluso más preferiblemente de 12,8 a 13,3% p/p de excipientes extragranulares.
- 5 9. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearato de cinc, behanato de glicerilo, preferiblemente estearato de magnesio.
- 10 10. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, caracterizado porque comprende de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,4 a 0,5% p/p de lubricante.
11. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, caracterizado porque el antioxidante se selecciona de ascorbato de sodio, 2,6-di-terc-butil-4-hidroxitolueno (BHT), ácido cítrico, tocoferol, metabisulfito de sodio, preferiblemente ascorbato de sodio.
- 15 12. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende de 0,1 a 2%, preferiblemente de 0,2 a 1%, incluso más preferiblemente de 0,5 a 0,6% p/p de antioxidante.
13. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el comprimido carece de tensioactivo.
- 20 14. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el comprimido comprende además un recubrimiento de película.
15. Comprimido según la reivindicación 14, en el que presenta una masa que es menor de 1.150 mg, preferiblemente menor de 1.125 mg, y más preferiblemente menor de 1.100 mg.
- 25 16. Comprimido según la reivindicación 14 ó 15, caracterizado porque el comprimido comprende menos de 5%, preferiblemente menos de 4%, más preferiblemente menos de 3,5% en peso de impurezas totales respecto al peso del comprimido recubierto después de que se haya envejecido durante 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.
- 30

17. Comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, caracterizado porque el comprimido comprende menos de 1%, preferiblemente menos de 0,9%, más preferiblemente menos de 0,81% en peso de aducto 3-formil-rifampicina-isoniazid que responde a la fórmula general (I) respecto al peso del comprimido recubierto después de que se haya envejecido durante 2 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

18. Proceso para la preparación de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque comprende una etapa de a) granulación húmeda de isoniazid, pirazinamida y etambutol con una disolución acuosa de un aglutinante de granulación para obtener gránulos.

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.FR2013/029, and entitled

ANTITUBERCULAR COMPOSITION COMPRISING RIFAMPICIN, ISONIAZID, ETHAMBUTOL AND PYRAZINAMIDE AND ITS PROCESS OF PREPARATION

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

Priority Application Filing Date: July 26, 2013

Priority Application No.: 3343/CHE/2013

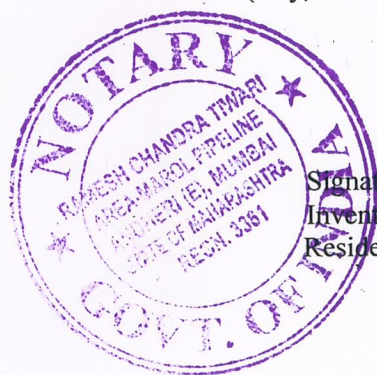
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title 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 30th day of Dec, 2014.
(City, State and Nation)

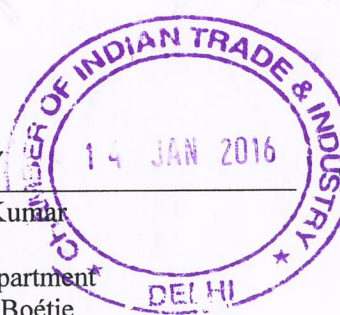


Signature: _____

Inventor's Name: _____

Residential Address: _____

AMITH Kumar
c/o Sanofi
Patent Department
54 rue La Boétie
75008 PARIS, FRANCE



Witnessed by: (Sonal Umbarakar, D)

1. D. Anasumbekar

(Sonal Umbarakar, Dealer)

2. [Signature]

ATTESTED

DINESH KR. SINGH

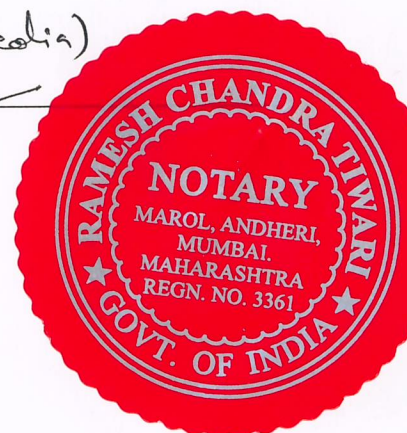
Exec. Secretary

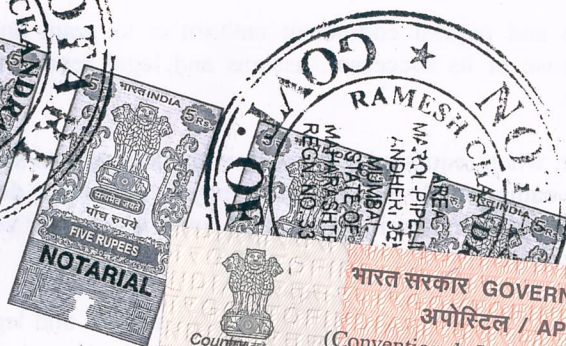
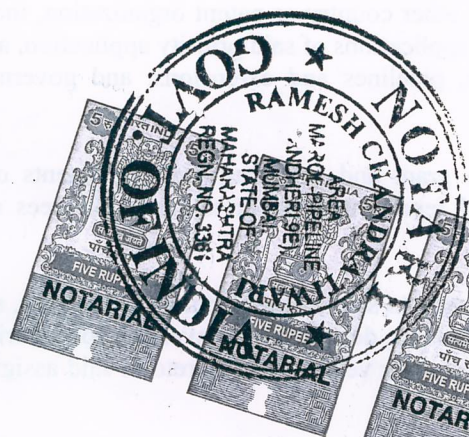
Chamber of Indian Trade & Industries

DELHI 059811

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. DLND0001693516

Signature
(पुष्पा रंजन)
(PUSHPA RANJAN)
अनुमान अधिकारी (सत्यापन)
Section Officer (Attestation)
सी.पी.डी. प्रभाग/C.P.V. Division
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली
Ministry of External Affairs
New Delhi

TRUE COPY
RAMESH CHANDRA TIWARI
ADVOCATE & NOTARY
GOVT OF INDIA

Signature: K. Biech

Inventor's Name: BINDU Madavan

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

Witnessed by: (Shakti Kumar)

(Sanofi India)

Signature: [Signature]

Inventor's Name: KUM Prasad

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

Witnessed by: (C Girish - Vemule)

(Shakti Kumar)

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

Witnessed by: (D. LAKSHMANAN)

ATTESTED

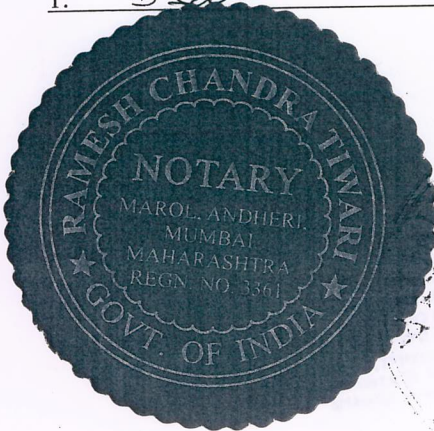
DINESH KR. SINGH

Exec. Secretary
Chamber of Indian Trade & Industries
DELHI

05 31

(Somasundar Rao. D)

2. D. Somasundar Rao.



ATTESTED BY ME

RAMESH CHANDRA TIWARI
ADVOCATE & NOTARY
GOVT. OF INDIARes. 129, A-Wing, Appli Ekta Hsg. Soc.
Nav Pada, Marol Naka, A. K. Road,
Andheri (E), Mumbai-400 059.



(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01) *A61P 31/06* (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/065763

(22) International Filing Date:

22 July 2014 (22.07.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

3343/CHE/2013 26 July 2013 (26.07.2013) IN

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

(72) Inventors: **AMITH, Kumar**; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **BINDU, Madavan**; 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).

(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: ANTITUBERCULAR COMPOSITION COMPRISING RIFAMPICIN, ISONIAZID, ETHAMBUTOL AND PYRAZINAMIDE AND ITS PROCESS OF PREPARATION.

(57) Abstract: The present invention relates to a monolayer tablet for use in the treatment of tuberculosis comprising a mixture of: - granules comprising isoniazid, pyrazinamide, ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one granulation binder, - rifampicine in powder form, - extragranular excipients, wherein all of the granules have a particle size that is less than 0.599 mm, preferably less than 0.5 mm, more preferably less than 0.422 mm, and to its process of preparation.



ANTITUBERCULAR COMPOSITION COMPRISING RIFAMPICIN, ISONIAZID,
ETHAMBUTOL AND PYRAZINAMIDE AND ITS PROCESS OF
PREPARATION

Introduction

- 5 The present invention relates to a stable anti-tuberculosis drug composition in the form of a monolayer tablet comprising four active agents, namely rifampicine, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Tuberculosis is an infectious disease that is caused by bacillus *Mycobacterium tuberculosis*. It typically affects the lungs but can affect other sites as well.

- 10 According to the WHO, approximately one-third of the world's population is infected with this disease. Developing countries in Asia and Africa account for the majority of the number of infections. In 2011, there were an estimated 8.7 million incident cases of tuberculosis worldwide.

- Emergence of drug resistant tuberculosis is a major public health concern because it
15 threatens the future success of tuberculosis control. Drug resistance in tuberculosis patients is mostly due to poor patient compliance with the treatment. When using single drug compositions, the patient is required to consume 6 to 8 tablets at a time on an empty stomach everyday. Failure to comply with the treatment in its entirety leads to the development of multi-drug resistant strains of tuberculosis.

- 20 In order to control the emergence of drug resistant tuberculosis, the WHO recommends the use of fixed dose combinations (FDC) in the form of tablets which comprise, in the same formulation, four different active agents, namely rifampicine, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in fixed proportions.

However, the preparation and use of such FDCs present the following drawbacks:

- 25 - the size of the tablet is very big and makes it difficult to swallow for the patients;
- the bioavailability of rifampicin can be unsatisfactory due to its poor solubility in water, to a change of its crystallographic form during tableting and to its incompatibility with the three other actives, especially with isoniazid.

One way to prevent undesirable interactions between the active agents is to physically separate the actives by introducing each incompatible active in a different layer or by granulating the incompatible actives separately.

US 2012/0027853 in the name of TAIWAN BIOTECH CO., LTD discloses a
5 process for the preparation of a composition comprising rifampicine, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in the form of a bilayer tablet wherein isoniazid and rifampicine are in separate layers.

WO 02/087547 in the name of LUPIN LABORATORIES LIMITED discloses a
10 process for the preparation of an antitubercular composition comprising rifampicin, ethambutol, isoniazid and pyrazinamide in the form of a monolayer tablet wherein the four actives are each granulated separately or wherein rifampicin and pyrazinamide are granulated separately and isoniazid and ethambutol are granulated together.

The compositions and processes disclosed in these applications are not satisfying
15 because they require complex preparation processes with many different steps which are time and energy consuming.

WO 02/11728 in the name of PANACEA BIOTECH LIMITED discloses an
antitubercular composition comprising rifampicin, ethambutol, isoniazid and pyrazinamide in the form of an effervescent monolayer tablet wherein isoniazid,
20 pyrazinamide and ethambutol are in powder form whereas rifampicine is in the form of an enteric-coated granule. However, the presence of an enteric coating adds extra costs and the bioavailability of the enteric-coated active differs from the bioavailability of the release of the active in the stomach.

WO 2012/013756 in the name of LABORATOIRES PHARMA discloses a process
25 for the preparation of an antitubercular composition comprising rifampicin, ethambutol, isoniazid and pyrazinamide in the form of a monolayer tablet wherein isoniazid, pyrazinamide and ethambutol are granulated together and rifampicine is in powder form. However, this application fails to disclose important parameters such as the quantities of excipients and the size of the resulting tablet.

As such, there remains a need for an antitubercular composition in the form of a monolayer tablet comprising rifampicine, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that responds to the following criteria:

- the size of the tablet is as small as possible in order to facilitate its ingestion by the patient;
- the composition is stable overtime;
- the bioavailability of each active ingredient is acceptable in view of WHO standards;
- the process of preparation is simple and cost-effective;
- the quantity of impurity due to the undesirable interaction between rifampicin and isoniazid (3-formyl-rifampicin-isoniazid adduct) in the coated tablet is less than 1% after 2 months of aging at 40°C and 75% of relative humidity.

Applicant has discovered that the provision of such a tablet can be rendered possible by granulating isoniazid, pyrazinamide and ethambutol together and by adding rifampicine in its powder form extragranularly, by reducing the size of the granules and by reducing the amount of excipients used in the granules as well as in the extragranular matrix.

Invention

A first object of the present invention is a monolayer tablet for use in the treatment of tuberculosis said tablet comprising a mixture of:

- granules comprising isoniazid, pyrazinamide, ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one granulation binder,
- rifampicine in powder form,
- extragranular excipients,

wherein all of the granules have a particle that is size less than 0.599 mm, preferably less than 0.5 mm, more preferably less than 0.422 mm.

Another object of the present invention is a process for the preparation of a tablet according to the present invention, said process comprising a step of a) wet-granulating isoniazid, pyrazinamide and ethambutol with an aqueous solution of a granulation binder to obtain granules.

The composition according to the present invention is in the form of a monolayer tablet suitable for oral administration for the treatment of tuberculosis.

According to a specific embodiment, the tablet exhibits a mass that is less than 1 100 mg, preferably from 850 to 1 075 mg and more preferably from 1 000 to 1 055 mg.

- 5 The monolayer tablet comprises four active agents, namely rifampicine, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a particular embodiment, the rifampicine that is introduced in the composition according to the present invention exhibits a density of between 0.3 and 1, preferably between 0.4 and 0.8 and more preferably 0.5.

- 10 In a specific embodiment, ethambutol is introduced in the composition in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as ethambutol hydrochloride or ethambutol hydrobromide, preferably ethambutol hydrochloride. In all that follows, the term ethambutol can mean ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 Preferably, the tablet comprises 75 mg of isoniazid, 400 mg of pyrazinamide, 275 mg of ethambutol hydrochloride and 150 mg of rifampicine.

The composition according to the present invention comprises granules that are dispersed in an extragranular matrix. The granules comprise three active agents, namely isoniazid, pyrazinamide and ethambutol as well as a granulation binder.

- 20 All of the granules of the composition according to the present invention exhibit a particle size that is less than 0.599 mm, preferably less than 0.5 mm, more preferably less than 0.422 mm.

- According to a specific embodiment, all of the granules exhibit a particles size that is more than 0.075 mm, preferably more than 0.08 mm, more preferably more than
25 0.085 mm.

According to the present invention a particle size that is less than a specific value is the sieve size through which the granules can pass and may be measured according to the test method described herein.

According to the present invention a particle size that is more than a specific value is the sieve size through which the granules are retained and may be measured according to the test method described herein.

According to the present invention, the expression “all of the granules” intends to mean 95% $\pm$ 5% w/w of granules in the composition.

The granulation binder is dissolved in water prior to mixing with the three actives in powder form to form granules by wet-granulation. The use of a binder allows the formation of resistant granules that will not fall apart once they are dried due to the formation of bonds between the binder and the actives. Granulation binders are selected in the group consisting of povidone (polyvinylpyrrolidone), polyvinyl alcohol, maize starch, pregelatinized starch. According to a preferred embodiment, the granulation binder is povidone. The composition according to the present invention may comprise from 0.1 to 2%, preferably from 0.5 to 1.5%, more preferably from 0.9 to 1% w/w of granulation binder.

Unless mentioned otherwise, in the preceding paragraph and in the following paragraphs, the percentages are expressed in weight with respect to the total weight of the tablet.

The extragranular matrix comprises the fourth active agent, namely rifampicine, as well as extragranular excipients. The extragranular excipients comprise at least a disintegrant agent. Further extragranular excipients can be selected from a diluent, a lubricant, a flavouring agent, a colorant, or mixtures thereof. In a particular embodiment, the extragranular excipients comprise a disintegrant, a diluent, a lubricant and an antioxidant. According to a specific embodiment, the composition according to the present invention comprises from 10 to 17%, preferably from 11 to 15%, even more preferably from 12.8 to 13.3% w/w of extragranular excipients.

Examples of suitable diluents are microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, dicalcium phosphate. Preferably, the diluent is microcrystalline cellulose. According to a specific embodiment, the composition according to the present invention comprises from 6 to 12%, preferably from 7 to 10 %, even more preferably from 8.1 to 8.6 % w/w of diluent.

Examples of suitable disintegrants are croscarmellose sodium, crospovidone, pregelatinized starch, maize starch, low substituted hydroxypropyl cellulose, alginic acid. Preferably, the disintegrant agent is croscarmellose sodium. According to a specific embodiment, the composition according to the present invention comprises
5 from 2 to 6%, preferably from 3 to 5 %, even more preferably from 3.6 to 3.9% w/w of disintegrant.

The lubricant is in solid form and is selected from magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, calcium stearate, stearic acid, zinc stearate, glyceryl behenate. Preferably, the lubricant is magnesium stearate. According to a specific embodiment,
10 the composition according to the present invention comprises from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.4 to 0.5% w/w of lubricant.

The antioxidant is in solid form and is selected from sodium ascorbate, 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene (BHT), citric acid, tocopherol, sodium metabisulfite. Preferably, the antioxidant is sodium ascorbate. According to a specific embodiment,
15 the composition according to the present invention comprises from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.5 to 0.6% w/w of antioxidant.

According to an embodiment, the extragranular excipients of the tablet comprise:

- from 6 to 12%, preferably from 7 to 10 %, even more preferably from 8.1 to
20 8.6 % w/w of diluent;
- from 2 to 6%, preferably from 3 to 5 %, even more preferably from 3.6 to 3.9% w/w of disintegrant;
- from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.4 to 0.5% w/w of lubricant; and
- 25 - from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.5 to 0.6% w/w of antioxidant.

According to another embodiment, the extragranular excipients of the tablet comprise:

- from 6 to 12%, preferably from 7 to 10 %, even more preferably from 8.1 to
30 8.6 % w/w of microcrystalline cellulose;
- from 2 to 6%, preferably from 3 to 5 %, even more preferably from 3.6 to 3.9% w/w of croscarmellose sodium;

- from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.4 to 0.5% w/w of magnesium stearate; and
 - from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.5 to 0.6% w/w of sodium ascorbate.
- 5 According to an embodiment, the tablet comprises:
- 75 mg of isoniazid,
 - 400 mg of pyrazinamide,
 - 275 mg of ethambutol hydrochloride
 - from 0.1 to 2%, preferably from 0.5 to 1.5%, more preferably from 0.9 to 1% w/w of granulation binder, wherein isoniazid, pyrazinamide, ethambutol hydrochloride and the granulation binder are in the form of granules;
 - 150 mg of rifampicin;
 - from 6 to 12%, preferably from 7 to 10 %, even more preferably from 8.1 to 8.6 % w/w of diluent;
 - from 2 to 6%, preferably from 3 to 5 %, even more preferably from 3.6 to 3.9% w/w of disintegrant;
 - from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.4 to 0.5% w/w of lubricant; and
 - from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.5 to 0.6% w/w of antioxidant.

According to another embodiment, the tablet comprises:

- 75 mg of isoniazid,
- 400 mg of pyrazinamide,
- 275 mg of ethambutol hydrochloride
- from 0.1 to 2%, preferably from 0.5 to 1.5%, more preferably from 0.9 to 1% w/w of povidone, wherein isoniazid, pyrazinamide, ethambutol hydrochloride and povidone are in the form of granules;
- 150 mg of rifampicin;
- from 6 to 12%, preferably from 7 to 10 %, even more preferably from 8.1 to 8.6 % w/w of microcrystalline cellulose;
- from 2 to 6%, preferably from 3 to 5 %, even more preferably from 3.6 to 3.9% w/w of croscarmellose sodium;

- from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.4 to 0.5% w/w of magnesium stearate; and
- from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.5 to 0.6% w/w of sodium ascorbate.

- 5 The diameter of the uncoated tablet may be between 14.1 and 14.9 mm, preferably between 14.2 and 14.8 mm, more preferably between 14.3 and 14.7 mm.

The maximum thickness of the uncoated tablet may be between 6.2 and 7 mm, preferably between 6.3 and 6.9 mm, more preferably between 6.4 and 6.8 mm.

- 10 The friability of the uncoated tablet as measured according to the test method described herein may be less than 2.5%, preferably less than 2%, more preferably less than 1.6%.

The hardness of the uncoated tablet as measured according to the test method described herein may be between 20 and 100 N, more preferably between 40 and 70 N, even more preferably between 50 and 60 N.

- 15 The disintegration time of the uncoated tablet in water at 37°C as measured according to the test method described herein may be less than 6 min, preferably less than 5 minutes 30, more preferably less than 5 minutes.

- 20 According to a preferred embodiment, the tablet according to the present invention is free of surfactant. Examples of surfactants that are traditionally used in tablets and that are not present in the composition of the invention are sodium lauryl sulfate, polysorbate 80, sorbitane monooleate. Indeed, contrary to what can be found in the prior art, Applicant has observed that surfactants are detrimental because they have an adverse effect on the dissolution and bioavailability of rifampicin.

- 25 According to another preferred embodiment, the tablet of the present invention is free of ethanol. Indeed, contrary to what can be found in prior art, Applicant has found that the tablets of the present invention can be prepared according to a process that uses water as the only solvent, specifically in the wet granulation step and in the film coating step, without observing degradation or drying problems.

- 30 The tablet according to the present invention may optionally comprise a film coating that further enhances the stability of the tablet overtime and facilitates the swallowing of the tablet for the patient. The film coating does not confer controlled

release of the actives. The film coating is a conventional film coating, for example it may comprise talc, yellow iron oxide, soy lecithin, FD&C Blue #2/indigo carmine aluminium lake, polyvinyl alcohol, titanium dioxide and carmine. Such mixtures are commercially available from COLORCON, for example under the reference

5 Opadry® II purple.

According to a preferred embodiment, the mass of the film-coated tablet is less than 1 150 mg, preferably less than 1 125 mg, and more preferably less than 1 100 mg.

The diameter of the coated tablet may be between 14.2 and 15 mm, preferably between 14.3 and 14.9 mm, more preferably between 14.4 and 14.8 mm.

10 The maximum thickness of the coated tablet may be between 6.4 and 7.2 mm, preferably between 6.5 and 7.1 mm, more preferably between 6.6 and 7 mm.

The hardness of the coated tablet as measured according to the test method described herein may be between 100 and 150 N, more preferably between 110 and 140 N, even more preferably between 125 and 130 N.

15 The disintegration time of the coated tablet in water at 37°C as measured according to the test method described herein may be less than 7 min, preferably less than 6 minutes 30, more preferably less than 6 minutes.

The dissolution time of the coated tablet which corresponds to the time it takes to dissolve 100% of the four actives, namely rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and

20 ethambutol in an aqueous medium as measured according to the test method described herein may be less than 45 minutes, preferably less than 40 minutes, more preferably less than 35 minutes.

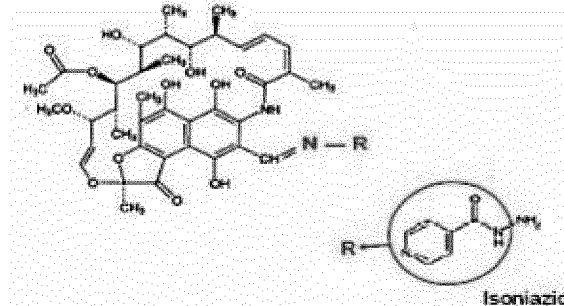
The coated tablet is stable. By stable, it is meant that the quantity of each active ingredient and each impurity in the tablet is substantially identical after the tablet has

25 been prepared and after the tablet has been aged for 2 months at 40°C and 75% of relative humidity. By substantially identical, it is meant that the variation in quantity is less than 2%, preferably less than 1%. by weight

Furthermore the coated tablet comprises less than 5%, preferably less than 4%, more preferably less than 3.5% by weight of total impurities relative to the weight of the

30 coated tablet after it has been aged for 2 months at 40°C and 75% of relative humidity. More specifically, the tablet comprises less than 1%, preferably less than

0.9%, more preferably less than 0.81% by weight of 3-formyl-rifampicine-isoniazid adduct responding to general formula (I) relative to the weight of the coated tablet after it has been aged for 2 months at 40°C and 75% of relative humidity.



(I)

The tablets may be packed in any suitable packaging, for example in a double aluminium blister packaging, in order to obtain optimal stability conditions by avoiding exposure of the drug to direct sunlight.

The tablets according to the present invention may be obtained by a process comprising a step of a) wet-granulating isoniazid, pyrazinamide and ethambutol with an aqueous solution of a granulation binder to obtain granules.

The process according to the present invention may further comprise the following steps:

- b) milling the wet granules;
- c) drying the granules;
- d) reducing the particle size of the dried granules to less than 0.599 mm, preferably less than 0.5 mm, more preferably less than 0.422 mm;
- e) mixing the granules of step d) with rifampicine and extragranular excipients;
- f) compressing the mixture of step e) to obtain tablets
- g) optionally film-coating the tablets.

The operating conditions of the process may be carried out at a temperature of from 21 to 25°C and at a relative humidity that is less than 60%.

According to an embodiment, the actives that are wet-granulated in step a) are previously sifted, for example through 0.599 mm sieves, and then dry-mixed in order to obtain a homogeneous mixture. For example, the sifted actives may be dry-mixed for a period of time between 10 and 30 minutes, preferably 20 minutes.

The wet-granulation step is carried out by contacting isoniazid, pyrazinamide and ethambutol in powder form with an aqueous solution of a granulation binder and by mixing. According to a specific embodiment, the quantity of aqueous solution of binder represents 8%, preferably 8.5% by weight based on the total weight of the dry constituents of the granule, namely isoniazid, pyrazinamide and ethambutol.

The wet granules are then milled in order to reduce their size and to uniformly distribute the water across the whole wet mass, for example by passing them through screens. Preferably, the screens used in the milling step are 4.0 mm screens.

The granules are then dried in order to remove the excess water. The granules may be dried in a suitable dryer, such as a fluid bed dryer. The inlet temperature of the dryer may be between 40 and 80°C, preferably between 50 and 70°C. According to a preferred embodiment, the granules are dried until a loss-on-drying (LOD) of less than 2%, preferably less than 1%, more preferably less than 0.5% w/w is achieved, as measured according to the test method described herein. The low value of LOD is advantageously obtained thanks to the low quantity of water that is used to prepare the granules.

Once the granules are dried, they are subjected to a size reduction in order to reach a particle size that is less than 0.599 mm, preferably less than 0.5 mm, more preferably less than 0.422 mm. For example, the granules can be sifted through a 0.599 mm, preferably 0.5 mm, more preferably 0.422 mm screen. In order to avoid losing too many granules, the granules that are retained by the screen can be milled, for example through a 1 mm screen and then passed through 0.599 mm, preferably 0.5 mm, more preferably 0.422 mm sieves.

The resulting granules are then mixed with the ingredients of the extragranular matrix, namely rifampicine and the extragranular excipients. According to a specific embodiment, where extragranular excipients comprise a disintegrant, a diluent, a lubricant and an antioxidant, the granules are first mixed with rifampicine, the diluent, the disintegrant and the antioxidant and the lubricant is added subsequently. Rifampicine, the diluent, the disintegrant and the antioxidant may be sifted, for example through 0.599 mm sieves, prior to their addition to the granules. The mixture comprising the granules, rifampicine, the diluent, the disintegrant and the antioxidant may be mixed for a time period of between 10 to 30 min, preferably 20

minutes. Once the mixture is homogeneous, the lubricant may be added. The lubricant may be sifted, for example through 0.251 mm sieves, prior to its addition to the mixture of granules, rifampicine, the diluent, the disintegrant and the antioxidant. The resulting mixture is blended for a time period of between 1 to 10 min, preferably 5 minutes.

The mixture is then compressed into tablets, for example with a tableting press. According to a specific embodiment, the mixture is compressed using round standard concave bevelled-edge (SCBE) punches that are plain on both sides. The tablets that are obtained after compression thus exhibit a round bevelled-edge biconvex shape.

According to another embodiment, the compressed tablet may then film-coated. The film-coating step can be carried out in any suitable coating equipment such as an auto-coater by coating the tablet with an aqueous dispersion of a coating agent. Preferably, the coating is carried out at a temperature of from 30 to 60°C, preferably 40 to 50°C. The coating step is carried out until a weight gain of 4%, preferably 3.9%, even more preferably 3.81% is achieved.

According to a preferred embodiment, the process according to the invention comprises the following steps:

- a) sifting isoniazid, pyrazinamide, ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and dry mixing the mixture;
- b) dissolving a granulation binder in water to obtain a granulation solution;
- c) wet granulating the mixture of step a) by wetting with the granulation solution of step b) to obtain granules;
- d) wet milling the granules;
- e) drying the granules;
- f) sifting the granules through 0.599 mm, preferably 0.5 mm, even more preferably 0.422 mm screen;
- g) sifting rifampicine, the diluent, the disintegrant and the antioxidant;
- h) mixing the granules of step f) with the mixture of step g);
- i) sifting the lubricant and adding to the mixture of step h);
- j) blending the mixture;
- k) compressing the mixture to obtain tablets;
- l) film-coating the tablets.

The present invention will be described with more details in the following examples which are provided for illustrative purposes only.

Test methods

Particle size

- 5 The particle size can be measured by using a vibratory sieve shaker comprising different sieve sizes arranged one above the other in descending order. A certain amount of granules is added on the top sieve and the apparatus vibrates for a fixed duration. The granules will be distributed amongst the sieves based on their size and the percentage of granules retained on each sieve can be calculated by weighing the
10 sieve containing the retained granules.

Friability

- The friability can be measured on a standard equipment known as a Friabilator. 20 tablets or 6 grams of tablet are weighed and loaded in the apparatus. The apparatus is rotated for 100 revolutions at 25 rpm. The tablets are unloaded from the apparatus,
15 de-dusted and weighed. The percentage of friability can be determined by the formula:

$$(\text{Weight before rotations} - \text{Weight of tablets after rotations}) / \text{Initial weight} \times 100$$

Hardness

- The hardness can be measured on a standard equipment known as a Hardness Tester.
20 The tablet is placed between two arms, one arm being static and the other arm pushing the tablet against the static arm to crush the tablet. The pressure applied to crush the tablet is reported by the apparatus. The value is reported in Newtons or Kilopascals.

Disintegration time

- 25 The disintegration time can be measured on a standard equipment comprising 6 tubes equipped with a 2 mm sieve at the bottom of each tube and filled with 900 mL of water having a pH of between 6 and 7 and a temperature of 37°C. A tablet is placed in each tube and the sieves are raised and lowered at a frequency of 30 dips per minute until the complete mass of the tablets disintegrates and passes through the 2
30 mm sieve.

The loss-on drying can be measured in a halogen moisture analyzer. 2g of the granules are loaded in the apparatus which is maintained at 80°C. The loss-on-drying is determined and displayed by the analyzer.

Dissolution time

- 5 The dissolution time of the actives can be measured by introducing one tablet (weight 1090 mg) in 900 mL of water at 37°C buffered to pH 6.8 with a phosphate buffer wherein the medium is mixed with a paddle at 100 rpm. The phosphate buffer is prepared by dissolving 7 g of anhydrous dibasic sodium phosphate in 5 L of water, and adjusting with phosphoric acid to a pH of 6.8. The percentage of the actives
10 dissolved at a given time can be measured by high performance liquid chromatography (HPLC).

Examples

Example 1 : Composition according to the invention

- Table 1 below shows the quantity (in mg) of each ingredient in the tablet according
15 to the present invention.

Ingredients	Quantity (mg per tablet)
Intra-granular	
Isoniazid	75.00
Pyrazinamide	400.00
Ethambutol Hydrochloride	275.00
Binder Solution	
Polyvinyl Pyrrolidone	10.00
Purified Water *	q.s.
Extra-granular	
Rifampicin	150.00
Microcrystalline Cellulose	89.30
Sodium Ascorbate	5.70
Croscarmellose Sodium	40.00
Magnesium Stearate	5.00
Total weight of Core tablets	1050.00
Film Coating	
Opadry II Purple 85G20180	40.00
Purified Water *	q.s.
Total weight of Coated tablets	1090.00

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

Table 1

Procedure:**A. Preparation of Blend for Tablets**

- Step 1: Sift Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol HCl through 0.599 mm sieve.
- 5 Step 2: Transfer the materials of Step 1, into Mixer Granulator and dry mix for 20 minutes with impeller slow speed and chopper slow speed
- Step 3: Dissolve polyvinylpyrrolidone in purified water with continuous stirring.
- Step 4: Granulate the Step 2 material using solution of Step 3 until suitable granulation end point is obtained.
- 10 Step 5: Wet mill the granules through 4.0 mm screen and transfer the granules into the Fluid Bed Dryer, and dry the wet granules at inlet temperature of $60^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ until LOD at 80°C of below 1.0% w/w is achieved.
- Step 6: Sift the dried granules through 0.422 mm screen, mill the retained granules through 1.0 mm screen and pass through 0.422 mm sieve to
15 obtain granules wherein all of the granules have a particle size that is less than 0.422 mm. Record the yield of the granules and compensate the extra-granular materials as per yield.
- Step 7: Sift Rifampicin, Sodium Ascorbate, Croscarmellose Sodium, and Microcrystalline Cellulose through 0.599 mm sieve.
- 20 Step 8: Blend Step 6 and Step 7 using Bin Blender for 20 min at $18 \text{ rpm} \pm 1 \text{ rpm}$.
- Step 9: Sift Magnesium Stearate through 0.251 mm sieve and add to Step 8 materials present in the bin blender and lubricate the blend for 5 min at $18 \text{ rpm} \pm 1 \text{ rpm}$.
- B. Compression of tablets**
- 25 Step 10: Compress the lubricated blend of step 9 using a Cadmach® Legacy tablet press with the following parameters: 45 station, single-stage, B-tooling (14.5 mm diameter, round, SCBE, plain on both sides).
- C. Film coating of Core Tablets**
- Step 11: Disperse Opadry® II Purple 85G20180 in purified water with continuous
30 stirring for 45 minutes.

Step 12: Load the tablets into Auto coater and warm the tablets at suitable pan rpm by keeping sufficient inlet and exhaust temperature to achieve the bed temperature of 40 to 50°C.

5 Step 13: Coat the tablets of step 2 using step 1 dispersion at suitable pan rpm, suitable gun to bed distance, sufficient inlet and exhaust temperature and suitable spray rate maintaining the tablet bed temperature of 40 to 50°C

Step 14: Continue the coating until the weight gain of 3.81% is achieved.

Particle size distribution of the granules:

10 The particle sizes listed in Table 2 are obtained according to the Test methods described herein.

Aperture Size	% of granules retained	Cumulative % of granules retained
710 μ	0.40	0.40
500 μ	4.37	4.77
355 μ	10.74	15.51
250 μ	11.93	27.44
180 μ	14.31	41.75
150 μ	9.54	51.29
125 μ	12.13	63.42
90 μ	17.50	80.91
Below 90 μ	19.09	100.00

Table 2

Physical parameters:

The parameters listed in Table 3 are obtained for the uncoated and the coated tablets according to the Test methods described herein.

Diameter of uncoated tablet	14.5 mm $\pm$ 0.2 mm
Diameter of coated tablet	14.6 mm $\pm$ 0.2 mm
Average weight of uncoated tablet	1050 mg $\pm$ 3%
Average weight of coated tablet	1090 mg $\pm$ 3%
Hardness of uncoated tablet	50 – 60 N
Hardness of coated tablet	125 – 130 N
Friability of uncoated tablet	0.15% w/w

Thickness of uncoated tablet	6.6 mm $\pm$ 0.2 mm
Thickness of coated tablet	6.8 mm $\pm$ 0.2 mm
Disintegration Time of uncoated tablet	4 min 30 sec to 5 min
Disintegration Time of coated tablet	5 min 30 sec to 6 min

Table 3

Stability:

Table 4 shows the percentage of active ingredient that is effectively measured relative to the target quantity of active ingredients that are present in the coated tablets immediately after the tablets are prepared as well as after aging of the tablets for 1 month and 2 months at 40°C and 75% relative humidity.

		Limits (%)	Initial (%)	Aging at 40°C and 75% relative humidity (%)	
				1 month	2 months
Active ingredients	Rifampicin	90-105	101.3	101.4	102.0
	Isoniazid	90-105	100.0	97.8	98.20
	Pyrazinamide	90-105	101.3	101.2	100.5
	Ethambutol HCl	90-105	100.6	100.3	101.4

Table 4

Table 5 shows the weight percentage of impurities based on the weight of the coated tablet that are present in the coated tablets immediately after the tablets are prepared as well as after aging of the tablets for 1 month and 2 months at 40°C and 75% relative humidity.

		Limits (%)	Initial (%)	Aging at 40°C and 75% relative humidity (%)	
				1 month	2 months
Related impurities	Rifampicin quinone	< 1.5	0.784	0.962	0.967
	Rifampicin N-oxide	< 0.5	0.393	0.457	0.477
	3-Formyl Rifampicin	< 0.5	0.068	0.060	0.082
	3-Formyl-Rifampicin-Isoniazid adduct	< 4.0	0.615	0.631	0.802
	25 Desacetyl-Rifampicin	< 0.5	0.117	0.148	0.149
Other related impurities	Single specified (retention time 0.35)	< 0.5	0.294	0.323	0.322
	Single specified (retention time 0.80)	< 0.5	0.206	0.235	0.238
	Single unidentified	< 0.2	0.126	0.146	0.145
Total Impurities		< 8.0	2.803	3.291	3.506

Table 5

As such, the tablet obtained according to the invention is stable in time and the total level of impurities is much lower than the required standard. Specifically, the percentage of 3-formyl-Rifampicine-Isoniazid adduct in the tablet is very low which confirms that there is hardly any adverse interaction between rifampicine and isoniazid.

- 5 Table 6 shows the loss on drying and the dissolution time of the coated tablets immediately after the tablets are prepared as well as after aging of the tablets for 1 month and 2 months at 40°C and 75% relative humidity.

		Limits (%)	Initial (%)	Aging at 40°C and 75% relative humidity (%)	
				1 month	2 months
Loss on drying		< 3.0%	1.12	0.87	0.81
% of dissolved actives at 45 min after beginning the Dissolution time test pH 6.8 phosphate buffer 900 mL paddle 100 rpm	Rifampicin	> 75%	101	101	100
	Isoniazid	> 75%	98	98	100
	Pyrazinamide	> 75%	102	102	102
	Ethambutol HCl	> 75%	100	100	99

Table 6

- 10 Table 7 gives the cumulative percentage of each active released according to the Dissolution time test disclosed herein.

	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
Rifampicin	47	74	86	93	98	100	100
Isoniazid	86	99	100	100	100	100	100
Pyrazinamide	90	101	102	102	102	102	102
Ethambutol	84	99	99	99	99	99	99

Table 7

As such, the tablet obtained according to the invention is stable in time and the loss on drying and the dissolution time are within the required standards.

Comparative Example - Replacement of disintegrant

- 15 An uncoated tablet was prepared as disclosed in Example 1 except that the 40 mg of Croscarmellose Sodium are replaced with 40 mg of Crospovidone.

The parameters listed in table 8 are obtained for the tablet according to the Test methods described herein:

Hardness of tablet	60 N
Friability of tablet	0.3% w/w
Disintegration time of tablet	6 min to 7 min

Table 8

As such, the replacement of croscarmellose sodium by crospovidone leads to a greater friability and dissolution time of the tablet compared to the tablet according to Example 1.

5 Comparative Example - Different granule size

An uncoated tablet was prepared as disclosed in Example 1 except that in step 6 of the process of preparation, the granules are sifted through 0.853 mm screen instead of 0.422 mm screen. As such, the particle size of all of the resulting comparative granules is less than 0.853 mm.

- 10 The parameters listed in table 9 are obtained for the tablet according to the Test methods described herein:

Hardness of tablet	50 N
Friability of tablet	failed : tablets break after 100 rotations
Disintegration time of tablet	7 min

Table 9

As such, the change in granule size leads a decrease in the hardness of the tablet and to a greater dissolution time of the tablet compared to the tablet according to Example 1.

- 15 Furthermore, the comparative tablet that is obtained is too friable to be coated.

CLAIMS

1. Monolayer tablet for use in the treatment of tuberculosis comprising a mixture of:
 - granules comprising isoniazid, pyrazinamide, ethambutol or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one granulation binder,
 - rifampicine in powder form,
 - extragranular excipients,wherein all of the granules have a particle size that is less than 0.599 mm, preferably less than 0.5 mm, more preferably less than 0.422 mm.
2. Tablet according to claim 1, wherein it exhibits a mass that is less than 1 100 mg, preferably from 850 to 1 075 mg and more preferably from 1000 to 1 055 mg.
3. Tablet according to claim 1 or 2, comprising 75 mg of isoniazid, 400 mg of pyrazinamide, 275 mg of ethambutol hydrochloride and 150 mg of rifampicine.
4. Tablet according to any one of the preceding claims, where the granulation binder is selected among povidone, polyvinyl alcohol, maize starch, pregelatinized starch, preferably povidone.
5. Tablet according to any one of the preceding claims, comprising from 0.1 to 2%, preferably from 0.5 to 1.5%, more preferably from 0.9 to 1% w/w of granulation binder.
6. Tablet according to any one of the preceding claims, wherein the extragranular excipients comprise a disintegrant selected from croscarmellose sodium, crospovidone, maize starch, low substituted hydroxypropyl cellulose, alginic acid, preferably croscarmellose sodium.
7. Tablet according to any one of the preceding claims wherein the extragranular excipients further comprise a diluent, an antioxidant, a lubricant, a flavouring agent, a colorant, or mixtures thereof.

8. Tablet according to any one of the preceding claims, characterized in that it comprises from 10 to 17%, preferably from 11 to 15%, even more preferably from 12.8 to 13.3% w/w of extragranular excipients.
9. Tablet according to any one of the claims 7 or 8, characterized in that the lubricant
5 is selected from magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, calcium stearate, stearic acid, zinc stearate, glyceryl behenate, preferably magnesium stearate.
10. Tablet according to any one of claims 7-9, characterized in that it comprises from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.4 to 0.5% w/w of lubricant.
- 10 11. Tablet according to any one of the claims 7-10, characterized in that the antioxidant is selected from sodium ascorbate, 2,6-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene (BHT), citric acid, tocopherol, sodium metabisulfite, preferably sodium ascorbate.
12. Tablet according to any one of the preceding claims, characterized in that it comprises from 0.1 to 2%, preferably from 0.2 to 1%, even more preferably from 0.5
15 to 0.6% w/w of antioxidant.
13. Tablet according to any one of the preceding claims, characterized in that the tablet is free of surfactant.
14. Tablet according to any one of the preceding claims, characterized in that the tablet further comprises a film coating.
- 20 15. Tablet according to claim 14, wherein it exhibits a mass that is less than 1 150 mg, preferably less than 1 125 mg, and more preferably less than 1 100 mg.
16. Tablet according to claim 14 or 15, characterized in that the tablet comprises less than 5%, preferably less than 4%, more preferably less than 3.5% by weight of total impurities relative to the weight of the coated tablet after it has been aged for 2
25 months at 40°C and 75% of relative humidity.
17. Tablet according to any one of the claims 14-16, characterized in that the tablet comprises less than 1%, preferably less than 0.9%, more preferably less than 0.81% by weight of 3-formyl-rifampicine-isoniazid adduct responding to general formula (I)

relative to the weight of the coated tablet after it has been aged for 2 months at 40°C and 75% of relative humidity.

18. Process for the preparation of a tablet according to any one of claims 1-17, characterized in that it comprises a step of a) wet-granulating isoniazid,
5 pyrazinamide and ethambutol with an aqueous solution of a granulation binder to obtain granules.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/065763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K31/133 A61K31/4409 A61K31/496 A61K31/4965 A61P31/06 A61K45/06 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) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/013756 A2 (PHARMA 5 LAB [MA]; LAHLOU FILALI YASMINE [MA]; LAHLOU FILALI MYRIAM [F] 2 February 2012 (2012-02-02) cited in the application the whole document -----	1-18
Y	WO 02/087547 A1 (LUPIN LAB LTD [IN]; SEN HIMADRI [IN]; JINDAL KOUR CHAND [IN]; DEO KISH) 7 November 2002 (2002-11-07) cited in the application page 7, line 22 - page 9, line 27; examples 1-4 page 14, line 11 - page 15, line 10 -----	1-18
☐ 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 7 October 2014		Date of mailing of the international search report 15/10/2014
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 Marttin, Emmeline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/065763

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012013756	A2	02-02-2012	NONE

WO 02087547	A1	07-11-2002	BR 0116994 A 02-03-2004
		WO 02087547 A1	07-11-2002

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:

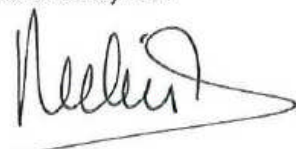
- a) Obtainment of **patents**, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative 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. J.
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

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

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^{ème}) 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^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a 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^e 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 un comprimido monocapa para uso en el tratamiento de la tuberculosis que comprende una mezcla de:

- 5 - gránulos que comprenden isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y al menos un aglutinante de granulación,
- rifampicina en forma de polvo,
- excipientes extragranulares,

10 en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que es menor de 0,599 mm, preferiblemente menor de 0,5 mm, más preferiblemente menor de 0,422 mm, y a su proceso de preparación.