

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

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

COMPOSICION FARMACEUTICA ANTI-TUBERCULOSIS ESTABLE EN UNA FORMA DE UN COMPRIMIDO DISPERSABLE QUE COMPRENDE GRANULOS DE ISONIAZID Y GRANULOS DE RIFAPENTINA 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: 1047722-			

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	SANOFI	NN	1047722

4 Datos del Inventor

Nombre:		PRAJAPATI DILIP	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.	DILIP PRAJAPATI	FRANCIA		
2.	KUM PRASAD	FRANCIA		
3.	PRAVEEN KHULLAR	FRANCIA		
4.	RAMESH KUMAR	FRANCIA		
5.	SHAKTI KUMAR	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
5.	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 ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 39779654-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		pct/ep2014/065762	Fecha Solicitud:	22/07/2014
Número Publicacion:		wo 2015/011162	Fecha Publicacion:	29/01/2015

9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen INDIA	Codigo del país IN	(31) No. Solicitud 3342/CHE/2013	(32) Fecha _ 26/07/2013

10	Reivindicaciones			
----	-------------------------	--	--	--

Número reivindicaciones:		8	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ 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 FARMACÉUTICA ANTI-TUBERCULOSIS ESTABLE EN UNA
FORMA DE UN COMPRIMIDO DISPERSABLE QUE COMPRENDE GRÁNULOS DE
ISONIAZID Y GRÁNULOS DE RIFAPENTINA Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN**

Campo técnico de la invención

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

10 **Antecedentes de la invención**

- La enfermedad infecciosa, tuberculosis (TB), es la causa principal de muerte en todo el mundo a partir de un único patógeno humano, siendo responsable de más vidas de adultos que las enfermedades tales como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, diarrea, lepra y todas las demás enfermedades tropicales combinadas (Zumla A, Grange J . B M J (1998) 316, 1962-1964). Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada actualmente con *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), el agente causante de la enfermedad; el 10% de los infectados desarrollará enfermedades clínicas. Aunque la proporción a la que la gente está desarrollando TB ha declinado, el número de casos continúa incrementándose lentamente, según datos de la OMS. Las áreas más afectadas están en el mundo en desarrollo, en el que son factores importantes la pobreza, otras enfermedades, y una asistencia sanitaria inadecuada. Al causar la muerte de aproximadamente 1,6 millones de personas anualmente, la TB es la segunda causa infecciosa más importante de muerte en el mundo, después de VIH/SIDA.
- 25 Actualmente, para el tratamiento efectivo de TB, se proporciona una combinación de al menos los fármacos siguientes, isoniazid, rifampina, y pirazinamida a un paciente en una fase inicial de tratamiento durante 8 semanas, durante las cuales los fármacos se usan en combinación para matar la población que se multiplica rápidamente de *Mtb* así como para prevenir el surgimiento de resistencia a fármaco. Esta fase inicial
- 30 de tratamiento se sigue de una fase de continuación durante 24 semanas durante las cuales se proporciona una combinación de al menos los fármacos siguientes isoniazid y rifapentina a los pacientes. Dicha terapia de combinación larga no es siempre exitosa, especialmente en pacientes que desarrollan cepas resistentes a fármaco.

Además, el seguimiento del curso de tratamiento relativamente largo es generalmente bajo. Dicha falta de seguimiento puede dar lugar al fracaso del tratamiento lo que resulta en el desarrollo de resistencia a fármaco.

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

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

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

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

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

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

30 El solicitante ha descubierto que era posible proporcionar dicha composición farmacéutica oral con una biodisponibilidad satisfactoria de ambos principios activos granulando separadamente los dos principios activos, e introduciéndolos en una composición farmacéutica.

Objetos de la presente invención:

Un primer objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oral de dosis fija en una forma de un comprimido dispersable para uso en el tratamiento de la tuberculosis, comprendiendo dicha composición farmacéutica oral:

- a) gránulos que comprenden isoniazid y al menos un excipiente intragranular,
- 5 b) gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular, y
- c) al menos un excipiente extragranular.

Otro objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral según la presente invención, comprendiendo dicho proceso distintas etapas para granular isoniazid y granular rifapentina.

10 **Invención:**

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

- Por "químicamente estable" se quiere decir que las cantidades totales de impurezas formadas a partir de rifapentina es menor de 8% p/p respecto al peso de la rifapentina inicialmente presente en el comprimido y las cantidades totales de impurezas formadas a partir de isoniazid es menor de 2% p/p respecto al peso de isoniazid inicialmente presente en el comprimido, después de almacenamiento durante menos de 6 meses entre 60% HR y 75% HR, a una temperatura mantenida termostáticamente que engloba el entorno de trabajo habitual y ordinario de 25°C a
- 15 30°C.
- 20

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

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

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

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

gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular (gránulos de rifapentina), y al menos un excipiente extragranular.

Los gránulos de las composiciones farmacéuticas orales presentan un tamaño de menos de 0,710 mm como se requiere por la Farmacopea EEUU para comprimido dispersable.

La composición farmacéutica oral está en una forma de un comprimido dispersable para facilitar su ingestión, por ejemplo, por niños. Dicho comprimido dispersable se disgrega en un líquido, por ejemplo, agua, antes de ser administrado.

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

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

Los excipientes extragranulares comprenden un estabilizador. El estabilizador se selecciona del grupo que comprende ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, EDTA di-sodio, butil tolueno hidroxilado, ácido cítrico, tocoferol, butil hidroxí anisol, ácido ascórbico, ácido tartárico, y mezclas de éstos. Preferiblemente, el extragranular se selecciona de ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio y mezclas de éstos.

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

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

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

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

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

Como agente saporífero, se puede mencionar sabor a mango, sabor a naranja, sabor a cereza, sabor a fresa y sabor de mezcla de frutas.

- 10 Como edulcorantes, se pueden mencionar aspartamo, sacarosa, xilitol y acesulfamo de potasio, preferiblemente aspartamo.

Como deslizante, se puede mencionar dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, preferiblemente dióxido de silicio coloidal.

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

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

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

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

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

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 100 mg a 400 mg de rifapentina y de 40 mg a 400 mg de isoniazid.

El tratamiento de la tuberculosis es un tratamiento a largo plazo durante el cual varía el régimen de dosificación. Por ejemplo, una dosificación prescrita común es 600 mg dos veces a la semana durante dos meses, con un intervalo de no menos de 3 días consecutivos (72 horas) entre dosis, en combinación con otros fármacos anti-tuberculosis hasta 2 meses para la fase inicial del tratamiento de TB. Dicha fase de 2 meses con 600 mg una vez a la semana se sigue de una fase de 4 meses de terapia de observación directa con isoniazid u otro agente antituberculoso apropiado. Una dosificación prescrita común para Isoniazid es 5 mg/kg hasta 300 mg diariamente en una única dosis y 15mg/kg hasta 900mg/día, dos a tres veces/semana.

Debido a dicho tipo de tratamiento, es muy útil que estén disponibles diferentes comprimidos que se diferencien uno del otro por las proporciones rifapentina/isoniazid.

Según una realización, la proporción de rifapentina a isoniazid está comprendida de 3:1 a 1:0,5, preferiblemente la proporción de rifapentina a isoniazid es 1:1.

Más específicamente, los comprimidos según la invención pueden contener 150 mg de rifapentina y 150 mg de isoniazid, 120 mg de rifapentina y 50 mg de isoniazid, 90 mg de rifapentina y 50 mg de isoniazid.

Según una realización preferida en la que el estabilizador es ascorbato de sodio, la proporción de ascorbato de sodio a rifapentina está comprendida de 1:100 a 1:0,1, preferiblemente de 1:40 a 1:20, más preferiblemente es de 1:35 a 1:25, e incluso más preferiblemente es 1:30.

Los porcentajes se expresan en peso respecto al peso total del comprimido.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende:

- de 5% a 50%, preferiblemente de 10% a 30%, e incluso más preferiblemente de 14% a 22% de rifapentina, y
- de 5% a 50% preferiblemente de 7,5% a 30%, e incluso más preferiblemente de 9% a 17% de isoniazid.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 80%, preferiblemente de 20% a 70%, y más preferiblemente de 40% a 60% de diluyente.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 50%, preferiblemente de 1% a 40%, y más preferiblemente de 1,5% a 25% de disgregante.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 10%, preferiblemente de 1% a 7,5%, y más preferiblemente de 1,25% a 5% de aglutinante.

- 5 Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 1%, preferiblemente de 0,2% a 0,8%, y más preferiblemente de 0,4% a 0,6% de lubricante.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende menos de 2%, preferiblemente menos de 1,5%, y más preferiblemente menos de 1% de solubilizante.

- 10 Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 2%, preferiblemente de 0,2% a 1,5%, y más preferiblemente de 0,5% a 0,9% de estabilizador.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende menos de 2%, preferiblemente menos de 1,5%, y más preferiblemente menos de 1,1% de deslizante.

- 15 Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 5%, preferiblemente de 0,5% a 3%, y más preferiblemente de 0,9% a 2% de agente saporífero.

Según una realización, la composición farmacéutica oral comprende de 0,1% a 5%, preferiblemente de 0,25% a 4%, y más preferiblemente de 0,4% a 3% de edulcorante.

- 20 Según una realización, la composición farmacéutica oral en una forma de comprimido dispersable se caracteriza por una dureza de 50 N a 200 N, preferiblemente de 75 N a 175 N, y más preferiblemente de 100 N a 160 N.

La dureza se mide en un Medidor de Dureza. Un comprimido se pone entre dos brazos, un brazo es estático y el otro brazo empuja el comprimido contra el brazo estático para machacar el comprimido. La presión aplicada para machacar el comprimido es indicada por el aparato. Los valores se indican en Newtons o Kilopascals

- 25 Según una realización, la composición farmacéutica oral en una forma de un comprimido dispersable se caracteriza por una friabilidad menor de 5%,
30 preferiblemente menor de 2,5% y más preferiblemente menor de 1%.

La friabilidad se mide en un equipo estándar conocido como un Friabilador. Se pesan 20 comprimidos y se cargan en el aparato (ó 6 gramos de comprimidos se cargan en el aparato). El aparato se gira 100 revoluciones a 25 RPM/Min. Los comprimidos se descargan y se pesan. El % de friabilidad se determina por la fórmula: [(Peso de los comprimidos antes de las rotaciones – Peso de los comprimidos después de las rotaciones)/Peso inicial] X 100.

Según una realización, la composición farmacéutica oral en una forma de un comprimido dispersable se caracteriza por un tiempo de disgregación de dicho comprimido dispersable en agua a 25°C de menos de 5 minutos, preferiblemente menos de 3 minutos y más preferiblemente menos de 2 minutos.

El tiempo de disgregación se mide en 900 mL de agua purificada. La temperatura se mantiene a 25°C. El aparato del tiempo de disgregación consiste en 6 tubos con un tamiz de 2 mm en la parte inferior de cada tubo, que se opera a 30 inmersiones/min. Se pone un comprimido en cada tubo, y el aparato se opera hasta que la masa completa del comprimido se rompe/disgrega, es decir, pasa a través del tamiz de 2 mm.

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

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

- a) preparar los gránulos de isoniazid,
- b) preparar los gránulos de rifapentina,
- c) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas a) y b) con los excipientes extragranulares, y
- d) comprimir la mezcla de la etapa c) para obtener comprimidos.

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

La granulación húmeda se realiza con una composición de granulación que puede ser un disolvente acuoso, un aglutinante líquido, un disolvente orgánico, tal como isopropil alcohol, acetona y cloroformo, preferiblemente un disolvente acuoso. Dicha

composición de granulación también puede comprender un aglutinante, un diluyente, un disgregante o mezclas de éstos.

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

- 5 Los gránulos pueden tamizarse para obtener un tamaño de gránulos homogéneo y para seleccionar gránulos cuyo tamaño sea menor de 1,5 mm, preferiblemente menor de 1 mm y más preferiblemente menor de 0,710 mm para mezclarse homogéneamente.

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

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

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

- 15 a) preparar una capa que comprende los gránulos de isoniazid y al menos una parte de los excipientes extragranulares,
- b) preparar una capa que comprende los gránulos de rifapentina y la parte remanente de los excipientes extragranulares,
- e) comprimir la capa de la etapa a) y la capa de la etapa b) para obtener
- 20 comprimidos bicapa.

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

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

Ejemplos**Ejemplo 1: Composición de comprimidos bicapa dispersables**

	Cant (mg/comprimido)	Función
Capa con gránulos de rifapentina		
Excipientes intra-granulares		
rifapentina	150,00	activo
celulosa microcristalina	63,75	diluyente
glicolato sódico de almidón	5,00	disgregante
almidón pre-gelatinizado	20,00	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Excipientes extra-granulares		
celulosa microcristalina	246,25	diluyente
ascorbato de sodio	5,00	estabilizador
glicolato sódico de almidón	5,00	disgregante
lauril sulfato de sodio	2,50	solubilizante
estearato de calcio	2,50	lubricante
Capa con gránulos de isoniazid		
Excipientes intra-granulares		
isoniazid	150,00	activo
celulosa microcristalina	40,00	diluyente
glicolato sódico de almidón	2,00	disgregante
povidona K30	10,00	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Excipientes extra-granulares		
glicolato sódico de almidón	4,00	disgregante
celulosa microcristalina	166,50	diluyente
sabor de mango	18,00	agente saporífero
aspartamo	27,00	edulcorante
estearato de calcio	2,50	lubricante
Total (peso del comprimido)	920,00	

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

Proceso de preparación de los comprimidos bicapa dispersables

La celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y glicolato sódico de almidón se tamizan separadamente a través, respectivamente, de un tamiz de 0,425 mm, 0,250 mm y 0,180 mm. Estos materiales se co-tamizan con rifapentina a través de un tamiz de 0,500 mm.

- 5 Estos materiales tamizados se mezclan en seco en un granulador mezclador rápido durante 20 min a 100 rpm.

Se granulan en un granulador mezclador rápido usando agua purificada inicialmente a 125 rpm y se cortan a 1.000 rpm durante 3 min y 30 segundos. La misma mezcla se amasa adicionalmente a 150 rpm y se corta a 1.000 rpm durante 6 min para obtener

- 10 los gránulos de la consistencia deseada.

Los gránulos húmedos obtenidos se secan en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 60°C a 70°C durante 4,75 horas. Los gránulos secos resultantes se tamizan a continuación a través de un tamiz de 0,600 mm para seleccionar los gránulos secos tamizados que tienen un tamaño menor de 0,710 mm.

- 15 Se tamizan ascorbato de sodio y glicolato sódico de almidón a través de un tamiz de 0,180 mm, se tamizan celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio a través de un tamiz de 0,425 mm. Estos materiales tamizados se mezclan con los gránulos secos tamizados seleccionados en un mezclador de doble cono durante 25 min. a una velocidad de 18 rpm.

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

La celulosa microcristalina y el glicolato sódico de almidón se tamizan en primer lugar a través, respectivamente, de un tamiz de 0,425 mm y un tamiz de 0,180 mm. Estos

- 25 materiales se co-tamizan con isoniazid a través de un tamiz de 0,425 mm, y se mezclan en seco en un granulador mezclador rápido durante 15 min. Esta mezcla resultante se granula usando una disolución de povidona K30 disuelta en agua purificada en un granulador mezclador rápido inicialmente a 100 rpm durante 2 min. La misma mezcla se amasa adicionalmente a 125 rpm y se corta a 1.000 rpm durante
- 30 1,5 min para obtener los gránulos de la consistencia deseada

Los gránulos húmedos obtenidos se secan en un secador de lecho fluido a una temperatura de entrada de 45°C a 50°C durante 15 min. Los gránulos secos resultantes se tamizan a través de un tamiz de 0,600 mm para seleccionar los gránulos secos que tienen un tamaño menor de 0,710 mm.

- 5 El glicolato sódico de almidón y el sabor a mango se tamizan a través de 0,180 mm, la celulosa microcristalina y el aspartamo se tamizan a través de un tamiz de 0,425 mm. Estos materiales tamizados se mezclan en un mezclador de doble cono con los gránulos secos previamente seleccionados durante 15 min a una velocidad de 18 rpm.
- 10 Finalmente, esta mezcla se lubrica usando estearato de calcio (tamizado a través de un tamiz de 0,250 mm) durante 5 min en un mezclador de doble cono a una velocidad de 18 rpm.

- 15 El comprimido bicapa se obtiene introduciendo sucesivamente la primera mezcla en la tolva de la primera capa y después la segunda en la tolva de la segunda capa y se comprimen como comprimidos bi-capa usando la herramienta de borde biselado de cara plana de 15,5 mm para obtener el comprimido bi-capa con un espesor de 5,0 mm. Su dureza es igual a 150 N y su tiempo de disgregación es 30 segundos.

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

Estudio de datos de estabilidad de los comprimidos bicapa dispersables envasados

- 20 Los comprimidos bicapa recubiertos envasados se sometieron a un estudio de estabilidad a condición acelerada [40°C/75%HR] y de tiempo real [25°C/60%HR y 30°C/75%HR]. El análisis por el método de HPLC se realizó justo después de la fabricación (inicial), a los 3 meses y a los 6 meses. El análisis por el método de HPLC da lugar a la cantidad total de impurezas tanto para sustancias relacionadas con
- 25 rifapentina como isoniazid.

La Tabla 1 presenta los resultados de la degradación de rifapentina e isoniazid en estas condiciones. Los resultados indicaron que la cantidad total de impurezas tanto para sustancias relacionadas con rifapentina como isoniazid estaba por debajo de la especificación.

Tabla 1: Cantidad de impurezas de rifapentina e isoniazid

Nombre del Producto:	Comprimidos Dispersables de Rifapentina e Isoniazid 150/150 mg								
Envase	Blíster Alu-Alu								
			Inic ial	40°C+75% HR		25°C/60% HR		30°C/75% HR	
		Especifi cación		3 Meses	6 Mese s	3 Meses	6 Meses	3 Meses	6 Mes es
Sustancias Relacionadas- Rifapentina									
MDL 13437 (Rifapentina Demetil)		1,00	0,0 47	0,192	0,185	0,099	0,127	0,143	0,17 2
MDL 46,863 (Rifapentina N-óxido)		1,50	0,2 90	0,927	1,023	0,608	0,832	0,775	1,01 1
MDL 27,718 (25-Desacetil Rifapentina)		0,25	0,0 27	0,049	0,069	0,037	0,042	0,049	0,08 3
MDL 63,746 (3 formil Rifamicina SV)		0,80	0,0 73	0,201	ND	0,137	0,203	0,160	0,15 9
MDL 105929 (Rifapentina Quinona)		3,00	0,6 57	2,558	2,386	1,782	2,342	2,240	2,60 7
Rifapentina+Aducto INH		4,00	0,1 49	0,144	0,134	0,086	0,152	0,102	0,17 4

Único Desconocido-1 Max	0,50	0,2 23	0,240	0,232	0,212	0,167	0,216	0,20 6
Impurezas Totales	8,00	2,1 92	6,257	5,390	4,201	5,173	5,204	5,99 3
Sustancias Relacionadas-Isoniazid								
Único Desconocido Max	0,30	0,0 61	0,099	0,119	0,057	0,107	0,106	0,11 5
Impurezas Totales	2,00	0,1 38	0,231	0,456	0,162	0,357	0,244	0,40 4

Ejemplo 2: Composición de comprimidos monocapa dispersables

	Cant (mg/comprimido)	Función
Excipientes intra-granulares		
Gránulos de rifapentina		
rifapentina	150,00	activo
celulosa microcristalina	15,00	diluyente
ascorbato de sodio	2,50	estabilizador
hidroxipropil celulosa	7,50	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Gránulos de isoniazid		
isoniazid	150,00	activo
celulosa microcristalina	15,00	diluyente
povidona K30	7,50	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Excipientes extra-granulares		
celulosa microcristalina	385,00	diluyente
crospovidona	125,00	disgregante
glicolato sódico de almidón	125,00	disgregante
ascorbato de sodio	2,50	estabilizador
aspartamo	5,00	edulcorante
sabor de mango	10,05	agente saporífero
dióxido de silicio coloidal	10,00	deslizante
estearato de magnesio	5,00	lubricante
Total (peso del comprimido)	1.015,05	

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

5 **Proceso de preparación de los comprimidos monocapa dispersables**

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

5 Los gránulos secos seleccionados de rifapentina e isoniazid se mezclan en primer lugar con los excipientes extra-granulares: celulosa microcristalina, crospovidona, ascorbato de sodio, glicolato sódico de almidón, aspartamo y sabor a mango. La mezcla resultante se lubrica usando dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Finalmente, la mezcla lubricada se comprime en los comprimidos.

10 Las dimensiones del comprimido monocapa dispersable resultante son respectivamente 20 mm x 10 mm x 6,34 mm. Su dureza es igual a 155 N y su tiempo de disgregación es 100 segundos.

15 Los comprimidos monocapa dispersables envasados se sometieron a un estudio de estabilidad como en el ejemplo 1. La Tabla 2 presenta la degradación de rifapentina e isoniazid en estas condiciones. Los resultados indicaron que las impurezas totales tanto para sustancias relacionadas con rifapentina como isoniazid estaban por debajo de la especificación.

Tabla 2: Cantidad de impurezas de rifapentina e isoniazid

Nombre del Producto:	Comprimidos Dispersables de Rifapentina e Isoniazid 150/150 mg								
Envase	Blíster Alu-Alu								
				40°C/75% HR		25°C/60% HR		30°C/75% HR	
		Especificación	Inicial	3 Meses	6 Meses	3 Meses	6 Meses	3 Meses	6 Meses
Sustancias Relacionadas- Rifapentina									
MDL 13437 (Rifapentina Demetil)		1,00	0,034	0,121	0,115	0,066	0,066	0,099	0,108
MDL 46,863 (Rifapentina N-óxido)		1,50	0,273	1,027	0,932	0,591	0,582	0,882	0,868
MDL 27,718 (25-Desacetil Rifapentina)		0,25	0,039	0,026	0,026	0,032	0,032	0,026	0,026
MDL 63,746 (3 formil Rifamicina SV)		0,80	0,056	0,058	0,024	0,072	0,039	0,071	0,030
MDL 105929 (Rifapentina Quinona)		3,00	0,111	0,094	0,074	0,169	0,116	0,231	0,124
RPT+Aducto INH		4,00	0,068	1,244	1,923	0,420	0,522	0,759	0,981
Único Desconocido Max		0,50	0,262	0,234	0,275	0,256	0,234	0,250	0,217

Impurezas Totales	8,00	1,367	4,694	5,355	2,704	2,723	3,847	4,040
Sustancias Relacionadas-Isoniazid								
Único Desconocido Max	0,30	0,109	No analizado	0,289	No analizado	0,105	No analizado	0,196
Impurezas Totales	2,00	0,342	No analizado	1,090	No analizado	0,499	No analizado	0,844

Reivindicaciones

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

- c) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas a) y b) con los excipientes extragranulares, y
 - d) comprimir la mezcla de la etapa c) para obtener comprimidos.
- 8) Un proceso según las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque comprende las etapas de:
- 5
- a) preparar los gránulos de isoniazid,
 - b) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa a) con al menos una parte de los excipientes extragranulares,
 - c) preparar los gránulos de rifapentina,
 - 10 d) mezclar los gránulos obtenidos en la etapa c) con la parte remanente de los excipientes extragranulares, y
 - e) comprimir la mezcla de las etapas b) y d) para obtener comprimidos bi-capas.



(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/065762

(22) International Filing Date:

22 July 2014 (22.07.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

3342/CHE/2013 26 July 2013 (26.07.2013) IN

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

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

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

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

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

Published:

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

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

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



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

5 **Technical field of the invention**

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

Background of the invention

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

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

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

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

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

CN 185728 in the name of SHUAIHUA MEDICINE SCI TECH CO discloses a sustained release formulation (implant)

comprising rifapentine and isoniazid, which can be in the form of a tablet.

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

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

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

Objects of the present invention:

A first object of the present invention is an oral pharmaceutical fixed dose composition in a form of a dispersible tablet for use in the treatment of tuberculosis, said oral pharmaceutical composition comprising:

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

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

Invention:

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

10 By "chemically stable" it is meant that the total amounts of impurities formed from rifapentine is less than 8 %w/w with respect to the weight of rifapentine initially present in the tablet and the total amounts of impurities formed from isoniazid is less than 2 %w/w with respect to
15 the weight of isoniazid initially present in the tablet, after storage for less than 6 months between 60 %RH and 75 %RH, at a temperature maintained thermostatically that encompasses the usual and customary working environment from 25°C to 30°C.

20 Without being linked by any theory, it is believed that the tablets according to the present invention allow a good availability of both active substances because, due to the particular configuration of the oral pharmaceutical composition, reactions between rifapentine and isoniazid
25 under gastric conditions are limited.

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

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

More precisely, the oral pharmaceutical composition
5 comprises granules comprising isoniazid and at least one intragranular excipient (isoniazid granules), granules comprising rifapentine and at least one intragranular excipient (rifapentine granules), and at least one extragranular excipient.

10 The granules of the oral pharmaceutical compositions exhibit a size less than 0.710 mm as required by US Pharmacopeia for dispersible tablet.

The oral pharmaceutical composition is in a form of a dispersible tablet to facilitate its ingestion, for
15 example, by children. Such dispersible tablet disintegrates into a liquid, for example water, before being administered.

The dispersible tablet can be a dispersible monolayer or a dispersible bilayer tablet.

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

The extragranular excipients comprise a stabilizer. The stabilizer is selected from the group comprising sodium
30 ascorbate, sodium metabisulphite, di-sodium EDTA, butyl

hydroxylated toluene, citric acid, tocopherol, butyl hydroxy anisole, ascorbic acid, tartaric acid, and mixtures thereof. Preferably the extragranular is selected from sodium ascorbate, sodium metabisulphite and mixtures thereof.

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

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

As disintegrant, it can be mentioned crospovidone (cross-linked polyvinylpyrrolidone), croscarmellose, sodium starch glycollate, maize starch, low substituted hydroxypropylcellulose, alginic acid, preferably crospovidone, sodium starch glycollate and mixture thereof.

As lubricant, it can be mentioned pulverulent lubricant, for example magnesium stearate, sodium steryl fumarate, calcium stearate, stearic acid, zinc stearate, glyceryl behenate and mixtures thereof, preferably calcium stearate, magnesium stearate and mixture thereof.

As solubilizer, it can be mentioned sodium lauryl sulphate, Tween 80, PEG 4000 and mixtures thereof, preferably sodium lauryl sulphate.

As flavoring agent, it can be mentioned mango flavor, orange flavor, cherry flavor, strawberry flavor and mixed fruit flavor.

As sweeteners, it can be mentioned aspartame, sucrose, xylitol and potassium acesulfam, preferably aspartame.

As glidant, it can be mentioned colloidal silicon dioxide, magnesium oxide, magnesium silicate, preferably colloidal
5 silicon dioxide.

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

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

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

The granulation binder can be selected from povidone, such as povidone K30 or povidone K90, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl alcohol, maize starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof, preferably povidone, or
20 hydroxypropyl cellulose, or pre-gelatinized starch.

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

25 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 100 mg to 400 mg of rifapentine and from 40 mg to 400 mg of isoniazid.

The treatment of the tuberculosis is a long time treatment during which the dosage regimen varies. For example, a

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

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

According to an embodiment, the ratio of rifapentine to
15 isoniazid is comprised from 3:1 to 1:0.5, preferably the ratio of rifapentine to isoniazid is 1:1.

More specifically, tablets according to the invention can contain 150 mg of rifapentine and 150 mg of isoniazid, 120 mg of rifapentine and 50 mg of isoniazid, 90 mg of
20 rifapentine and 50 mg of isoniazid.

According to a preferred embodiment where the stabilizer is sodium ascorbate, the ratio of sodium ascorbate to rifapentine is comprised from 1:100 to 1:0.1, preferably from 1:40 to 1:20, more preferably is from 1:35 to 1:25,
25 and even more preferably is 1:30.

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

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises:

- from 5% to 50%, preferably from 10% to 30%, and even more preferably from 14% to 22% of rifapentine, and
- from 5% to 50% preferably from 7.5% to 30%, and even more preferably from 9% to 17% of isoniazid.

5 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 80%, preferably from 20% to 70%, and more preferably from 40% to 60% of diluent.

10 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 50%, preferably from 1% to 40%, and more preferably from 1.5% to 25% of disintegrant.

15 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 10%, preferably from 1% to 7.5%, and more preferably from 1.25% to 5% of binder.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 1%, preferably from 0.2% to 0.8%, and more preferably from 0.4% to 0.6% of lubricant.

20 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises less than 2%, preferably less than 1.5%, and more preferably less than 1% of solubilizer.

25 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 2%, preferably from 0.2% to 1.5%, and more preferably from 0.5% to 0.9% of stabilizer.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises less than 2%, preferably less than 1.5%, and more preferably less than 1.1% of glidant.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 5%, preferably from 0.5% to 3%, and more preferably from 0.9% to 2% of flavoring agent.

- 5 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition comprises from 0.1% to 5%, preferably from 0.25% to 4%, and more preferably from 0.4% to 3% of sweetener.

10 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition in a form of a dispersible tablet is characterized by a hardness from 50 N to 200 N, preferably from 75 N to 175 N, and more preferably from 100 N to 160 N.

15 The hardness is measured on a Hardness Tester. A tablet is placed between two arms, one arm is static and the other arm pushes the tablet against the static arm to crush the tablet. The pressure applied to crush the tablet is reported by the apparatus. The values are reported in Newtons or Kilopascals

- 20 According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition in a form of a dispersible tablet is characterized by a friability less than 5%, preferably less than 2.5% and more preferably less than 1%.

25 The friability is measured on a standard equipment known as a Friabilator. 20 tablets are weighed and loaded in the apparatus (or 6 grams of tablets are loaded in apparatus). The apparatus is then rotated for 100 revolutions at 25 RPM/Min. The tablets are unloaded and weighed. The % friability is determined by the formula: [(Weight of

tablets before rotations - Weight of tablets after rotations)/[Initial weight] X 100.

According to an embodiment, the oral pharmaceutical composition in a form of a dispersible tablet is
5 characterized by a disintegration time of said dispersible tablet in water at 25°C of less than 5 minutes, preferably less than 3 minutes and more preferably less than 2 minutes.

The disintegration time is measured in 900 mL of purified
10 water. The temperature is maintained at 25°C. The disintegration time apparatus consists of 6 tubes with a 2 mm sieve at the bottom of each tube, which are operated at 30 dips/min. One tablet is placed in each tube, and the apparatus is operated until the complete mass of the
15 tablet breaks/disintegrates i.e. passes through the 2 mm sieve.

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

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

- a) preparing the isoniazid granules,
- b) preparing the rifapentine granules,
- 25 c) mixing the granules obtained from steps a) and b) with the extragranular excipients, and
- d) compressing the mixture of step c) to obtain tablets.

The distinct steps of granulating are performed by wet granulation.

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

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

The granules can then be sieved to obtain homogenous granules size and to select granules whose size is less than 1.5 mm, preferably less than 1 mm and more preferably less than 0.710 mm to be homogeneously mixed.

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

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

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

- a) preparing a layer comprising the isoniazid granules and at least a part of the extragranular excipients,
- 25 b) preparing a layer comprising the rifapentine granules and the remaining part of the extragranular excipients,
- e) compressing the layer of step a) and the layer of step b) to obtain bilayer tablets.

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

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

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

	Qty (mg/tablet)	Function
Layer with rifapentine granules		
Intra-granular excipients		
rifapentine	150.00	active
microcrystalline cellulose	63.75	diluent
sodium starch glycollate	5.00	disintegrant
pre-gelatinized starch	20.00	binder
purified water*	q.s	granulation fluid
Extra-granular excipients		
microcrystalline cellulose	246.25	diluent
sodium ascorbate	5.00	stabilizer
sodium starch glycollate	5.00	disintegrant
sodium lauryl sulphate	2.50	solubilizer
calcium stearate	2.50	lubricant
Layer with isoniazid granules		
Intra-granular excipients		
isoniazid	150.00	active
microcrystalline cellulose	40.00	diluent
sodium starch glycollate	2.00	disintegrant
povidone K30	10.00	binder
purified water*	q.s	granulation fluid
Extra-granular excipients		
sodium starch glycollate	4.00	disintegrant
microcrystalline cellulose	166.50	diluent
mango flavor	18.00	flavoring agent
aspartame	27.00	sweetener
calcium stearate	2.50	lubricant
Total (tablet weight)	920.00	

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

Process of preparation of the dispersible bilayer tablets

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

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

They are then granulated in a rapid mixer granulator using purified water initially at 125 rpm and chopper at 1000 rpm for 3 min and 30 seconds. The same blend is further kneading at 150 rpm and chopper at 1000 rpm for 6 min to
15 get the granules of desired consistency.

The obtained wet granules are then dried in a fluid bed dryer at inlet temperature from 60°C to 70°C for 4.75 hours. The resulting dried granules are next sifted through a 0.600 mm sieve to select the sifted dried
20 granules having a size less than 0.710 mm.

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

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

The microcrystalline cellulose and sodium starch glycollate are firstly sieved through, respectively, 0.425 mm sieve and 0.180 mm sieve. These materials are then co-sifted with isoniazid through 0.425 mm sieve, then dry mix
5 in a rapid mixer granulator for 15 min. This resulting blend is granulated using a solution of povidone K30 dissolved in purified water in a rapid mixer granulator initially at 100 rpm for 2 min. The same blend is further kneading at 125 rpm and chopper at 1000 rpm for 1.5 min to
10 get the granules of desired consistency

The obtained wet granules are then dried in a fluid bed dryer at inlet temperature from 45°C to 50°C for 15 min. The resulting dried granules are then sifted through a 0.600 mm sieve to select the dried granules having a size
15 less than 0.710 mm.

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

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

25 The bilayer tablet is obtained by introducing successively the first blend in the first layer hopper and then the second one in the second layer hopper and compressed as bi-layered tablets using the 15.5 mm flat face bevelled edged tooling to obtain the bi-layered tablet of 5.0 mm
30 thickness Its hardness is equal to 150 N and its disintegration time is 30 seconds.

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

Stability data study of the packed dispersible bilayer tablets

5 The packed coated bilayer tablets were subjected to a stability study at accelerated [40°C/75%RH] and real time condition [25°C/60%RH and 30°C/75%RH]. Analysis by HPLC method was carried just after manufacture (initial), at 3 months and at 6 months. The analysis by HPLC method leads
10 to the total amount of impurities for both rifapentine and isoniazid related substances.

Table 1 presents the results of the degradation of rifapentine and isoniazid under these conditions. The results indicated that the total amount of impurities for
15 both rifapentine and isoniazid related substances are below the specification.

Table 1: Amount of impurities from rifapentine and isoniazid

Product Name :	Rifapentine & Isoniazid Dispersible Tablets 150/150 mg								
Pack	Alu-Alu Blister								
			Initial	40°C + 75% RH		25°C/60%RH		30°C/75%RH	
		Specification		3 Month	6 Month	3 Month	6 Month	3 Month	6 Month
Related Substances - Rifapentine									
MDL 13437(Rifapentine Demetil)		1.00	0.047	0.192	0.185	0.099	0.127	0.143	0.172
MDL 46,863 (Rifapentine N-oxide)		1.50	0.290	0.927	1.023	0.608	0.832	0.775	1.011
MDL 27,718 (25-Desacetyl Rifapentine)		0.25	0.027	0.049	0.069	0.037	0.042	0.049	0.083
MDL 63,746 (3 formyl Rifamycin SV)		0.80	0.073	0.201	ND	0.137	0.203	0.160	0.159
MDL 105929 (Rifapentine Quinone)		3.00	0.657	2.558	2.386	1.782	2.342	2.240	2.607
Rifapentine+INH Adduct		4.00	0.149	0.144	0.134	0.086	0.152	0.102	0.174
Single Max Unknown-1		0.50	0.223	0.240	0.232	0.212	0.167	0.216	0.206
Total Impurities		8.00	2.192	6.257	5.390	4.201	5.173	5.204	5.993
Related Substances - Isoniazid									
Single Max Unknown		0.30	0.061	0.099	0.119	0.057	0.107	0.106	0.115
Total Impurities		2.00	0.138	0.231	0.456	0.162	0.357	0.244	0.404

Example 2: Composition of dispersible monolayer tablets

	Qty (mg/tablet)	Function
Intra-granular excipients		
Rifapentine granules		
rifapentine	150.00	active
microcrystalline cellulose	15.00	diluent
sodium ascorbate	2.50	stabilizer
hydroxypropyl cellulose	7.50	binder
purified water*	q.s	granulation fluid
Isoniazid granules		
isoniazid	150.00	active
microcrystalline cellulose	15.00	diluent
povidone K30	7.50	binder
purified water*	q.s	granulating fluid
Extra-granular excipients		
microcrystalline cellulose	385.00	diluent
crospovidone	125.00	disintegrant
sodium starch glycollate	125.00	disintegrant
sodium ascorbate	2.50	stabilizer
aspartame	5.00	sweetener
mango flavor	10.05	flavoring agent
colloidal silicone dioxide	10.00	glidant
magnesium stearate	5.00	lubricant
Total (tablet weight)	1015.05	

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

Process of preparation of the dispersible monolayer tablets

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

The rifapentine and isoniazid selected dried granules are firstly blended with the extra-granular excipients: microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium ascorbate, sodium starch glycollate, aspartame and mango
10 flavor. The resulting blend is then lubricated using colloidal silicon dioxide and magnesium stearate. Finally, the lubricated blend is compressed into the tablets.

The dimensions of the resulting dispersible monolayer tablet are respectively 20 mm x 10 mm x 6.34 mm. Its
15 hardness is equal to 155 N and its disintegration time is 100 seconds.

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

Table 2: Amount of impurities from rifapentine and isoniazid

Product Name :	Rifapentine & Isoniazid Dispersible Tablets 150/150 mg								
Pack	Alu-Alu Blister								
				40°C/75% RH		25°C/60%RH		30°C/75%RH	
		Specification	Initial	3 Month	6 Month	3 Month	6 Month	3 Month	6 Month
Related Substances - Rifapentine									
MDL 13437(Rifapentine Demetil)	1.00	0.034	0.121	0.115	0.066	0.066	0.099	0.108	
MDL 46,863 (Rifapentine N-oxide)	1.50	0.273	1.027	0.932	0.591	0.582	0.882	0.868	
MDL 27,718 (25-Desacetyl Rifapentine)	0.25	0.039	0.026	0.026	0.032	0.032	0.026	0.026	
MDL 63,746 (3 formyl Rifamycin SV)	0.80	0.056	0.058	0.024	0.072	0.039	0.071	0.030	
MDL 105929 (Rifapentine Quinone)	3.00	0.111	0.094	0.074	0.169	0.116	0.231	0.124	
RPT + INH adduct	4.00	0.068	1.244	1.923	0.420	0.522	0.759	0.981	
Single Max Unknown	0.50	0.262	0.234	0.275	0.256	0.234	0.250	0.217	
Total Impurities	8.00	1.367	4.694	5.355	2.704	2.723	3.847	4.040	
Related Substances - Isoniazid									
Single Max Unknown	0.30	0.109	Not analysed	0.289	Not analysed	0.105	Not analysed	0.196	
Total Impurities	2.00	0.342	Not analysed	1.090	Not analysed	0.499	Not analysed	0.844	

Claims

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

6) A process according to claim 5, characterized in that the preparation of the granules is made by wet granulation, preferably in an aqueous solvent.

7) A process according to claim 5 or 6, characterized in that it comprises the steps of:

- a) preparing the isoniazid granules,
- b) preparing the rifapentine granules,
- c) mixing the granules obtained from steps a) and b) with the extragranular excipients, and
- 10 d) compressing the mixture of step c) to obtain tablets.

8) A process according to claims 5 to 7, characterized in that it comprises the steps of:

- a) preparing the isoniazid granules,
- 15 b) mixing the granules obtained from step a) with at least a part of the extragranular excipients,
- c) preparing the rifapentine granules,
- d) mixing the granules obtained from step c) with the remaining part of the extragranular
- 20 excipients, and
- e) compressing the mixture of steps b) and d) to obtain bi-layer tablets.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/065762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 199940 Thomson Scientific, London, GB; AN 1999-469585 XP002729578, & CN 1 217 912 A (CEN G) 2 June 1999 (1999-06-02)	1,2,4-7
Y	abstract	3,8
Y	US 2012/027853 A1 (PAO LI-HENG [TW] ET AL) 2 February 2012 (2012-02-02) example 1 ----- -/-	3,8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2014

Date of mailing of the international search report

25/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Frelichowska, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/065762

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 201062 Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-L17036 XP002729579, & KR 2010 0090138 A (BEXCORE CO LTD) 13 August 2010 (2010-08-13) abstract -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/065762

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1217912	A	02-06-1999	NONE	

US 2012027853	A1	02-02-2012	CN 102342940 A	08-02-2012
			US 2012027853 A1	02-02-2012

KR 20100090138	A	13-08-2010	NONE	

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

Priority Application Filing Date: July 26, 2013
Priority Application No.: 3342/CHE/2013

TRUE COPY

[Signature] 13701/116

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
LTD. SANOFI SYNTHELABO (INDIA) PVT.

has been signed by
EXEC. SECRETARY

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

Certified by
Section Officer(OI) MINISTRY OF EXTERNAL AFFAIRS
on 15-Jan-2016 at NEW DELHI, INDIA
with reference no. DLND0001695116

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

Signature: _____

Inventor's Name: KUM Prasad

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

Witnessed by: _____

(Girish Vemula)

(Somasundara Rao. D)

2. D. Dasasrathulu.

Signature: _____

Inventor's Name: PRAVEEN Khullar

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

Witnessed by: (D. SARAVANAN)

1. D. Saravanan

(Ananya Mishra)

2. Ananya Mishra

Signature: _____

Inventor's Name: RAMESH Kumar

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

Witnessed by: (Amit Rami)

1. Amit Rami

(Rathan Mhalsikar)

2. Rathan Mhalsikar

Signature: _____

Inventor's Name: SHAKTI Kumar

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

Witnessed by: (Amit Rami)

1. Amit Rami

ATTESTED BY ME

Rami
30/1/14**RAMESH CHANDRA TIWARI**
ADVOCATE & NOTARY
GOVT. OF INDIA
Res. 129, A-Wing, Appli Ekta Hsg. Soc.
Nav Pada, Marol Naka, A. K. Road,
Andheri (E), Mumbai-400 059.

ATTESTED

(Santosh Dalia)

2. Santosh Dalia

DINESH KR. SINGH

Exec. Secretary

Chamber of Indian Trade & Industries
DELHI

059811

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:

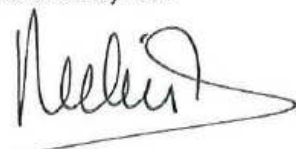
- a) Obtainment of **patents**, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative 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 una composición farmacéutica oral de dosis fija en
5 una forma de un comprimido dispersable para uso en el tratamiento de la tuberculosis,
comprendiendo dicha composición farmacéutica oral:

- a) gránulos que comprenden isoniazid y al menos un excipiente intragranular,
- b) gránulos que comprenden rifapentina y al menos un excipiente intragranular, y
- 10 c) al menos un excipiente extragranular, y

a su proceso de preparación.