

PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria, Turismo

PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003597- -00000-0000

SOLICITUD

Fecha: 2011-01-14 14:05:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-3597

54. TITULO: FORMULACION FARMACEUTICA DE EPROSARTAN

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/46, A61K 31/4178,
A61K 31/549, A61P 9/04,
A61P 9/12, A61P 13/12

71. SOLICITANTES: ABBOTT HELTHCARE PRODUCTS B.V.

DOMICILIO:

C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp -
HOLANDA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

Edison Rana
11-02-2011
N. Ego

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.**

Dirección: **C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA**

Domicilio: **NL-1381 CP Weesp
HOLANDA**

Lugar de Constitución: **HOLANDA**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **7560770** Fax: **7550158**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

39'779.654

TPA

70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2009/058724

Fecha

09/07/2009

Publicación Internacional No.

WO 2010/003996 A1

Fecha

14/01/2010

⑥

Título (54)

FORMULACION FARMACUETICA DE EPROSARTAN

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/46, A61K 31/4178, A61K 31/549, A61P 9/04, A61P 9/12, A61P 13/12

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

61/080,067

11/07/2008

EP

08160211,2

11/07/2008

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-001322 y 11-001327

Fecha

Enero 7 de 2011

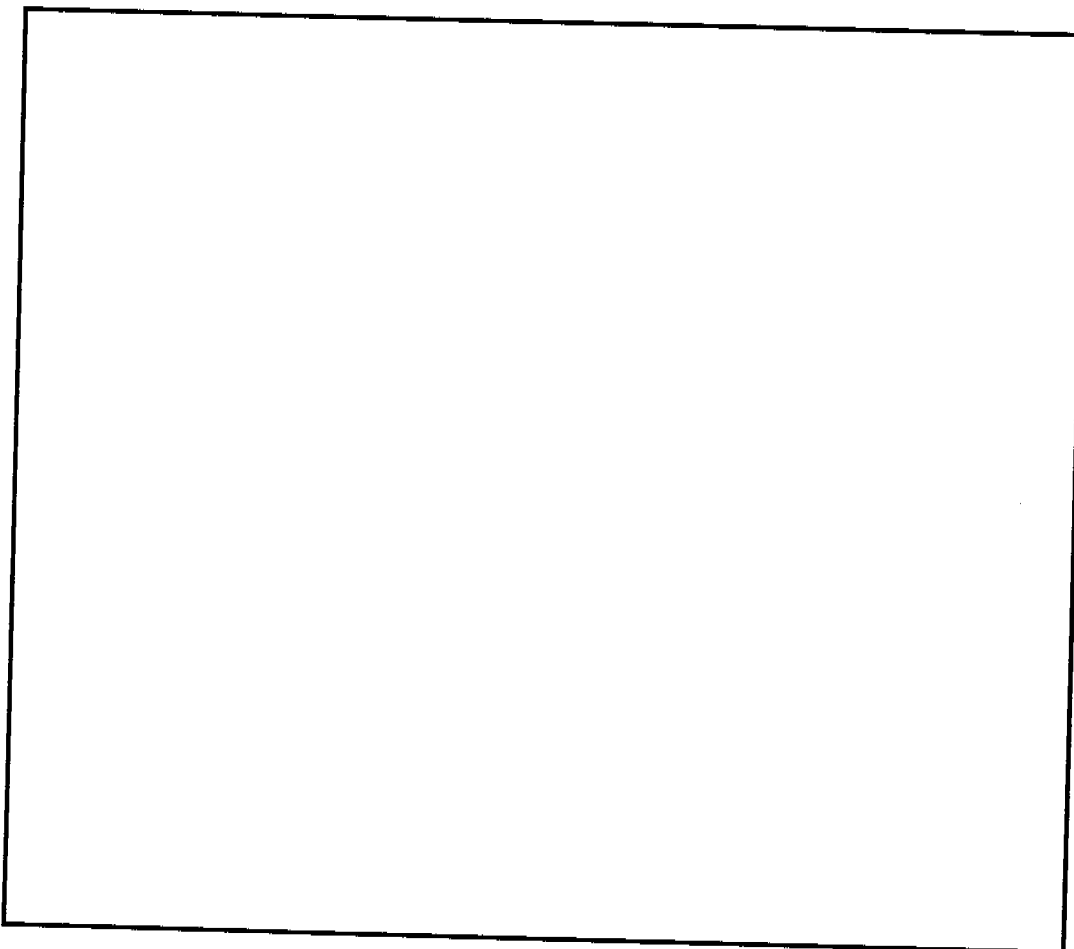
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

0000002

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/306 (notificación de cambio de nombre)

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **PAULUS A. J. LINK**
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
2. **MARCELLUS M. VAN DER HULST**
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
3. **GERHARD-WILHELM LENBERG**
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA
4. **CORNELIS R. VAN DEN AKKER**
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
HOLANDA

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001322

Bogotá D.C., 07 de 2011 - 14:51:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387633665	07/01/2011	7.797.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003597- -00000-0000

Fecha: 2011-01-14 14:05:57

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 114

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 001327

Bogotá D.C., 07 de 2011 - 14:51:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

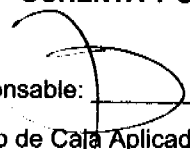
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387633665	07/01/2011	7.797.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	81.000.00	81.000.00
				\$81.000.00
=====				

SON: **OCHENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003597- -00000-0000

Fecha: 2011-01-14 14:05:57

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 114

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 7 de 2011 - 14:51:11

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
 (19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau



(43) International Publication Date
 14 January 2010 (14.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/003996 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/46 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
 A61K 31/549 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/058724

(22) International Filing Date:

9 July 2009 (09.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/080,067	11 July 2008 (11.07.2008)	US
08160211.2	11 July 2008 (11.07.2008)	EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V. [NL/NL]; C.J.
 van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LINK, Paulus A. J.**
 [NL/NL]; Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van Houten-
 laan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **VAN DER HULST,**
Marcellus M. [NL/NL]; Solvay Pharmaceuticals B.V.,
 C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp (NL). **BIE-**
LENBERG, Gerhard-Wilhelm [DE/DE]; Solvay Phar-
 maceuticals B.V., C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP
 Weesp (DE). **VAN DEN AKKER, Cornelis R.** [NL/NL];

Solvay Pharmaceuticals B.V., C.J. van Houtenlaan 36,
 NL-1381 CP Weesp (NL).

(74) Agent: **VERHAGE, Marinus**; Octrooibureau Zoan B.V.,
 P.O. Box 140, NL-1380 AC Weesp (NL).

(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, BR, BW, BY, BZ,
 CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
 DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
 HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
 KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
 ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
 NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
 SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
 ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
 TM), European (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, SE, SI, SK, SM,
 TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
 ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: EPROSARTAN COMPOSITIONS

(57) Abstract: The disclosed invention relates to a method of treatment of a disorder modulated by blocking angiotensin II (All) receptors, and particularly selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, by administering to a subject in need thereof an effective dose of an eprosartan compound. With reference to the Recommended Effective Daily Dose of 600 mg, calculated on the basis of eprosartan administered in the form of eprosartan mesylate, it has now been found that a lower dose of eprosartan can be administered when the eprosartan compound is eprosartan acid. This dose is in the range of from 410 to 490 mg, most preferably about 450 mg.

EPROSARTAN COMPOSITIONS

[0001] Field of the Invention

[0002] The present invention relates to a method of treatment of a disorder modulated by blocking angiotensin II (All) receptors, and particularly selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, by administering to a subject in need thereof, an eprosartan compound in a dose sufficient to treat such disorders (the Recommended Effective Daily Dose). The invention further relates to providing a drug product that is bio-equivalent with a reference drug product that has eprosartan mesylate as the active substance. Also, the invention pertains to a pharmaceutical dosage unit for the administration of eprosartan and to a pharmaceutical formulation comprising eprosartan.

[0003] Background of the Invention

[0004] Eprosartan is (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxy phenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl] methylene-2-thiophenepropionic acid. Eprosartan is the subject of U.S. Patent No. 5,185,351 (the 351 patent), issued February 9, 1993. See also EP 0 955 294, which has a similar disclosure. EP 0 955 294 describes the synthesis and general use as All receptor antagonists, of eprosartan and related compounds is disclosed. A synthesis example of eprosartan acid is included. The preference in this disclosure is given to the methyl sulfonate (eprosartan mesylate).

[0005] The state of the art in respect of the aforementioned method of treatment is the existing commercial form in which eprosartan, namely eprosartan mesylate.

[0006] However, the variable and mean absolute bioavailability of eprosartan mesylate is approximately 13%. As a result, high doses may be required for an effective treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure. Effective daily doses range from 400 to 800 mg, calculated on the basis of eprosartan.

[0007] The Recommended Effective Daily Dose of eprosartan mesylate is 600 mg, calculated on the basis of eprosartan. In some cases, a starting regimen is prescribed in

which an initial dose of 300 mg per day is administered. The Recommended Effective Daily Dose can be achieved by the once daily administration of the aforementioned eprosartan mesylate 600 mg tablets, or by the twice daily administration of eprosartan mesylate 300 mg tablets.

5

[0008] The Recommended Effective Daily Dose can also be characterized with reference to the plasma levels of eprosartan it achieves. For example, following the administration of the eprosartan compound, in the Recommended Effective Daily Dose, to a human subject, the subjects exhibit at least one of:

- 10 (a) a mean plasma C_{max} of eprosartan of between 2200 and 3600 ng/ml; or
(b) a mean plasma AUC_{0-1} of eprosartan of between 8000 and 11000 hr·ng/ml.

[0009] By way of further background, the following documents reference eprosartan.

- 15 [0010] US Patent No. 5,656,650 relates to pharmaceutical compositions comprising, in addition to an A_{II} receptor antagonist, a second agent being a diuretic, a calcium channel blocker, a β -adrenoceptor blocker, a renin inhibitor, or an angiotensin converting enzyme inhibitor. As to eprosartan, the document exemplifies oral dosage forms of 100 mg eprosartan acid. The total daily dose of the A_{II} receptor antagonist is broadly
20 indicated to be from about 5 mg to about 1000 mg. The document does not suggest any change to the aforementioned Recommended Effective Daily Dose.

- [0011] WO 99/25321 addresses the high tablet weight of eprosartan mesylate dosage units. It is proposed to provide high drug load tablets on the basis of anhydrous
25 eprosartan acid. The document refers to the above-mentioned typical effective dose, viz. 600 mg (calculated based on eprosartan). The document refers to 600 mg dosage units, and does not indicate any alteration of the aforementioned Recommended Effective Daily Dose. The reference apparently does not fully succeed in providing the required 600 mg dosage units. Although a broad dosage range of 50 mg to 1 g is given, the
30 preferred dosage units contain from about 200 to about 400 mg of the eprosartan acid. It is indicated that these are to be taken 1-4 times daily, preferably 1-2 times daily. This is commensurate with the aforementioned state of the art doses of 300 respectively 600 mg.

[0012] FR 2 886 150 addresses the administration of active substances the solubility of which varies strongly with varying gastric pH, of which eprosartan is given as an example. It is referred to as a problem in the sense that these drugs, within the same patient, may lead to variable plasma levels depending, e.g., on the time of day the drug is taken, and whether the patient has a fed or empty stomach. The reference proposes to address this problem by providing the active substance with a coating, or by combining it with a matrix, which coating or matrix allows the controlled release of the active substance. As an example, a 300 mg dosage unit of eprosartan is given. The reference does not indicate any alteration of the Recommended Effective Daily Dose i.e., considering the standard dosage amounts in the art, this exemplified dosage unit would normally be given twice a day so as to reach the standard effective dose of 600 mg eprosartan.

[0013] FR 2 882 260 refers to multiple daily administrations of All receptor antagonists, on account of their low half-life values. As a solution, it is proposed to provide multi-microparticulate dosage forms for the prolonged release of these compounds. For eprosartan an example is given of a 400 mg microparticulate dosage unit, which is indicated to prolong the duration of release by 6 hours. The document neither indicates the daily doses required, nor does it indicate any alteration of the Recommended Effective Daily Dose.

[0014] In respect of the latter two references, it is noted that in the present invention it is particularly desired to provide a straightforward immediate-release formulation for eprosartan.

[0015] "Immediate Release Formulation" means any formulation such that by the time eprosartan leaves the stomach, it is either in solution or it is in the form of a suspension of fine particles, i.e. a form from which eprosartan can be readily absorbed. More particularly, the term "Immediate Release" refers to a release of at least 75 %, and preferably at least 90% of the drug in a dissolved form from the dosage form within 90 minutes, preferably within 60 minutes. Most particularly, the term "Immediate Release" refers to a release of at least 75% within 45 minutes. Preferred Immediate Release Formulations release at least 90% of the drug in 30 minutes, more preferably in 15 minutes and most preferably at least 95% of the drug in 15 minutes. The release rates

referred to are those as determined in accordance with The United States Pharmacopeia (USP) as described in Example 8.

5 [0016] None of the foregoing references addresses the desire to provide an eprosartan dosage unit on the basis of an eprosartan drug substance that has a better bioavailability than the standard in the art, viz. eprosartan mesylate.

[0017] Summary of the Invention

10 [0018] It would be desired to provide an eprosartan compound having a better bioavailability than the current standard, eprosartan mesylate. This would allow achieving the Recommended Effective Daily Dose on the basis of a lower amount of drug or, in other words, providing bio-equivalent tablets, having a lower amount of drug. This is generally recognized as a benefit to patients.

15 [0019] Surprisingly, it was found that eprosartan acid is such a better bioavailable eprosartan compound.

20 [0020] Thus, the invention, in one aspect, is in a treatment with eprosartan as above, i.e. within the Recommended Effective Daily Dose, wherein the eprosartan compound is an effective dose of eprosartan acid.

25 [0021] In another aspect, the invention presents a dosage unit of eprosartan acid of 410-490 mg, preferably 440-460 mg, and particularly of about 450 mg. In a further aspect, the invention provides such an eprosartan acid dosage unit, for use in a treatment as referred to above, wherein the treatment comprises the once daily administration of said dosage unit. Also, in still another aspect, the invention provides a pharmaceutical formulation comprising eprosartan acid and at least one excipient selected from the group consisting of alpha lactose monohydrate and polyalcohols, such as mannitol.

30 [0022] In yet another aspect, the invention is in the use of eprosartan acid for the purpose of providing a drug product that is bio-equivalent with a reference drug product comprising eprosartan mesylate as the active substance, wherein the bio-equivalent

dose of eprosartan acid is lower than the reference dose of eprosartan mesylate, calculated on the basis of eprosartan acid.

5 [0023] The invention further relates to formulations of eprosartan having improved bioavailability compared with the present marketed eprosartan mesylate formulations, processes for manufacturing these formulations and methods of using the eprosartan formulations of the present invention in the treatment of certain disease states in mammals, in particular man.

10 [0024] Description of the Figures

Figure 1 depicts the XRPD pattern of polymorphic form α eprosartan acid

Figure 2 depicts the XRPD pattern of polymorphic form β of eprosartan acid

Figure 3 is a graph representing Geometric Mean Eprosartan Plasma Concentration

15 Time Profiles for all Treatments discussed in Example 8 (0-10 hour profiles)

[0025] Detailed Description of the Invention

[0026] 1. *Effective dose in the treatment of All receptor-modulated disorders*

20 [0027] Eprosartan serves in the treatment of disorders modulated by blocking angiotensin II (All) receptors. The invention particularly pertains to disorders selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof.

[0028] The method of treatment to which the invention pertains, is by administering to a subject in need thereof, a dose of an eprosartan compound within the Recommended Effective Daily Dose, i.e. the level of administration of eprosartan commensurate with the
25 doses approved for the treatment of the aforementioned disorders.

[0029] As mentioned above, the Recommended Effective Daily Dose is 600 mg (calculated based on eprosartan) as present in eprosartan mesylate.

30 [0030] The Recommended Effective Daily Dose effective dose serves to introduce into the subject's plasma a level of eprosartan corresponding to the level introduced upon the administration of crystalline eprosartan mesylate in a dosage amount of 600 mg.

[0031] More particularly, the Recommended Effective Daily Dose is a dose of an eprosartan compound following its administration to human subjects, and the subjects exhibit at least one of:

- (a) A mean plasma C_{max} of eprosartan of between 2200 and 3600 ng/ml;
- 5 (b) A mean plasma AUC_{0-t} of eprosartan of between 8000 and 11000 hr·ng/ml;

"AUC" means the Area Under plasma concentration time Curve.

[0032] According to the invention, eprosartan acid is administered in an effective daily
10 dose of from 410 to 490 mg. Preferably, eprosartan acid is administered in a daily dose of from 420 to 480 mg. More preferably, said daily dose ranges from 430 to 470 mg, and even more preferably from 440-460 mg. Most preferably, eprosartan is provided in a daily dose of 450 mg.

15 [0033] The invention also pertains to dosage units comprising eprosartan acid in a single daily dose within any of the foregoing ranges, and most preferably comprising 450 mg of eprosartan acid.

[0034] Whilst the benefit of the invention is more fully enjoyed, in comparison with a
20 single eprosartan mesylate 600 mg dosage unit, by the single administration of an eprosartan acid dosage unit within the above ranges, it will be understood that it will be possible to administer the daily dose of eprosartan acid as mentioned above, by multiple administrations of a lower dose of eprosartan acid. Upon such a multiple administration,
25 it is to be taken into account that the total daily dose of eprosartan acid will be 410-490 mg, preferably 420-480 mg, more preferably 430-470 mg, still more preferably 440-460 mg and, most preferably 450 mg.

[0035] If the eprosartan acid is administered in multiple dosage amounts during a day,
30 this is preferably in two half-dosage amounts of the daily dose. The half dosage amounts can be provided for by an appropriate score in a tablet having the daily dosage amount, or it can be provided for by means of separate dosage units comprising the appropriate half dosage strength. If desired, such half-strength dosage units can also be administered simultaneously so as to have the effect of a single daily dose.

[0036] The invention has for its purpose to provide a treatment that can be considered similar to the treatment with eprosartan mesylate. By "similar" it is meant that the treatment is with an eprosartan compound at a dosage level considered bio-equivalent with the appropriate dosage level of eprosartan mesylate.

- 5 [0037] Surprisingly, it was found that if the eprosartan compound is eprosartan acid, the dosage level of the eprosartan acid that is bio-equivalent with a dosage level of x mg eprosartan mesylate (with x calculated on eprosartan acid and being between 400 and 800 mg), is lower than x mg.

- 10 [0038] Although the invention pertains to a method of treatment in which the Recommended Effective Daily Dose of eprosartan is administered, the present invention would allow, also in cases where other dosage amounts of the marketed drug eprosartan mesylate might be used, to employ a *pro rata* lower amount of eprosartan acid. Generally, the dosage level (calculated on eprosartan acid) achievable with the invention herein is from 70% to 80%, and particularly 75%, of the effective dose
15 (calculated on the basis of eprosartan acid) of eprosartan mesylate. Thus, e.g., in the event of the initial treatment dose of eprosartan mesylate 300 mg as referred to above, the present invention allows the administration of eprosartan acid 210-240 mg, and preferably 225 mg. Similar conversions will hold for other dosage amount of eprosartan mesylate.

- 20 [0039] The substantial reduction of the eprosartan strength in the treatment of the invention is unforeseen in the art. Therein, the problem of finding a better bioavailable, bio-equivalent alternative to eprosartan mesylate is not addressed. References on eprosartan acid, and salts, include a variety of patent documents from the early 1990s in which formulation examples are included, e.g. of eprosartan acid 75mg or 100mg: EP 0
25 955 294, WO 92/10189, US 5,418,250, US 5,185,351, WO 199/10097, US 5,656,650, WO 92/10181, US 6,034,114, WO 92/10182, US 6,028,091, EP 561 977, US 6,025,380, EP 561 876. These examples are not related to a method of treatment using eprosartan at the aforementioned effective doses.

- 30 [0040] Whilst the aforementioned references thus do not address the present invention, the formulations of eprosartan acid disclosed therein could in fact be put to use in the

present invention, provided that they are administered at the above-discussed appropriate lower dosage level as compared to the dosage level of eprosartan mesylate.

[0041] With reference to the aforementioned dose ranges of eprosartan acid, which surprisingly serve to administer eprosartan at a level within the Recommended Effective
5 Daily Dose, the invention also includes the pharmaceutical formulations *per se* that can be used as described above. Thus, in a further aspect, the invention is a pharmaceutical formulation comprising 410-490 mg, preferably 420-480 mg, more preferably 430-470 mg, even more preferably 440-460 mg, and most preferably 450 mg of eprosartan acid.

10 [0042] 2. *Eprosartan drug product for use in the treatment of All receptor-modulated disorders*

[0043] To the extent that the invention is in a method of treatment of the human body, it
15 can also be viewed as residing in an eprosartan drug product for use in such a method of treatment.

[0044] Thus, the invention also pertains to an eprosartan drug product for use in a method of treatment of a disorder modulated by blocking angiotensin II (All) receptors,
20 and particularly selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, by administering to a subject in need thereof, an effective dose of an eprosartan compound at a level of administration so as to achieve the Recommended Effective Daily Dose, wherein the eprosartan compound in the drug product is eprosartan acid.

25 [0045] As to the effective dose of eprosartan acid, the considerations given above under (1.) are applicable as well.

[0046] 3. *Providing a bio-equivalent eprosartan drug product*

30 [0047] By virtue of this invention, it has become possible, and unexpectedly so, to provide a drug product that is bio-equivalent with the existing eprosartan mesylate drug product, yet on the basis of a lower dosage strength of eprosartan.

[0048] The invention thus also resides in the use of eprosartan acid for the purpose of providing a drug product that is bio-equivalent with a reference drug product comprising crystalline eprosartan mesylate as the active substance, wherein the bio-equivalent dose of eprosartan acid is lower than the reference dose of eprosartan mesylate, calculated on the basis of eprosartan acid.

[0049] Similarly, the invention resides in a method of providing an eprosartan drug compound that is bio-equivalent with a reference drug product comprising eprosartan mesylate, by providing the eprosartan drug compound and registering it with a regional or national authority responsible for the grant of a Marketing Authorization for drugs (such as the US FDA (United States Food and Drug Administration)) on the basis of the appropriate bio-equivalency studies, wherein the eprosartan drug compound is eprosartan acid. Here too, the bio-equivalent dose of eprosartan acid is lower than the reference dose of eprosartan mesylate, calculated on the basis of eprosartan acid. The concept of bio-equivalency is known in the art.

[0050] In the framework of the present invention the expression bioequivalent means: the absence of a significant difference in the rate and extent to which the eprosartan becomes available after administration of the new formulation and the 600 mg mesylate formulation in plasma under similar conditions in an appropriately designed study. The absence of a "significant difference" as mentioned above in the framework of the present invention means that the 90% confidence interval for the AUC ratio and the 90% confidence interval for the C_{max} ratio are lying within an acceptance interval of 80-125%, preferably in an acceptance interval of 90-111% and most preferably in an acceptance interval of 95-105%. Appropriate designs for bio-equivalence studies are well known to the skilled person.

[0051] This concept of bio-equivalency serves to avoid an undue repetition of human clinical trials, by allowing a drug manufacturer (usually indicated as a "generic drug manufacturer") to register a copy of a reference drug on the basis of limited trials, in which it is merely shown that the copy is bio-equivalent with the reference drug (the inference being that a bio-equivalent drug by definition will have similar efficacy and safety).

[0052] The result of the invention, in terms of providing a drug that is bio-equivalent with eprosartan mesylate, is that the effective daily dose of eprosartan acid will be lower than the Recommended Effective Daily Dose, calculated on the basis of eprosartan acid, as present in eprosartan mesylate, the reference drug.

5

[0053] Without wishing to be bound by theory, the present inventors believe that a further advantage can be attributed to the relatively high bioavailability of eprosartan acid, viz. a lower variability of pharmacokinetic parameters. Thus, the selection of eprosartan acid as the active ingredient will lead to better possibilities of providing a bio-equivalent product, with a lower sensitivity for small dosage or formulation changes.

10

[0054] 4. *Eprosartan acid*

[0055] (E)- α -[2-n-Butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thio-phenepropionic acid (further referred to as eprosartan acid) is known to exist in a crystalline form from US 5,185,351. Reference should be made to US 5,185,351 for its full disclosure, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference. Eprosartan acid is an amphiphilic molecule containing two acidic (allylic carboxylic acid and phenylic carboxylic acid) and one basic (imidazole) functional groups. At lower pH (below 2) the imidazole nitrogen will be protonated (form ii). As the pH increases, the allylic carboxylic group will be deprotonated (form iii). Estimated pKa of the allylic carboxylic group is 2.9. As the pH increases further, the phenylic carboxylic group will be deprotonated (form iv) followed by the deprotonation of the protonated imidazole group (form v). The estimated pKa of the phenylic carboxylic group is 5.9 and that of imidazole group is 6.8.

15

20

[0056] In accordance with the invention, the eprosartan acid is not restricted to any particular form, e.g., crystalline or amorphous. Preferably, the eprosartan acid is crystalline.

25

[0057] Crystalline eprosartan acid exists in two different polymorphic forms, further mentioned as the α (alpha) and β (beta) forms. The polymorphic form α (alpha) of eprosartan acid has the highest thermo-dynamic stability up to 200°C. Although the present invention is illustrated by using the α (alpha) form of eprosartan acid, the invention can be used in the same way by using the β (beta) form of eprosartan acid

30

[0058] The α polymorphic form of eprosartan acid is prepared by crystallizing the compound from acid medium (e.g. from acetic acid or formic acid) or by crystallizing the compound from ethanol/water while seeding. This polymorphic form is also described in WO 99/25321 and US 5,185,351, although these publications are silent as to the way of preparation. The β polymorphic form of eprosartan acid is prepared by crystallizing the compound from ethanol/water without seeding.

[0059] The anhydrous forms of eprosartan acid polymorphic form β exhibits a melting range, expressed as onset value in the DSC curve, of 264-269°C. The anhydrous forms of eprosartan acid polymorphic form α exhibits a single thermal event, a melting endotherm at about 269 °C. No significant weight loss prior to melting is observed in its TGA (thermo gravimetric analysis), for both compounds, suggesting that these compounds do not contain significant quantities of surface adsorbed water and/or residual solvents. The powder X-ray diffraction (XRD) patterns of eprosartan acid polymorphic form α , is presented in Figure 1. The powder X-ray diffraction (XRD) patterns of eprosartan acid polymorphic form β , is presented in Figure 2.

[0060] 5. *Formulations*

[0061] The present invention provides a formulation comprising eprosartan acid containing an amount of active ingredient that is considerably lower than a comparable formulation containing eprosartan mesylate while the same bioavailability of the active ingredient is maintained. More specifically, the present invention provides low dose eprosartan formulation comprising an amount of eprosartan acid, which is between 68.3% and 81.7%, particularly between 70% and 80%, and more particularly 75%, of the calculated amount eprosartan acid present in the comparable formulation comprising eprosartan mesylate. This means, e.g., that an eprosartan formulation comprising more than 420 mg and less than or equal to 480 mg crystalline eprosartan acid, and preferably about 450 mg, is bioequivalent to a comparable formulation containing 600 mg eprosartan acid in the form of eprosartan mesylate. This finding is surprising and unknown in the art. This also means that an eprosartan formulation comprising more than 210 mg and less than or equal to 240 mg crystalline eprosartan acid, and preferably about 225 mg, is bioequivalent to a comparable formulation containing 300 mg eprosartan acid in the form of eprosartan mesylate.

[0062] A comparable formulation in the framework of the present invention means a formulation having the same release characteristics, but for the amount of the active ingredient, i.e., as is known to the skilled person, the rate and amount of release of an active compound from a pharmaceutical formulation can be influenced by the composition of excipients (i.e. the non-active constituents) of the formulation.

[0063] In another aspect of the present invention a pharmaceutical composition is provided wherein following administration of the formulation comprising an amount of eprosartan acid which is between 68.3% and 81.7%, particularly between 70% and 80%, and more particularly 75%, of the calculated amount of eprosartan acid present in the comparable formulation comprising eprosartan mesylate and following administration of the both formulations to human subjects, the subjects exhibit at least one of:

(a) A mean plasma C_{max} ratio between 0.8-1.25 when comparing the eprosartan acid formulation with a comparable eprosartan mesylate formulation.

(b) A mean plasma AUC_{0-t} ratio between 0.8-1.25 when comparing the eprosartan acid formulation with a comparable eprosartan mesylate formulation.

[0064] The indicated plasma C_{max} and plasma AUC_{0-t} ratios are preferably between 0.9-1.11 and even more preferably between 0.95-1.05. In a further embodiment of the invention the amount of eprosartan acid is between 68.3% and 81.7% of the calculated amount of eprosartan acid present in the comparable formulation comprising eprosartan mesylate while maintaining the plasma C_{max} ratio and/or plasma AUC_{0-t} ratio indicated above. In an even further embodiment of the invention the amount of eprosartan acid is between 70% and 80% of the calculated amount of eprosartan acid present in the comparable formulation comprising eprosartan mesylate while maintaining the plasma C_{max} ratio and/or plasma AUC_{0-t} ratio indicated above. In an even further embodiment of the invention the amount of eprosartan acid is 75% of the calculated amount of eprosartan acid present in the comparable formulation comprising eprosartan mesylate while maintaining the plasma C_{max} ratio and/or plasma AUC_{0-t} ratio indicated above. This means 225 mg eprosartan acid when comparing with a formulation containing 300 mg eprosartan mesylate, and 450 mg eprosartan acid when comparing with a formulation containing 600 mg eprosartan mesylate.

[0065] In a further embodiment a pharmaceutical formulation is provided comprising 410-490 mg, preferably 420-480 mg, more preferably 440-460 mg, and most preferably about 450 mg of eprosartan acid and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein, following administration of the composition to a human subject, the subject exhibits at least one of:

- (a) A mean plasma C_{max} of eprosartan of at least about 2200 ng/ml; or
- (b) A mean plasma AUC_{0-t} of eprosartan of at least about 8000 hr·ng/ml.

[0066] Another aspect of the invention provides oral solid dosage forms of eprosartan acid according to the present invention, for the treatment of diseases in which blockade of angiotensin II receptors is indicated, for example, in the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure.

[0067] The formulations containing eprosartan acid exhibit significantly higher solubilities and faster dissolution in water, as well as in gastrointestinal fluids, than the comparable formulation containing eprosartan mesylate. The relative bioavailability in dogs for the eprosartan acid (administered as polymorphic form α) formulation (which formulation is comparable in the composition and amount of auxiliary substances) is 61 % higher and the mean AUC_{0-t} and C_{max} values increased 11% and 23%, respectively, when compared to the commercial eprosartan mesylate formulation. Consequently, lower strength tablets are needed for effective treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure, resulting in lower cost of goods and hence, significantly improved patient compliance.

[0068] The present invention therefore relates to a low dose eprosartan formulation containing 410-490 mg, preferably 420-480 mg, more preferably 430-470 mg, even more preferably 440-460 mg, and most preferably about 450 mg of eprosartan acid, being bioequivalent to the same formulation containing 735 mg crystalline eprosartan mesylate. The eprosartan acid in the abovementioned formulation is preferably in the crystalline form, the amount of eprosartan in the formulation is preferably higher than 30 % w/w and lower than 70% w/w. Further, the formulation does not contain more than 5% w/w of arginine and preferably no arginine at all. In respect of bioequivalence with the above-discussed 600 mg eprosartan formulation (735 mg of eprosartan mesylate), in a particularly preferred embodiment the daily dose applied in the invention, as preferably

comprised in a single daily dosage unit, is an amount of eprosartan acid of from 420 mg to 450 mg.

[0069] In accordance with the present invention, it has been found that stable tablet formulations containing (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid can be produced by pharmaceutical processes known in the field, e.g., wet-granulating, direct compression, spray drying, slugging etc.

[0070] In a further, more specific, embodiment the formulation of the present invention comprises (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid and an alkali system in an amount greater than 20% w/w of the composition, preferably comprising a mixture of at least two alkaline compounds in the ratio 1:20 to 20:1 and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

[0071] In further preferred embodiment, the alkali system comprises a mixture of sodium bicarbonate and sodium carbonate such as Buffered Soda™ (mixture of 41.5% - 44.5% w/w sodium carbonate and 58.5% - 55.5% sodium bicarbonate) and Effer-Soda™-12 (mixture of 83-90% w/w sodium bicarbonate and 10-17% w/w sodium carbonate), marketed by SPI Pharma. Effer-Soda™-12 is a highly stable, surface modified sodium bicarbonate powder. It is produced by converting the surface of sodium bicarbonate particles to sodium carbonate. Primarily, Effer-Soda™-12 contains 83-90% w/w sodium bicarbonate and 10-17% w/w sodium carbonate. The outer layer of sodium carbonate absorbs moisture (from the atmosphere or composition) and forms sodium sesquicarbonate, which is stable up to 70°C temperature. This protection mechanism provided by the heat stable sodium sesquicarbonate prevents early effervescent reaction at ambient and elevated temperature storage conditions.

[0072] Surprisingly, it has been found that using an alkaline compound in the formulation, alone or in a mixture, e.g. Effer-Soda™-12, the bioavailability of eprosartan acid as evidenced during an *in vivo* dog study is even more increased compared with eprosartan acid in the existing commercial formulation. The mean relative bioavailability in dogs (measured in 6 dogs) for the eprosartan acid (administered as polymorphic form α) formulation containing Effer-Soda™-12 is 107 % higher and the mean AUC_{0-t} and C_{max} values increased 31% and 30%, respectively, when compared to the commercial eprosartan mesylate formulation. Consequently, lower strength tablets are needed for

effective treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure, resulting in lower cost of goods and hence, significantly improved patient compliance.

[0073] In yet another embodiment, for ease of providing an eprosartan acid dosage unit that is bioequivalent with eprosartan mesylate, particularly in the Recommended Effective Daily Dose, the formulation is selected so as to provide a plasma concentration time curve of similar shape to that of the reference eprosartan mesylate formulation. To this end, the eprosartan acid is preferably formulated with lactose as an excipient, more preferably lactose monohydrate 200M. Such a preferred lactose grade is marketed e.g. as Pharmatose® 200M. Other suitable excipients include other grades of alpha lactose monohydrate, dextrose, fructose, sucrose, cellulose, and polyalcohols. Polyalcohols, preferably spray-dried polyalcohols, include mannitol, sorbitol, and xylitol.

[0074] In connection herewith, the invention also pertains to a pharmaceutical formulation comprising the aforementioned effective daily dose of eprosartan, and at least one excipient selected from the group consisting of alpha lactose monohydrate and polyalcohols, more preferably lactose monohydrate 200M. Preferred formulations further comprise crospovidone (cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone) as a disintegrant. A still more preferred formulation comprises granules of lactose monohydrate 200M and microcrystalline cellulose, more preferably silicified microcrystalline cellulose as a binder, starch and crospovidone. As extragranular components preferably also crospovidone is present, as well as magnesium stearate (lubricant).

[0075] A most preferred dosage unit comprises: 450 mg of eprosartan acid, 71.25 mg of alpha lactose monohydrate 200M (particularly Pharmatose® 200M), 60.0 mg of silicified microcrystalline cellulose (particularly Prosolv® SMCC90), 9.040 mg of starch, and 7.5 mg of crospovidone (particularly Polyplasdone® XL10. Preferably, the extragranular components are 7.5 mg of crospovidone (which brings the total of crospovidone in the dosage unit to 15 mg) and 7.5 mg of magnesium stearate.

[0076] The formulations of the invention may comprise a diuretic compound as a further active ingredient, such as hydrochlorothiazide or furosemide, the diuretic compound preferably being hydrochlorothiazide. The amount of the diuretic present in a dosage unit is from about 1 mg to about 500 mg, preferably between 10 and 200 mg. The most preferred dose for hydrochlorothiazide is 12.5 mg. Naturally, these dose ranges can be

adjusted on a unit basis as necessary to permit divided daily dose and, as noted above, the dose will vary depending on the nature and severity of the disease, weight of patient, special diets and other factors.

[0077] 6. *Release*

5 [0078] The formulation according to the present invention may be produced as an immediate release or modified (sustained or targeted) release oral solid dosage form (capsule or tablet). As used herein, by sustained release is meant any formulation that achieves slow release of drug over an extended period of time. An example of a
10 sustained release system is a matrix formulation. By targeted release is meant any formulation having an enteric coat or a sustained release coat where timed release is achieved by a barrier coating. As used herein, granulation means a solid containing the drug substance mixed with pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

[0079] As mentioned above, the present invention particularly pertains to dosage forms of the immediate release type. This refers to a release of at least 75 %, and preferably at
15 least 90% of the drug in a dissolved form from the dosage form within 90 minutes, preferably within 60 minutes. Preferred immediate release formulations release at least 90% of the drug in 30 minutes, more preferably in 15 minutes and most preferably at least 95% of the drug in 15 minutes. The release rates referred to are those as determined in accordance with The United States Pharmacopeia (USP).

20 [0080] In a particularly preferred embodiment, in all aspects of the invention, the eprosartan formulation used is one exhibiting a release profile of: 36% in 5 minutes, 95% in 15 minutes, and 100% in 30 minutes.

25 [0081] The release is determined in accordance with USP. In particular, this refers to dissolution testing using the USP Dissolution Apparatus II with a dissolution medium 0.2 M phosphate buffer at pH 7.5, a medium volume of 1000ml with a temperature of $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ at a paddle speed of 50 rpm, taking samples with a sample volume of 10 ml and measuring in a QS Flow cell with a path length of 1 mm at a wavelength of 235 nm. The
30 0.2 M phosphate buffer was prepared by dissolving 302.6 g of disodium hydrogen phosphate dihydrate and 40.8 g of potassium dihydrogen phosphate in 10 litres of pure

water. The pH was adjusted to 7.50 ± 0.05 with addition of either 5 M sodium hydroxide or 85% phosphoric acid.

[0082] 7. *Manufacture*

[0083] Eprosartan acid can be manufactured in accordance with the aforementioned
5 '351 patent. It is preferably purified by recrystallization.

[0084] Pharmaceutical formulations of eprosartan acid can be manufactured generally in accordance with techniques known in the art. Preferably, the formulations are made in a wet-granulation process comprising dry mixing the active ingredient and excipients, adding water, and executing one or more granulation steps, e.g. in a fluid bed granulator
10 and processing the resulting granules into a dosage form, such as filling into capsules, or compressing into tablets. Carriers or excipients may include e.g. diluents, binders, and disintegrants. Further, particularly before tableting, a lubricant such as magnesium stearate can be added. Preferred diluents are lactose, microcrystalline cellulose, starch; the latter can also serve as a disintegrant. The carriers or excipients commonly used in
15 pharmaceutical industry are well described in the literature, e.g. the Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. Wade and P. J. Weller (Editors), American Pharmaceutical Association (1994). The dosage forms can be capsules or tablets for immediate release. The formulations can also be processed into matrix-based or film-coated dosage forms (beads, pellets or tablets) intended for modified or targeted release.

[0085] Any combination of pharmaceutically acceptable carriers or excipients, e. g. diluents, fillers, binders and disintegrants, in desired proportions may be utilized with the spray dried or fluid bed granulated drug substance and immediate or modified release dosage forms of the present invention.

[0086] Pharmaceutically acceptable crystallization inhibitors include poly (vinyl
25 pyrrolidone) and urea. Fillers and diluents include, but are not limited to, the following: lactose (hydrous as well as anhydrous), starch (unmodified (corn starch) or modified (for example, Starch 1500 available from Colorcon)), mannitol, sorbitol, cellulose, inorganic sulfates and phosphates. Disintegrants include, but are not limited to, the following: sodium starch glycolate, sodium carmellose and crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and
30 binders include, but are not limited to, the following: gelatin, corn starch, modified starch (Starch 1551, pregelatinized starch), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC),

hydroxypropyl cellulose (HPC), sodium carboxy methyl cellulose, alginic acid, acacia and amino acids such as glycine, L-arginine, etc. Examples of excipients suitable for modified release applications include, but are not limited to, the following: high molecular weight HPMCs, polymethacrylate polymers known as Eudragit, polyethylene oxide, Polyox® (Union Carbide Corporation), modified ethyl cellulose, Surelease® (Colorcon), crosslinked acrylic acid polymers, Carbopol® (BF Goodrich Speciality Chemicals) and waxy materials, such as glyceryl behenate (Compritol®), glyceryl palmitostearate (Precirol®), and Gelucires® [all from Gattefosse s. a., France] and carnauba wax.

[0087] Preferably, the pharmaceutically acceptable excipients used as bulking agents during the spray drying/granulation process of this invention are lactose, mannitol, Povidone (PVP), sucrose, sodium starch glycolate, and microcrystalline cellulose to be incorporated in stable oral solid dosage forms of eprosartan by blending with additional excipients in desired proportions. More preferably, the excipients used as bulking agents during the spray drying/granulation process are mannitol/lactose, microcrystalline cellulose, sucrose, sodium starch glycolate and Povidone (PVP). Most preferably, the excipients used as bulking agents during the spray drying/granulation process are lactose, microcrystalline cellulose and sodium carmellose.

[0088] Preferably, the bulking agents used in the formulation are present in 2-80% on a weight for weight basis. Most preferably, the bulking agent(s) may be present at as low as 5-50% on a weight for weight basis.

[0089] The process for preparing the solid dosage forms in accordance with the present invention may be carried out using a combination of a blender/stirrer, a spray dryer or a fluid bed granulator, a comminuting mill, sieving equipment, a powder blender, a capsule filling machine or a tableting machine. Optionally, the spray-dried material may be processed using a roto granulator to produce spherical granules, which may be polymer film coated to impart modified release properties. Tablets of the spray dried/fluid bed granules may be optionally polymer film coated to produce delayed, sustained, or targeted release dosage forms.

[0090] Thus, the present invention provides a pharmaceutical composition, which comprises (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid. The pharmaceutical composition is adapted for oral administration. The composition is presented as a unit dose pharmaceutical composition

containing from 410 to 490 mg of (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid, preferably 420-480 mg. more preferably 430-470 mg, still more preferably 440-460 mg, and most preferably about 450 mg. Such a composition is normally taken one time daily. The preferred unit dosage forms include tablets or capsules. The compositions of this invention may be formulated by conventional methods of admixture such as blending, filling and compressing. Suitable pharmaceutically acceptable excipients for use in this invention include diluents, fillers, binders and disintegrants. Preferably, the composition is a dry-mix formulation as described above.

10 [0091] (E)- α -[2-n-Butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid may be co-administered with other pharmaceutically active compounds, for example, in physical combination or by sequential administration. Conveniently, the compound of this invention and the other active compound are formulated in a pharmaceutical composition. Thus, this invention also relates to
15 pharmaceutical compositions comprising (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylene-2-thiophenepropionic acid, a pharmaceutically acceptable carrier, and a second pharmaceutically active compound selected from the group consisting of a diuretic, a calcium channel blocker, a β -adrenoceptor blocker, a renin inhibitor, and an angiotensin converting enzyme inhibitor. Examples of compounds
20 which may be included in pharmaceutical compositions in combination with (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid are diuretics, particularly a thiazide diuretic, such as hydrochlorothiazide, or a loop diuretic, such as furosemide, calcium channel blockers, particularly dihydropyridine antagonists, such as nifedipine, β -adrenoceptor blockers, such as propranolol, renin
25 inhibitors, such as enalkinen, and angiotensin converting enzyme inhibitors, such as captopril or enalapril. Preferably, the pharmaceutical composition contains 200-400 mg of (E) - α - [2-n-butyl-1- [(4-carboxyphenyl) -methyl] -1H-imidazol-5-yl] methylene- 2-thiophene-propionic acid in combination with 6.25-25 mg of hydrochlorothiazide.

[0092] No unacceptable toxicological effects are expected when (E) - α - [2-n-butyl-1-
30 [(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid is administered in accordance with the present invention.

[0093] (E)- α -[2-n-Butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid is useful for treating diseases in which blockade of the angiotensin II receptor would be beneficial. Preferably, this compound is used alone or in combination with said second pharmaceutically active compounds in the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure. Additionally, (E)- α -[2-n-butyl-1-[(4-carboxy-phenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylene-2-thiophenepropionic acid is of value in the treatment of left ventricular hypertrophy regression, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, muscular degeneration, hemorrhagic stroke, primary and secondary prevention of infarction, prevention of atheroma progression and the regression of atheroma, prevention of restinosis after angioplasty or bypass surgery, improving cognitive function, angina, glaucoma, and CNS disorders, such as anxiety.

[0094] The following examples are illustrative of the instant invention. These examples are not intended to limit the scope of this invention as defined hereinabove and as claimed herein below.

15 **[0095] Example 1a. Analytical methods.**

[0096] XRPD patterns were measured on a diffractometer using monochromatic CuK α radiation (tube voltage 40 kV, tube current 40 mA) at room temperature. IR spectra were recorded on a Fourier transform IR spectrometer in attenuated total reflectance (silicon crystal) with a spectral resolution of 2 cm⁻¹ using a mercury cadmium telluride detector. Melting points were determined on a DSC apparatus as onset temperatures of the melting endotherm using 40 μ L aluminum crucibles with a pierced lid. Temperature program: heating from 25 °C up to 300 °C with 10 K min⁻¹. N₂ atmosphere at a flow of 80 mL min⁻¹.

25 **[0097] Example 1b. Materials.**

[0098] Eprosartan acid can be prepared as described in US 5,185,351. The formulation indicated as "commercial tablet" containing eprosartan mesylate in an amount corresponding with 600 mg eprosartan is commercially available and contains apart from the active ingredient microcrystalline cellulose, lactose monhydrate, pregelatinised starch, crospovidone and magnesium stearate in the core and Opadry White, Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbate 80 and Titanium dioxide in the coating.

[0099] Example 2. Preparation of polymorphic form α of eprosartan acid.

[0100] Example 2.1 Preparation of polymorphic form α of eprosartan acid from
5 acetic acid

[0101] Eprosartan acid (50 g) was dissolved in 125 ml acetic acid by heating to 110°C. The solution was cooled to 20°C in about 1 hour and aged at this temperature for 1 hour. The product was isolated by filtration, washed twice with 50 ml water and successively dried at 65°C under vacuum to give 41 g eprosartan in the α (alpha) polymorph. The
10 XRPD pattern of polymorphic form α is given in Figure 1.

[0102] Example 2.2 Preparation of polymorphic form α of eprosartan acid from
acetic acid/methanol

[0103] Eprosartan acid (100 g) was dissolved in 200 ml acetic acid by heating to 110°C.
15 The solution was cooled to 10°C in about 1 hour; during this cooling, starting from 70°C 200 ml methanol was added slowly. The crystallization started at 52°C when approximately half of the methanol was added. The resulting slurry was aged at 10°C for 1 hour. The product was isolated by filtration, washed twice with 100 ml methanol and successively dried at 65°C under vacuum to give 93 g eprosartan in the α (alpha)
20 polymorph.

[0104] This procedure can also be carried out using ethyl acetate, isopropanol, ethanol, acetone, acetonitrile or water instead of methanol.

[0105] Example 2.3 Preparation of polymorphic form α of eprosartan acid from
25 formic acid/water

[0106] Eprosartan (50 g) was dissolved in 75 ml formic acid by heating to 50°C. At this temperature 200 ml water was added in about 40 minutes to crystallize the product. The resulting slurry was cooled to 15°C in about 30 minutes and aged at this temperature for
30 1 hour. The product was isolated by filtration, washed twice with 50 ml water and successively dried at 65°C under vacuum to give 45 g eprosartan in the α (alpha) polymorph.

[0107] Example 2.4 Preparation of polymorphic form α of eprosartan acid from ethanol/water by seeding

[0108] A slurry of eprosartan (106.8 g water wet, containing approximately 100 g eprosartan) in 125 ml ethanol and 73 ml water was heated to 55°C, while 61.8 g of an aqueous 32% sodium hydroxide solution was slowly added, to give a clear yellow solution having a pH of 12.9.

At 55°C the solution was acidified with 32% hydrochloric acid until pH 6.4. At this pH the crystallization was induced by seeding with 2 g eprosartan having the alpha polymorph. After aging the crystal slurry for 30 minutes, the acidification was continued to until a final pH of 5.2.

The slurry was cooled to 20°C before the product was isolated by filtration. The product was washed twice with 100 ml of a 1:1 mixture of ethanol and water and dried at 65°C under vacuum to give 97 g eprosartan in the α (alpha) polymorph.

[0109] Example 3. Preparation of polymorphic form β of eprosartan acid

[0110] A slurry of eprosartan (100 g) in 125 ml ethanol and 75 ml water was heated to 55°C, while 62.6 g of an aqueous 32% sodium hydroxide solution was slowly added, to give a clear yellow solution having a pH of 12.8.

At 55°C the solution was acidified with 37% hydrochloric acid until pH 5.2 to crystallize the product.

The slurry was cooled to 20°C and aged at this temperature for 1 hour before the product was isolated by filtration. The product was washed 3 times with 100 ml of a 1:1 mixture of ethanol and water and dried at 65°C under vacuum to give 97 g eprosartan in the beta polymorph. The XRPD pattern of polymorphic form beta is given in Figure 2.

[0111] Example 4. Rearrangement of polymorphic form β into polymorphic form α of eprosartan acid.

[0112] Mixtures of α (alpha) and β (beta) polymorphs of eprosartan (6 g each) were stirred at 60°C under the following conditions:

a) The eprosartan mixture was suspended in 15 ml ethanol, 18 ml water, 3.47 g NaCl and 0.56 ml 37% hydrochloric acid.

b) The eprosartan mixture was suspended in 15 ml ethanol, 18 ml water.

c) The eprosartan mixture was suspended in 15 ml formic acid and 40 ml water. The mixtures were sampled at regular intervals. The sample was filtered to isolate the eprosartan, which was then washed with water and dried before analysis on polymorphism. The samples obtained from condition a) and c) showed full conversion into the alpha polymorph after 6 hours. The sample obtained from condition b) showed full conversion into the alpha polymorph after 1 week.

[0113] Example 5. Preparation of a formulation containing 420 mg eprosartan acid by wet granulation

[0114] A formulation is prepared having the composition listed in Table 1.

Table 1

Component	%w/w	mg/700 mg*	Function	Reference to Standard
Intra-granular Components				
Eprosartan acid	60.0	420.0	Active	Internal Monograph
Pharmatose 200M	19.0	133.0	Diluent	Ph.Eur.
Avicel PH102	8.0	56.0	Compression Aid	Ph.Eur.
Starch 1500	8.0	56.0	Binder	Ph.Eur.
Ac-Di-Sol	3.0	21.0	Disintegrant	Ph.Eur.
Extra-granular Components				
Ac-Di-Sol	1.0	7.0	Disintegrant	Ph.Eur.
Magnesium Stearate	1.0	7.0	Lubricant	Ph.Eur.
Film Coating				
Opadry Yellow 03B22291	4.0	28.0	Coating	Internal Monograph
Total Tablet weight		728 mg		

* Tablet core weight (uncoated) is 700 mg. Composition is expressed based on core tablet weight

[0115] Eprosartan acid (600 g), Pharmatose 200M (190 g), Avicel PH102 (80 g), Starch 1500 (80 g) , and Ac-Di-Sol (30 g) are screened (1000 µm) and dry-mixed. Purified water is added, followed by wet massing and drying. Magnesium stearate (10 g) and Ac-Di-Sol (10 g) are added and the resulting mixture is compressed into tablets. The tablets are coated with Opadry yellow O3B22291.

[0116] Example 6. Preparation of a formulation containing 420 mg eprosartan acid and EfferSoda-12™

[0117] A formulation is prepared having the composition listed in Table 2.

Table 2

Component	%w/w	mg/900 mg*	Function	Reference to Standard
Intra-granular Components				
Eprosartan acid	46.7	420.0	Active	Internal Monograph
Effer-Soda12™	22.2	200.0	Effervescent	Ph.Eur.
Pharmatose DCL21	26.6	239.5	Filler	Ph.Eur.
Sodium Starch Glycolate	1.5	13.5	Disintegrant	Ph.Eur.
Magnesium stearate	1.0	9.0	Lubricant	Ph.Eur.
Extra-granular Components				
Sodium Starch Glycolate	1.5	13.5	Disintegrant	Ph.Eur.
Magnesium Stearate	0.5	4.5	Lubricant	Ph.Eur.
Film Coating				
Opadry II Yellow 85F22122	4.0	36.0	Coating	Internal Monograph
Total Tablet weight		936 mg		

5 *Tablet core weight (uncoated) is 900 mg. Composition is expressed based on core tablet weight

[0118] Eprosartan free acid (467 g), Effer-Soda-12™ 12 (222 g), sodium starch glycolate (15 g) and lactose monohydrate (266 g) are screened (1000 µ) and blended for 10 minutes. Magnesium stearate (10 g) is added, followed by 2 minutes blending. The resulting mixture is slugged and milled twice. Magnesium stearate (5 mg) and sodium starch glycolate (15 g) are added, followed by blending and compression into tablets. The tablets are filmcoated with Opadry I 85F22122.

[0119] Example 7. Preparation of a formulation containing 450 mg eprosartan

[0120] A formulation is prepared on the basis of the composition outlined in Table 3 below. To this end, Eprosartan Free Acid (20.809kg), Lactose Monohydrate 200M (3.295kg), Prosolv SMCC90 (2.775kg), Starch 1500 Pregelatinised (2.775kg) and Crospovidone (Polyplasdone XL10) (0.347 kg) are screened (1000 micron) and dry

mixed. Purified water is added followed by wet massing, milling and drying. Magnesium Stearate LIGA MF-2-V (1.13% w/w) and Crospovidone (Polyplasdone XL10) (1.13% w/w). are added and the resulting mixture is compressed into tablets. The tablets are coated with Opadry 03B22291.

5

Table 3

Component	% w/w per 663.8mg	mg/663.8 mg	Function	Reference to Standard
Intra granular				
Eprosartan Free Acid	67.797	450.0	Active	Internal Monograph
Lactose Monohydrate Pharmatose 200M	10.734	71.3	Substrate for granulation	Ph.Eur.
Silicified MCC ProSolv ® SMCC 90	9.04	60.0	Substrate for granulation/ compression aid	Ph.Eur.
Starch Pregelatinised 1500	9.04	60.0	Binder	Ph.Eur.
Crospovidone Polyplasdone XL-10	1.13	7.5	Disintegrant	Ph.Eur.
Purified Water ¹	(42 ¹)	---	Solvent/Diluent	Ph.Eur.
Sub Total	97.74	648.8		
Extra granular				
Crospovidone Polyplasdone XL-10	1.13	7.5	Disintegrant	Ph.Eur.
Magnesium Stearate Liga MF-2-V	1.13	7.5	Lubricant	Ph.Eur.
Sub Total	100.0	663.8		
Opadry 03B22291 Yellow	3 ²	19.9	Coating Agent	Internal Monograph
Purified Water ¹	---	(139.4)	Solvent/Diluent	
Total	N/A	690.4		

¹ Removed during the process, 42% of granulation batch size

² 3 % Weight gain (Coating solution = 12.5%w/w total solids)

10

[0121] Example 8. Release profile eprosartan from different formulations

[0122] Dissolution testing from different eprosartan tablets was performed using the USP Dissolution Apparatus II with a dissolution medium 0.2 M phosphate buffer at pH 7.5, a medium volume of 1000ml with a temperature of 37 ± 0.5 °C at a paddle speed of 50

15

rpm, taking samples with a sample volume of 10 ml and measuring in a QS Flow cell with a path length of 1 mm at a wavelength of 235 nm. The 0.2 M phosphate buffer was prepared by dissolving 302.6 g of disodium hydrogen phosphate dihydrate and 40.8 g of potassium dihydrogen phosphate in 10 litres of pure water. The pH was adjusted to 7.50 $\pm$ 0.05 with addition of either 5 M sodium hydroxide or 85% phosphoric acid.

[0123] The dissolution profiles were as follows:

Table 4

Time (min)	Eprosartan marketed 600 mg mesylate tablet (% release)	420 mg tablet (Example 5) (% release)	450 mg tablet (Example 7) (% release)
0	0	0	0
5		60	36
10	84		
15	92	100	99
20	95		
30	97	100	100
45	98	100	99
60		100	100

[0124] Example 9. An open-label, randomized, three-way cross-over evaluation of the relative bioavailability of two 420 mg free acid eprosartan tablets in comparison to the marketed 600 mg tablets of eprosartan in healthy adult male subjects.

[0125] Objectives:

[0126] Primary Objective

[0127] To assess the relative bioavailability of two experimental 420 mg eprosartan free acid tablets with the reference formulation: eprosartan 600 mg (as a mesylate) marketed tablets in healthy adult, male, human subjects under fasting conditions.

[0128] Secondary Objective

[0129] To assess the safety and tolerability of the eprosartan formulations.

[0130] Methodology:

This was a single center, open-label, balanced, randomized, single dose, cross-over, comparative oral bioavailability study in 24 healthy, adult, male subjects under fasting conditions. Each subject was to participate in three study periods separated by a washout period of at least five days. Subjects received one of the following treatments in each treatment period; Treatment A (experimental 420 mg eprosartan free acid effersoda tablet according to Example 6), Treatment B (experimental 420 mg eprosartan free acid pharmatose tablet according to Example 5) and Treatment C (600 mg eprosartan marketed tablets). Subjects were screened for their eligibility to participate in the study within 28 days of their first admission. Eligible subjects were admitted to the clinic on the day prior to dosing (Day -1) and randomized to treatment. Subjects remained in the clinical unit until Day 3 of each treatment period. There was at least 5 days between dosing in adjacent treatment periods. Subjects returned to the clinical unit for a follow-up visit 5-7 days after discharge from treatment Period 3.

[0131] Number of Subjects (Planned, Randomized and Analyzed):

24 subjects were planned, randomized and analyzed.

[0132] Main Criteria for Inclusion:

Male subjects aged 18 to 50 years, inclusive with a body mass index (BMI) between 18 to 28 kg/m², inclusive. and body weight >50 kg or <100 kg. Subjects were to be in good health as determined by vital signs, medical history, physical examination, serum biochemistry, urinalysis and hematology.

[0133] Test Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number:

Treatment A: 420 mg eprosartan free acid effersoda oral tablet prepared in accordance with Example 6.

Treatment B: 420 mg eprosartan free acid pharmatose oral tablet, prepared in accordance with Example 5.

[0134] Duration of Treatment:

Subjects received a single dose of Treatment A, B and C in three treatment periods. There was at least 5 days between dosing in adjacent periods.

5 [0135] Reference Therapy, Dose and Mode of Administration, Batch Number:

Treatment C: 600 mg eprosartan marketed tablets,

[0136] Criteria for Evaluation**Pharmacokinetics:**

- 10 The following pharmacokinetic (PK) parameters for eprosartan were determined: λ_z , AUC, AUC/D, AUC_{0-t}, AUC_{0-t}/D, C_{max}, C_{max}/D, CL/F, t_{1/2}, t_{max}, V_z/F and bioavailability parameters (F_{AUC}%, F_{AUC(0-t)}%, F_{Cmax}%, F_{AUC/D}%, F_{AUC(0-t)/D}%, F_{Cmax/D}%). The AUC, AUC_{0-t}, and C_{max} were considered as the primary PK parameters.

15 [0137] Statistical Methods:**Pharmacokinetics:**

- Plasma concentrations of eprosartan were summarized by treatment and nominal measurement time using descriptive statistics. Concentrations below the LLOQ were set to ½ LLOQ prior to calculation of descriptive statistics. Descriptive statistics were only
20 calculated if at least 2/3 of the data were ≥ LLOQ. Eprosartan pharmacokinetic parameters were summarized by treatment using descriptive statistics.

- A mixed model analysis of variance (ANOVA) of the primary pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t}, and AUC was used to compare the relative bioavailability of the test formulations (experimental 420 mg free acid tablets) with the reference formulation
25 (eprosartan 600 mg tablet). A model with fixed effect terms for period, sequence and treatment and subject within sequence as random effect was used. The pharmacokinetic parameters were log transformed before analysis.

- [0138] From this ANOVA, least-squares means for each treatment, estimated treatment differences, and 90% confidence intervals for treatment differences were calculated.
30 The log-transformed results were transformed to the original scale by exponentiation to obtain geometric least squares means, treatment ratios and their 90% confidence intervals.

[0139] Similar relative bioavailability comparisons between the test and the reference formulations were performed on dose-normalized parameters (C_{max}/D , AUC_{0-t}/D , and AUC/D).

5 **[0140] Summary – Conclusions**

[0141] Pharmacokinetic Results:

[0142] Samples were analyzed for concentrations of eprosartan using validated high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection (lower limit of quantitation: 1 ng/mL).

10 [0143] Following administration of the eprosartan effersoda tablet (Trt A, test formulation), pharmatose tablet (Trt B, test formulation) or the marketed tablet (Trt C, reference formulation), the plasma concentrations decreased in a mostly biphasic manner and were quantifiable for up to 48 hours post administration (last time point evaluated). The concentration time profiles for eprosartan for the three treatments were
15 similar at later time points (>10 h) but there were differences in the profiles in the first 10 hours following dosing (ie, absorption phase). The effersoda formulation showed a more rapid absorption and a higher C_{max} , while the pharmatose and the marketed formulations showed similar absorption profiles.

The summary of key PK parameters for eprosartan is presented in Table 5:

20

[0144] Based on non-normalized eprosartan parameters, mean overall exposure (AUC and AUC_{0-t}) for the effersoda tablet was 7-12% higher and mean C_{max} was 34% higher compared to the marketed tablet. In the case of the pharmatose tablet, AUC and C_{max} were similar to the marketed tablet (<5% difference), but the mean AUC_{0-t} was 11%
25 lower (see table 4).

25

[0145] Based on dose-normalized eprosartan parameters, mean overall exposure (AUC and AUC_{0-t}) for the effersoda tablet was 52-60% higher and mean C_{max} was 92% higher compared to the marketed tablet. Similarly, in the case of the pharmatose tablet, mean overall exposure (AUC and AUC_{0-t}) was 28-47% higher and mean C_{max} was 38% higher
30 compared to the marketed tablet (see table 4).

30

Table 5
Summary of Key Non-Normalized and Dose-Normalized Eprosartan Plasma Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Treatment A		Treatment B		Treatment C	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
AUC (ng·h/mL)	18	10020 (4969)	18	9277 (4644)	19	7695 (3846)
DN- AUC	18	23.86 (11.81)	18	22.08 (11.05)	19	12.81 (6.39)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	24	9470 (5173)	23	8139 (4519)	24	9415 (7268)
DN-AUC _{0-t}	24	22.53 (12.3)	23	19.39 (10.78)	24	15.70 (12.13)
C _{max} (ng/mL)	24	3425 (1911)	23	2533 (1541)	24	2652 (1947)
DN-Cmax	24	8.153 (4.547)	23	6.030 (3.668)	24	4.420 (3.242)
t _{max} (h) ^[a]	24	0.52 (1.25-4.00)	23	2.00 (0.75-4.03)	24	1.00 (1.50-3.50)
T _{1/2} (h)	18	10.47 (3.04)	18	15.6 (10.85)	19	16.14 (9.11)
Vz/F (L)	18	868.8 (646.2)	18	1323 (1178)	19	2398 (1662)
CL/F (L/h)	18	53.97 (28.64)	18	58.76 (37.99)	19	96.86 (44.05)

SD=standard deviation ; DN= Dose-Normalized Treatment A: Eprosartan free acid (420 mg) effersoda tablet; Treatment B: Eprosartan free acid (420 mg) pharmatose tablet; Treatment C: Eprosartan (600 mg) marketed tablet

[a] Median (range)

[0146] Following single dose oral administration of the eprosartan (420 mg) effersoda
5 formulation, eprosartan (420 mg) pharmatose formulation, or the eprosartan (600 mg)
marketed formulation, there was a rapid increase in the plasma concentrations of
eprosartan up to approximately 0.5 to 2 hours (median t_{max}), followed by a biphasic
decline in plasma concentrations. Geometric mean plasma concentrations of eprosartan
were quantifiable in plasma for up to 48 hours (last time point for PK evaluation)
10 following oral administration of all the three formulations. The concentration time profiles
of eprosartan for the three treatments were similar at later time points (>10 h) but there
were differences in the profiles in the first 10 hours following dosing (ie, absorption
phase). The geometric mean eprosartan plasma concentration time profiles for these
first 10 hours are shown in Figure 3. The effersoda formulation showed a more rapid
15 absorption and a higher C_{max}, while the pharmatose and the marketed formulations
showed similar absorption profiles.

[0147] Conclusion:[0148] Pharmacokinetic Conclusions

- 5 • The relative bioavailability of eprosartan from the effersoda formulation compared to the marketed formulation (unadjusted for dose) is 112% [90% CI: 96 -127 %] (AUC), 107% [90% CI: 93 -123 %] (AUC_{0-t}), and 134% [90% CI: 113 -159 %] (C_{max}).
 - 10 • The relative bioavailability of eprosartan from the pharmatose formulation compared to the marketed formulation (unadjusted for dose) is 103% [90% CI: 88 -120 %] (AUC), 89% [90% CI: 78 -103 %] (AUC_{0-t}), and 96% [90% CI: 81 -114 %] (C_{max}). The pharmatose formulation provides a similar eprosartan exposure as the marketed formulation.
 - 15 • When adjusted for dose differences, there is a 60% [90% CI: 38 -85 %] and 52% [90% CI: 33 -75 %] increase in eprosartan AUC and AUC_{0-t}, and an approximately 92% [90% CI: 62 -127 %] increase in C_{max} with the effersoda formulation as compared to the marketed formulation.
 - 20 • When adjusted for dose differences, there is a 47% [90% CI: 26 -71 %] and 28% [90% CI: 11 -47 %] increase in eprosartan AUC and AUC_{0-t}, and an approximately 38% [90% CI: 16 -63 %] increase in C_{max} with the pharmatose formulation as compared to the marketed formulation.
- [0149] As to safety, both the effersoda and pharmatose test formulations of eprosartan were well tolerated by the healthy subjects in the study.

Claims

1. A method of treating a disorder modulated by blocking angiotensin II (All) receptors
5 selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, comprising the step of administering to a subject in need thereof a Recommended Effective Daily Dose of an eprosartan compound, wherein the eprosartan compound is eprosartan acid.
- 10 2. A method of treatment according to claim 1, comprising the daily administration of 410-490 mg, preferably 420-480 mg, of eprosartan acid.
3. A method of treatment according to claim 2, wherein eprosartan acid is administered in a daily dose of 440-460 mg, preferably 450 mg.
- 15 4. A method of treatment according to any one of the preceding claims, wherein the eprosartan acid is administered in a pharmaceutical formulation exhibiting a release of eprosartan acid, as measured in accordance with USP, of at least 95% in 15 minutes, preferably exhibiting a release profile of: at least 30% in 5 minutes, at least
20 95% in 15 minutes, and 100% in 30 minutes.
5. A pharmaceutical formulation comprising 410-490 mg, preferably 420-480 mg, of eprosartan acid.
- 25 6. A pharmaceutical formulation according to claim 5, comprising 440-460 mg, preferably 450 mg of eprosartan acid. ,
7. A pharmaceutical formulation, comprising an amount of eprosartan acid which is between 70% and 80% of the calculated amount of eprosartan acid present in the
30 comparable formulation comprising eprosartan mesylate and following administration of the both formulations to human subjects, the subjects exhibit at least one of:
 - (a) A mean plasma C_{max} ratio between 0.8-1.25 when comparing the eprosartan acid formulation with a comparable eprosartan mesylate formulation.

(b) A mean plasma AUC_{0-t} ratio between 0.8-1.25 when comparing the eprosartan acid formulation with a comparable eprosartan mesylate formulation.

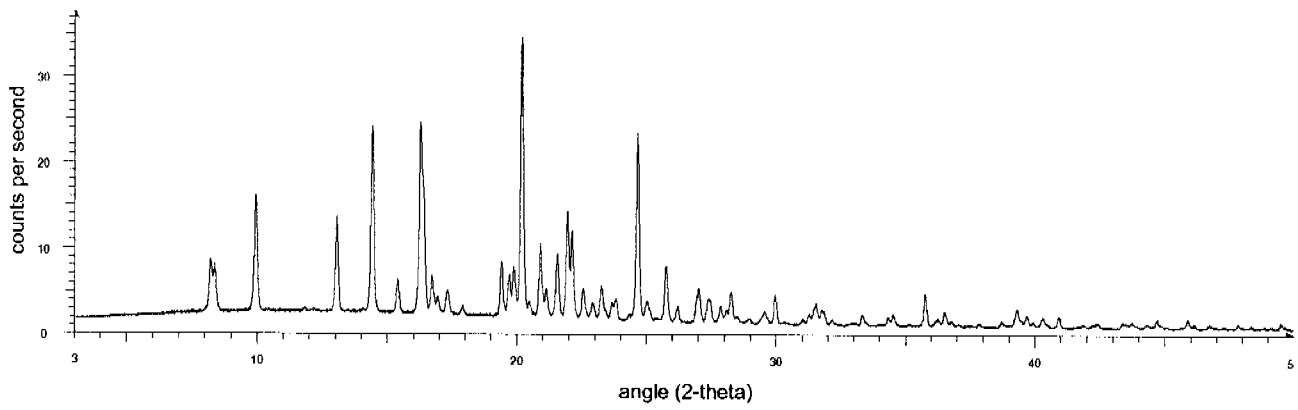
- 5 8. A pharmaceutical formulation, comprising of from 420 mg to 480 mg, preferably of from 440 mg to 460 mg, of eprosartan acid and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein, following administration of the composition to human subjects, the subjects exhibit at least one of:
- 10 (a) A mean plasma C_{max} ratio between 0.8-1.25 when comparing the eprosartan acid formulation with a comparable eprosartan mesylate formulation comprising 600 mg eprosartan.
- (b) A mean plasma AUC_{0-t} ratio between 0.8-1.25 when comparing the eprosartan acid formulation with a comparable eprosartan mesylate formulation comprising 600 mg eprosartan.
- 15 9. A pharmaceutical formulation according to claim 7 or 8, comprising 450 mg of eprosartan acid.
- 20 10. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5 to 9, exhibiting a release of eprosartan acid, as measured in accordance with USP, of at least 95% in 15 minutes, preferably exhibiting a release profile of: at least 30% in 5 minutes, at least 95% in 15 minutes, and 100% in 30 minutes.
- 25 11. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5 to 10, comprising alpha lactose monohydrate as a pharmaceutically acceptable excipient, preferably alpha lactose 200M.
- 30 12. A pharmaceutical formulation according to claim 11, further comprising cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone.
13. A pharmaceutical formulation according to claim 12, comprising dry-mix granules of lactose monohydrate 200M and microcrystalline cellulose, more preferably silicified microcrystalline cellulose, starch and cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone.

14. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5 to 13, comprising a diuretic compound, preferably hydrochlorothiazide, as further active ingredient.
- 5 15. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5 to 14, for use in a method of treatment of a disorder modulated by blocking angiotensin II (All) receptors, and particularly selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, by administering to a subject in need thereof, a dose of an eprosartan compound within the Recommended Effective Daily Dose.
- 10 16. The use of eprosartan acid for the purpose of providing a drug product that is bio-equivalent with a reference drug product comprising crystalline eprosartan mesylate as the active substance, wherein the bio-equivalent dose of eprosartan acid is lower than the reference dose of eprosartan mesylate, calculated on the basis of
- 15 eprosartan acid.
17. A low dose eprosartan formulation comprising of from 410 mg to 490 mg, preferably of from 420-480 mg, of eprosartan acid, being bioequivalent to the same formulation containing 600 mg eprosartan in the form of crystalline eprosartan mesylate.
- 20 18. An eprosartan formulation according to claim 9 comprising 440-460 mg, preferably 450 mg, of eprosartan acid.
- 25 19. A low dose eprosartan formulation comprising of from 210 mg to 240 mg, preferably 225 mg, of eprosartan acid, being bioequivalent to the same formulation containing 300 mg eprosartan in the form of crystalline eprosartan mesylate.
- 30 20. A pharmaceutical dosage unit comprising 450 mg of eprosartan acid, 71.25 mg of alpha lactose monohydrate 200M, 60.0 mg of silicified microcrystalline cellulose, 9.040 mg of starch, 15 mg of cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone and 7.5 mg of magnesium stearate.
21. A pharmaceutical dosage unit according to claim 20, exhibiting a release of eprosartan acid, as measured in accordance with USP, of at least 95% in 15 minutes,

preferably exhibiting a release profile of: at least 30% in 5 minutes, at least 95% in 15 minutes, and 100% in 30 minutes.

1/2

Figure 1



5 Figure 2

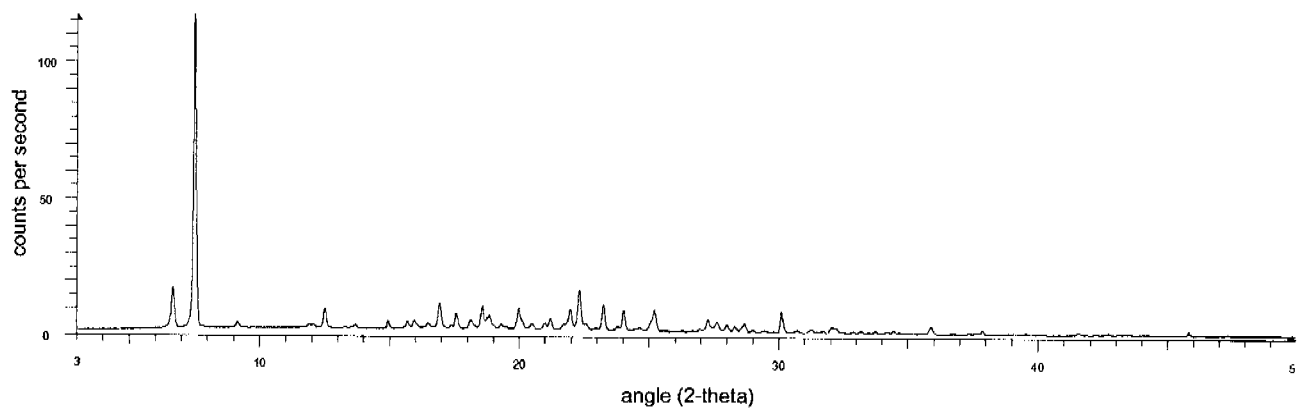
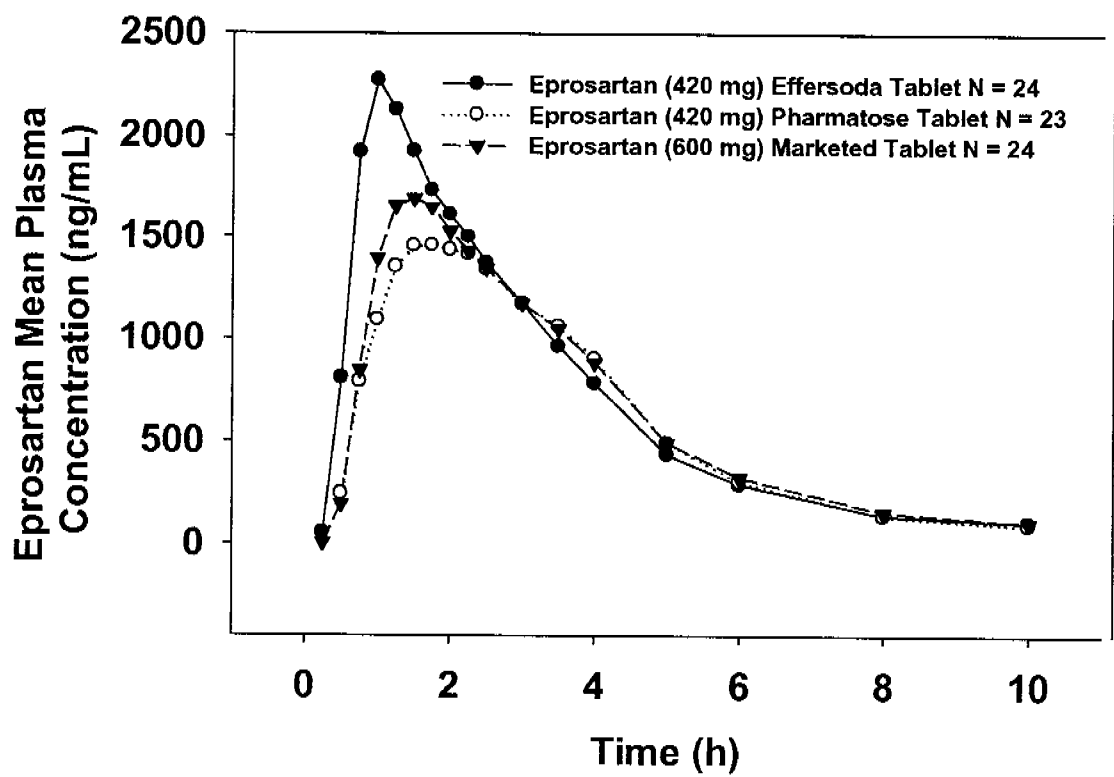


Figure 3



PCT/EP2009/058724

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/46 A61K31/4178 A61K31/549 A61P9/04 A61P9/12 A61P13/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, SCISEARCH, PASCAL, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 955 294 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]) 10 November 1999 (1999-11-10) cited in the application page 2, paragraph 1 page 8, paragraph 51 example 94	1-3
X	US 5 656 650 A (WEINSTOCK JOSEPH [US]) 12 August 1997 (1997-08-12) cited in the application column 1, line 53 - line 62 column 10, line 25 - line 31 column 11, line 1 - column 12, line 14 column 14, line 57 - line 59 examples 5, 19	1-3
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 August 2009		02/09/2009
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 Albrecht, Silke

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/25321 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; VENKATESH GOPADI M [US]) 27 May 1999 (1999-05-27) cited in the application the whole document -----	1-3,5,6, 11-15,20
X	FR 2 886 150 A (FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR]) 1 December 2006 (2006-12-01) page 28, line 22 - line 24 page 32; example 4 -----	1
X	FR 2 882 260 A (FLAMEL TECHNOLOGIES SA [FR]) 25 August 2006 (2006-08-25) page 1, line 19 - line 33 page 9, line 1 page 20, line 35 - line 37 page 22; example 2 -----	1-3,5,6, 11-15,20
A	US 2003/133976 A1 (PATHER S INDIRAN [US] ET AL) 17 July 2003 (2003-07-17) the whole document -----	1-3,5,6, 11-15,20

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0955294	A	10-11-1999	AT 190051 T	15-03-2000
			AT 250587 T	15-10-2003
			AU 633322 B2	28-01-1993
			AU 5690190 A	10-01-1991
			CA 2018438 A1	14-12-1990
			CN 1048038 A	26-12-1990
			CN 1079649 A	22-12-1993
			CY 2232 A	18-04-2003
			DE 10075018 I1	21-09-2000
			DE 69033469 D1	06-04-2000
			DE 69033469 T2	07-09-2000
			DE 69034103 D1	30-10-2003
			DE 69034103 T2	15-07-2004
			DK 0403159 T3	14-08-2000
			DK 0955294 T3	02-02-2004
			EP 0403159 A2	19-12-1990
			ES 2142789 T3	01-05-2000
			ES 2207091 T3	16-05-2004
			FI 102610 B1	15-01-1999
			GR 3033452 T3	29-09-2000
			HK 1025315 A1	23-07-2004
			HK 1012384 A1	24-11-2000
			HU 55011 A2	29-04-1991
			IE 20000297 A1	13-12-2000
			IE 902140 A1	02-01-1991
			IL 94698 A	31-07-1994
			JP 2036046 C	28-03-1996
			JP 3115278 A	16-05-1991
			JP 7068223 B	26-07-1995
			LU 90562 A9	05-06-2000
			MA 21896 A1	01-04-1991
			NL 300006 I1	03-07-2000
			NO 902632 A	17-12-1990
			NZ 233997 A	26-04-1991
			PH 27592 A	31-08-1993
			PL 285591 A1	25-03-1991
			PL 166669 B1	30-06-1995
			PL 166722 B1	30-06-1995
			PT 94377 A	20-03-1991
			SG 52330 A1	28-09-1998
			ZW 9490 A1	31-10-1990
US 5656650	A	12-08-1997	NONE	
WO 9925321	A	27-05-1999	AU 750611 B2	25-07-2002
			AU 1588799 A	07-06-1999
			BR 9814877 A	03-10-2000
			CA 2310028 A1	27-05-1999
			CN 1285739 A	28-02-2001
			EP 1033974 A1	13-09-2000
			HU 0004407 A2	28-02-2002
			JP 2001522872 T	20-11-2001
			NO 20002526 A	16-05-2000
			NZ 504565 A	26-11-2002
			PL 340587 A1	12-02-2001
			TR 200001412 T2	21-09-2000
FR 2886150	A	01-12-2006	CA 2608911 A1	30-11-2006

information on patent family members

PCT/EP2009/058724

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2886150	A	CN 101227895 A	23-07-2008
		EP 1893181 A1	05-03-2008
		WO 2006125811 A1	30-11-2006
		JP 2009507760 T	26-02-2009
FR 2882260	A	25-08-2006	WO 2006087395 A1
			24-08-2006
US 2003133976	A1	17-07-2003	NONE

FORMULACIÓN FARMACEUTICA DE EPROSARTAN[0001] Area de la Invención

[0002] La presente invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno
5 modulado mediante bloqueo de los receptores de angiotensina II (AII), y
particularmente seleccionados del grupo que consiste de hipertensión, falla
cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos, administrando a
un sujeto en necesidad del mismo, un compuesto de eprosartan en una dosis
suficiente para tratar tales trastornos (la Dosis Diaria Efectiva Recomendada). La
10 invención se refiere adicionalmente a la provisión de un producto de droga que es
bioequivalente a un producto de droga de referencia que tiene mesilato de
eprosartan como sustancia activa. También, la invención se refiere a una unidad
de dosificación farmacéutica para la administración de eprosartan y a una
formulación farmacéutica que comprende eprosartan.

15 [0003] Antecedentes de la Invención

[0004] Eprosartan es ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxi fenil)metil]-1H-imidazol-5-
il]metilen-2-tiofenpropiónico. El eprosartan es el objeto de la patente US
5.185.351 (la patente 351), concedida el 9 de febrero de 1993. Ver también EP
0955294, que tiene una divulgación similar. La EP 0955294 describe la síntesis y
20 uso general como antagonistas de receptores AII de eprosartan y compuestos
relacionados. Se incluye un ejemplo de síntesis de eprosartan ácido. Se da
preferencia en esta descripción al metil sulfonato (mesilato de eprosartan).

[0005] El estado del arte en relación con el método de tratamiento
precedentemente mencionado es la forma comercial existente en la cual
25 eprosartan, es mesilato de eprosartan.

[0006] Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta variable y media de mesilato de eprosartan es aproximadamente 13%. Como resultado, pueden requerirse elevadas dosis para un tratamiento efectivo de hipertensión, falla cardíaca congestiva y falla renal. Las dosis diarias efectivas están en el rango de desde
5 400 a 800 mg, calculadas en base a eprosartan.

[0007] La Dosis Diaria Efectiva Recomendada de mesilato de eprosartan es 600 mg, calculada en base a eprosartan. En algunos casos, se prescribe un régimen de partida en el cual se administra una dosis inicial de 300 mg por día. La Dosis Diaria Efectiva Recomendada puede ser lograda mediante la administración una
10 vez diariamente de tabletas de 600 mg del anteriormente mencionado mesilato de eprosartan, o mediante la administración dos veces diariamente de tabletas de 300 mg de mesilato de eprosartan.

[0008] La Dosis Diaria Efectiva Recomendada puede también estar caracterizada con referencia a los niveles en plasma de eprosartan que se logran. Por ejemplo,
15 a continuación de la administración del compuesto de eprosartan, en la Dosis Diaria Efectiva Recomendada a un sujeto humano, el sujeto exhibe al menos una de:

- (a) una C_{max} media en plasma de eprosartan de entre 2200 y 3600 ng/ml; o
- (b) una AUC_{0-t} media en plasma de eprosartan de entre 8000 y 11000 hr·ng/ml.

20 [0009] A modo de antecedentes adicionales, los siguientes documentos hacen referencia al eprosartan.

[0010] Patente US 5.656.650 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un antagonista de receptores A_{II} , un segundo agente que es un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de β -
25 adrenoceptores, un inhibidor de renina, o un inhibidor de la enzima convertidora de

angiotensina. En cuanto al eprosartan, el documento ejemplifica formas de dosificación oral de 100 mg de eprosartan ácido. La dosis diaria total del antagonista de receptores AII está indicada ampliamente como aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg. El documento no sugiere ningún cambio a la

5 Dosis Diaria Efectiva Recomendada anteriormente mencionada.

[0011] La WO 99/25321 está dirigida a tabletas de elevado peso de unidades de dosificación de mesilato de eprosartan. Se propone proveer tabletas de elevada carga de droga en base al eprosartan ácido anhidro. El documento se refiere a la dosis efectiva típica anteriormente mencionada, es decir 600 mg (calculada en

10 base a eprosartan). El documento se refiere a unidades de dosificación de 600 mg, y no indica ninguna alteración de la anteriormente mencionada Dosis Diaria Efectiva Recomendada. La referencia aparentemente no tiene completo éxito en proveer las requeridas unidades de dosificación de 600 mg. Aunque se brinda un amplio rango de dosificación de 50 mg a 1 g, las unidades de dosificación

15 preferidas contienen desde aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg de eprosartan ácido. Se indica que ellas deben ser tomadas 1-4 veces diariamente, preferiblemente 1-2 veces diariamente. Esto es correspondiente con las dosis del estado del arte anteriormente mencionado de 300 respectivamente 600 mg.

[0012] La FR 2886150 está dirigida a la administración de sustancias activas cuya

20 solubilidad varía fuertemente con la variación del pH gástrico, de las cuales se brinda el eprosartan como un ejemplo. Se lo menciona como un problema en el sentido que estas drogas, dentro del mismo paciente, pueden conducir a niveles en plasma variables dependiendo, por ej. de la hora del día a la cual la droga es tomada, y de si el paciente tiene el estómago con alimento o vacío. La referencia

25 se propone encarar este problema proveyendo la sustancia activa con un

recubrimiento, o combinándola con una matriz, el cual recubrimiento o matriz permite la liberación controlada de la sustancia activa. Como ejemplo, se brinda una unidad de dosificación de 300 mg de eprosartan. La referencia no indica ninguna alteración de la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, es decir
5 considerando las cantidades de dosificación estándar en el arte, esta unidad de dosificación ejemplificada sería normalmente brindada dos veces al día de modo de alcanzar la dosis efectiva estándar de 600 mg de eprosartan.

[0013] La FR 2882260 se refiere a administraciones diarias múltiples de antagonistas de los receptores AII, teniendo en cuenta sus bajos valores de vida
10 media. Como solución, se propone proveer formas de dosificación multi-microparticuladas para la liberación prolongada de estos compuestos. Para el eprosartan se brinda un ejemplo de una unidad de dosificación microparticulada de 400 mg, la cual está indicada para prolongar la duración de la liberación en 6 horas. El documento no indica las dosis diarias requeridas ni indica ninguna
15 alteración de la Dosis Diaria Efectiva Recomendada.

[0014] En relación con las dos últimas referencias, debe notarse que en la presente invención se desea particularmente proporcionar una formulación de liberación inmediata directa para eprosartan.

[0015] "Formulación de Liberación Inmediata" significa cualquier formulación tal
20 que para el momento en que eprosartan deja el estómago, está en solución o en forma de una suspensión de partículas finas, es decir, una forma a partir de la cual el eprosartan puede ser fácilmente absorbido. Más particularmente, la expresión "Liberación Inmediata" se refiere a una liberación de al menos 75%, y preferiblemente al menos 90% de la droga en una forma disuelta a partir de la
25 forma de dosificación dentro de los 90 minutos, preferiblemente dentro de los 60

minutos. Más particularmente, la expresión "Liberación Inmediata" se refiere a una liberación de al menos 75% dentro de los 45 minutos. Las Formulaciones de Liberación Inmediata preferidas liberan al menos 90% de la droga en 30 minutos, más preferiblemente en 15 minutos y lo más preferiblemente al menos 95% de la droga en 15 minutos. Las velocidades de liberación mencionadas son aquellas determinadas de acuerdo con la Farmacopea de Estados Unidos (USP) como se describe en el Ejemplo 8.

[0016] Ninguna de las referencias anteriores encara el deseo de proporcionar una unidad de dosificación de eprosartan en base a una sustancia de droga de eprosartan que tiene una mejor biodisponibilidad que el estándar en el arte, es decir mesilato de eprosartan.

[0017] Resumen de la Invención

[0018] Sería deseable proveer un compuesto de eprosartan que tenga una mejor biodisponibilidad que el estándar actual, mesilato de eprosartan. Esto permitiría alcanzar la Dosis Diaria Efectiva Recomendada en base a una menor cantidad de droga o, en otras palabras, proveer tabletas bioequivalentes, que tienen una menor cantidad de droga. Esto es reconocido generalmente como un beneficio para los pacientes.

[0019] Sorprendentemente, se ha hallado que el eprosartan ácido es dicho mejor compuesto biodisponible de eprosartan.

[0020] En consecuencia, la invención, en un aspecto, es un tratamiento con eprosartan como se mencionó precedentemente, es decir, dentro de la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, en donde el compuesto de eprosartan es una dosis efectiva de eprosartan ácido.

[0021] En otro aspecto, la invención presenta una unidad de dosificación de eprosartan ácido de 410-490 mg, preferiblemente 440-460 mg, y particularmente de aproximadamente 450 mg. En un aspecto adicional, la invención provee tal unidad de dosificación de eprosartan ácido, para uso en un tratamiento como se
5 mencionó precedentemente, en donde el tratamiento comprende la administración una vez al día de dicha unidad de dosificación. También, en aún otro aspecto, la invención provee una formulación farmacéutica que comprende eprosartan ácido y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de monohidrato de alfa lactosa y polialcoholes, tal como manitol.

10 [0022] En aún otro aspecto, la invención consiste en el uso de eprosartan ácido con el propósito de proveer un producto de droga que es bioequivalente con un producto de droga de referencia que comprende mesilato de eprosartan como sustancia activa, en donde la dosis bioequivalente de eprosartan ácido es menor que la dosis de referencia de mesilato de eprosartan, calculada en base a
15 eprosartan ácido.

[0023] La invención se refiere adicionalmente a formulaciones de eprosartan que tienen mejorada biodisponibilidad comparadas con las formulaciones de mesilato de eprosartan comercializadas actualmente, a procesos para fabricar estas formulaciones y a métodos de uso de las formulaciones de eprosartan de la
20 presente invención en el tratamiento de ciertos estados de enfermedades en mamíferos, en particular el hombre.

[0024] Descripción de las Figuras

La Figura 1 describe el patrón de XRPD del eprosartan ácido polimórfico forma α

La Figura 2 describe el patrón de XRPD del eprosartan ácido polimórfico forma β

La Figura 3 es un gráfico que representa los perfiles de Concentración en Plasma Media Geométrica de Eprosartan – Tiempo para todos los Tratamientos discutidos en el Ejemplo 8 (perfiles horas 0-10)

[0025] Descripción Detallada de la Invención

- 5 [0026] 1. *Dosis efectiva en el tratamiento de trastornos modulados por receptores AII*

[0027] Eprosartan sirve en el tratamiento de trastornos modulados mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II (AII). La invención se refiere particularmente a los trastornos seleccionados del grupo que consiste de
10 hipertensión, falla cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos.

[0028] El método de tratamiento al cual se refiere la invención, es administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una dosis de un compuesto de eprosartan dentro de la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, es decir el nivel de administración de eprosartan se corresponde con las dosis aprobadas para el tratamiento de los
15 trastornos anteriormente mencionados.

[0029] Como se mencionan precedentemente, la Dosis Diaria Efectiva Recomendada es 600 mg (calculada en base a eprosartan) como está presente en mesilato de eprosartan.

[0030] La Dosis Diaria Efectiva Recomendada sirve para introducir en el plasma
20 del sujeto un nivel de eprosartan que corresponde con el nivel introducido con la administración de mesilato de eprosartan cristalino en una cantidad de dosificación de 600 mg.

[0031] Más particularmente, la Dosis Diaria Efectiva Recomendada es una dosis efectiva de un compuesto de eprosartan siguiente a su administración a sujetos
25 humanos, y los sujetos exhiben al menos una de:

(a) Una $C_{\max}$ en plasma media de eprosartan de entre 2200 y 3600 ng/ml;

(b) Una AUC_{0-t} en plasma media de eprosartan de entre 8000 y 11000 hr·ng/ml;

5 "AUC" significa Área bajo la Curva de concentración en plasma - tiempo.

[0032] De acuerdo con la invención, el eprosartan ácido es administrado en una dosis diaria efectiva de desde 410 a 490 mg. Preferiblemente, el eprosartan ácido es administrado en una dosis diaria de desde 420 a 480 mg. Más preferiblemente, dicha dosis diaria está en el rango de 430 a 470 mg, y aún más preferiblemente de
10 440-460 mg. Lo más preferiblemente, se provee eprosartan en una dosis diaria de 450 mg.

[0033] La invención también se refiere a unidades de dosificación que comprenden eprosartan ácido en una dosis diaria única dentro de cualquiera de los rangos precedentes, y lo más preferiblemente que comprenden 450 mg de eprosartan
15 ácido.

[0034] Aunque el beneficio de la invención será disfrutado más completamente, en comparación con una única unidad de dosificación de 600 mg de mesilato de eprosartan, mediante la administración única de una unidad de dosificación de eprosartan ácido dentro de los rangos precedentes, se entenderá que será posible
20 administrar la dosis diaria de eprosartan ácido como se mencionó precedentemente, mediante administraciones múltiples de una dosis más baja de eprosartan ácido. Con tal administración múltiple, debe tenerse en cuenta que la dosis diaria total de eprosartan ácido será 410-490 mg, preferiblemente 420-480 mg, más preferiblemente 430-470 mg, aún más preferiblemente 440-460 mg y lo
25 más preferiblemente 450 mg.

- [0035] Si el eprosartan ácido es administrado en cantidades de dosificación múltiples durante un día, esto es preferiblemente en dos cantidades de media dosificación de la dosis diaria. Las cantidades de media dosificación pueden ser provistas mediante una ranura apropiada en una tableta que tiene la cantidad de dosificación diaria o pueden ser provistas mediante unidades de dosificación separadas que comprenden la concentración de dosificación media apropiada. Si se desea, tales unidades de dosificación de mitad de concentración pueden también ser administradas simultáneamente de modo de tener el efecto de una dosis diaria única.
- 10 [0036] La invención tiene por propósito proveer un tratamiento que puede ser considerado similar al tratamiento con mesilato de eprosartan. Mediante "similar" se quiere significar que el tratamiento es con un compuesto de eprosartan a un nivel de dosificación considerado bioequivalente al nivel de dosificación apropiado de mesilato de eprosartan.
- 15 [0037] Sorprendentemente, se ha hallado que si el compuesto de eprosartan es eprosartan ácido, el nivel de dosificación del eprosartan ácido que es bioequivalente con un nivel de dosificación de x mg de mesilato de eprosartan (siendo x calculado sobre eprosartan ácido y estando entre 400 y 800 mg), es menor que x mg.
- 20 [0038] Aunque la invención se refiere a un método de tratamiento en el cual se administra la Dosis Diaria Efectiva Recomendada de eprosartan, la presente invención permitiría, también en casos en donde puedan utilizarse otras cantidades de dosificación de la droga mesilato de eprosartan comercializada, emplear una cantidad menor proporcionalmente de eprosartan ácido.
- 25 Generalmente, el nivel de dosificación (calculado sobre eprosartan ácido)

alcanzable con la invención en la presente es desde 70% a 80%, y particularmente 75%, de la dosis efectiva (calculada en base a eprosartan ácido) de mesilato de eprosartan. En consecuencia, por ej. en el caso de la dosis de tratamiento inicial de mesilato de eprosartan de 300 mg como se mencionó precedentemente, la
5 presente invención permite la administración de 210-240 mg de eprosartan ácido, y preferiblemente 225 mg. Similares conversiones se mantendrán para otras cantidades de dosificación de mesilato de eprosartan.

[0039] La sustancial reducción de la concentración de eprosartan en el tratamiento de la invención no es previsible en el arte. En el mismo, no estaba
10 encarado el problema de encontrar una mejor alternativa biodisponible, bioequivalente al mesilato de eprosartan. Las referencias al eprosartan ácido y sales, incluyen una variedad de documentos de patente desde principios de la década de 1990 en los cuales se incluyen ejemplos de formulación, por ej. de eprosartan ácido 75 mg o 100 mg: EP 955294, WO 92/10189, US 5.418.250, US
15 5.185.351, WO 199/10097, US 5.656.650, WO 92/10181, US 6.034.114, WO 92/10182, US 6.028.091, EP 561977, US 6.025.380, EP 561876. Estos ejemplos no están relacionados a un método de tratamiento que utiliza eprosartan a las dosis efectivas precedentemente mencionadas.

[0040] Aunque las referencias anteriormente mencionadas no se dirigen a la
20 presente invención, las formulaciones de eprosartan ácido descritas en la presente podrían de hecho ser puestas en práctica en la presente invención, siempre que sean administradas en el nivel de dosificación menor apropiado precedentemente discutido, comparado con el nivel de dosificación del mesilato de eprosartan.

[0041] Con referencia a los rangos de dosis precedentemente mencionados de eprosartan ácido, los cuales sorprendentemente sirven para administrar eprosartan a un nivel dentro de la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, la invención también incluye las formulaciones farmacéuticas *per se* que pueden ser
5 utilizadas como se describió precedentemente. En consecuencia, en un aspecto adicional, la invención es una formulación farmacéutica que comprende 410-490 mg, preferiblemente 420-480 mg, más preferiblemente 430-470 mg, aún más preferiblemente 440-460 mg, y lo más preferiblemente 450 mg de eprosartan ácido.

[0042] 2. *Producto de droga de eprosartan para uso en el tratamiento de*
10 *trastornos modulados por receptores All*

[0043] En la medida en que la invención se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano, también puede ser vista como que reside en un producto de droga de eprosartan para uso en tal método de tratamiento.

[0044] En consecuencia, la invención también se refiere a un producto de droga de
15 eprosartan para uso en un método de tratamiento de un trastorno modulado mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II (All) y particularmente, seleccionados del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos, administrando a un sujeto en necesidad del mismo, una dosis efectiva de un compuesto de eprosartan a un
20 nivel de administración tal como para lograr la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, en donde el compuesto de eprosartan en el producto de droga es eprosartan ácido.

[0045] En cuanto a la dosis efectiva de eprosartan ácido, son aplicables asimismo las consideraciones brindadas precedentemente en (1.).

[0046] 3. *Provisión de un producto de droga de eprosartan bioequivalente*

[0047] En virtud de esta invención, se ha tornado posible, e inesperadamente así, proveer un producto de droga que es bioequivalente con el producto de droga de mesilato de eprosartan existente, pero en base a una menor concentración de dosificación de eprosartan.

- 5 [0048] En consecuencia, la invención también reside en el uso de eprosartan ácido para el propósito de proveer un producto de droga que es bioequivalente con un producto de droga de referencia que comprende mesilato de eprosartan cristalino como la sustancia activa, en donde la dosis bioequivalente de eprosartan ácido es menor que la dosis de referencia de mesilato de eprosartan, calculada en base a eprosartan ácido.
- 10

- [0049] De manera similar, la invención se refiere a un método para proveer un compuesto de droga de eprosartan que es bioequivalente con referencia a un producto de droga que comprende mesilato de eprosartan, proveyendo el compuesto de droga de eprosartan y registrándolo ante una autoridad regional o
- 15 nacional responsable del otorgamiento de una autorización de comercialización de drogas (tal como la US FDA (United States Food and Drug Administration)) en base a los apropiados estudios de bioequivalencia, en donde el compuesto de droga de eprosartan es eprosartan ácido. Aquí también, la dosis bioequivalente de eprosartan ácido es menor que la dosis de referencia de mesilato de eprosartan, calculada en base a eprosartan ácido. El concepto de bioequivalencia es conocido en el arte.
- 20

- [0050] En el marco de la presente invención, la expresión bioequivalente significa: la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y grado en el cual el eprosartan se torna disponible después de la administración de la nueva
- 25 formulación y la formulación de mesilato de 600 mg en plasma bajo similares

condiciones en un estudio apropiadamente diseñado. La ausencia de una "diferencia significativa" como se menciona precedentemente en el marco de la presente invención significa que el intervalo de 90% de confianza para la relación AUC y el intervalo de 90% de confianza para la relación C_{max} yacen dentro de un

5 intervalo de aceptación de 80-125%, preferiblemente en un intervalo de aceptación de 90-111% y lo más preferiblemente en un intervalo de aceptación de 95-105%. Los diseños apropiados para estudios de bioequivalencia son bien conocidos para la persona experta en el arte.

[0051] Este concepto de bioequivalencia sirve para evitar una repetición indebida

10 de ensayos clínicos en humanos, permitiendo a un fabricante de drogas (usualmente indicado como "fabricante de drogas genéricas" registrar una copia de una droga de referencia en base a ensayos limitados, en los cuales meramente se muestra que la copia es bioequivalente a la droga de referencia (infiriendo que una droga bioequivalente por definición tendrá similares eficacia y seguridad).

15 [0052] El resultado de la invención, en términos de provisión de una droga que es bioequivalente con el mesilato de eprosartan, es que la dosis diaria efectiva de eprosartan ácido será menor que la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, calculada en base a eprosartan ácido, como está presente en el mesilato de eprosartan, la droga de referencia.

20 [0053] Sin desear quedar ligados a una teoría, se cree que una ventaja adicional puede ser atribuida a la relativamente elevada biodisponibilidad del eprosartan ácido, a saber una menor variabilidad de parámetros farmacocinéticos. Así, la selección de eprosartan ácido como ingrediente activo conducirá a mejores posibilidades de proveer un producto bioequivalente, con una menor sensibilidad

25 para pequeñas dosis o cambios de formulación.

[0054] 4. *Eprosartan ácido*

[0055] Se conoce que el ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico (adicionalmente referido como eprosartan ácido) existe en una forma cristalina, a partir de la patente US 5.185.351. Debe hacerse
5 referencia a la US 5.185.351 para su total descripción, cuya entera descripción está incorporada a la presente como referencia. El eprosartan ácido es una molécula anfifílica que contiene dos grupos funcionales ácidos (ácido carboxílico alílico y ácido carboxílico fenílico) y uno básico (imidazol). A bajos pH (menores que 2) el nitrógeno del imidazol estará protonado (forma ii). Conforme el pH
10 aumenta, el grupo carboxílico alílico estará desprotonado (forma iii). El pKa estimado para el grupo carboxílico alílico es 2,9. Conforme el pH aumenta adicionalmente, el grupo carboxílico fenílico estará desprotonado (forma iv) seguido por la desprotonación del grupo imidazol protonado (forma v). El pKa estimado del grupo carboxílico fenílico es 5,9 y el del grupo imidazol es 6,8.

15 [0056] De acuerdo con la invención, el eprosartan ácido no está restringido a ninguna forma particular, por ej. cristalina o amorfa. Preferiblemente, el eprosartan ácido es cristalino.

[0057] El eprosartan ácido cristalino existe en dos formas polimórficas diferentes, mencionadas adicionalmente como las formas α (alfa) y β (beta). La forma
20 polimórfica α (alfa) de eprosartan ácido tiene la mayor estabilidad termodinámica hasta 200°C. Aunque la presente invención es ilustrada utilizando la forma α (alfa) del eprosartan ácido, la invención puede ser utilizada de la misma manera usando la forma β (beta) de eprosartan ácido.

[0058] La forma polimórfica α de eprosartan ácido es preparada cristalizando el
25 compuesto a partir de medio ácido (por ej. ácido acético o ácido fórmico) o

cristalizando el compuesto a partir de etanol/agua mientras se siembra. Esta forma polimórfica también está descripta en las WO 99/25321 y US 5.185.351, aunque estas publicaciones no indican nada en cuanto a la forma de preparación. La forma polimórfica β de eprosartan ácido es preparada cristalizando el
5 compuesto a partir de etanol/agua sin sembrado.

[0059] La forma anhidra de la forma polimórfica β de eprosartan ácido exhibe un rango de fusión, expresado como el valor de comienzo en la curva de DSC, de 264-269°C. Las formas anhidras de la forma polimórfica α de eprosartan ácido, exhiben un evento térmico único, una endoterma de fusión a aproximadamente
10 269°C. No se observa pérdida de peso significativa en su TGA (análisis termo gravimétrico), para ambos compuestos, sugiriendo que estos compuestos no contienen cantidades significativas de agua adsorbida en superficie y/o solventes residuales. Los diagramas de difracción de rayos X (XRD) en polvo de la forma polimórfica α de eprosartan ácido, se presentan en la Figura 1. Los diagramas de
15 difracción de rayos X (XRD) en polvo de la forma polimórfica β de eprosartan ácido, se presentan en la Figura 2.

[0060] 5. *Formulaciones*

[0061] La presente invención provee una formulación que comprende eprosartan ácido que contiene una cantidad del ingrediente activo que es considerablemente
20 menor que una formulación comparable que contiene mesilato de eprosartan, mientras se mantiene la misma biodisponibilidad del ingrediente activo. Más específicamente, la presente invención provee una formulación de dosis bajas de eprosartan que comprende una cantidad de eprosartan ácido, la cual está entre 68,3% y 81,7%, particularmente entre 70% y 80%, y más particularmente 75%, de
25 la cantidad calculada de eprosartan ácido presente en la formulación comparable

que comprende mesilato de eprosartan. Esto significa, por ej., que una formulación de eprosartan que comprende más de 420 mg y menos que, o igual a, 480 mg de eprosartan ácido cristalino, y preferiblemente aproximadamente 450 mg, es bioequivalente a una formulación comparable que contiene 600 mg de eprosartan ácido en forma de mesilato de eprosartan. Este hallazgo es sorprendente y desconocido en el arte. Esto también significa que una formulación de eprosartan que comprende más de 210 mg y menos que, o igual a, 240 mg de eprosartan ácido cristalino, y preferiblemente aproximadamente 225 mg, es bioequivalente a una formulación comparable que contiene 300 mg de eprosartan ácido en forma de mesilato de eprosartan.

[0062] Una formulación comparable en el marco de la presente invención significa una formulación que tiene las mismas características de liberación, pero para la cantidad de ingrediente activo, es decir, como es conocido para la persona experta en el arte, la velocidad y cantidad de liberación de un compuesto activo desde una formulación farmacéutica puede ser influenciada por la composición de los excipientes (es decir, los constituyentes no activos) de la formulación.

[0063] En otro aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en donde, siguiendo a la administración de la formulación que comprende una cantidad de eprosartan ácido que está entre 68,3% y 81,7%, particularmente entre 70% y 80%, y más particularmente 75%, de la cantidad calculada de eprosartan ácido presente en la formulación comparable que comprende mesilato de eprosartan y siguiendo a la administración de ambas formulaciones a sujetos humanos, los sujetos exhiben al menos una de:

(a) Una relación $C_{\max}$ en plasma media entre 0,8-1,25 cuando se compara la formulación de eprosartan ácido con una formulación comparable de mesilato de eprosartan.

5 (b) Una relación AUC_{0-t} en plasma media entre 0,8-1,25 cuando se compara la formulación de eprosartan ácido con una formulación comparable de mesilato de eprosartan.

[0064] Las relaciones $C_{\max}$ en plasma y AUC_{0-t} en plasma indicadas están preferiblemente entre 0,9-1,11 y aún más preferiblemente entre 0,95-1,05. En una realización adicional de la invención, la cantidad de eprosartan ácido está entre
10 68,3% y 81,7% de la cantidad calculada de eprosartan ácido presente en la formulación comparable que comprende mesilato de eprosartan, mientras se mantiene la proporción $C_{\max}$ en plasma y/o la relación AUC_{0-t} en plasma indicadas precedentemente. En aún una realización adicional de la invención, la cantidad de eprosartan ácido está entre 70% y 80% de la cantidad calculada de eprosartan
15 ácido presente en la formulación comparable que comprende mesilato de eprosartan, mientras se mantiene la relación $C_{\max}$ en plasma y/o la relación AUC_{0-t} en plasma indicada precedentemente. En aún una realización adicional de la invención, la cantidad de eprosartan ácido es 75% de la cantidad calculada de eprosartan ácido presente en la formulación comparable que comprende mesilato
20 de eprosartan, mientras se mantiene la relación $C_{\max}$ en plasma y/o la relación AUC_{0-t} en plasma indicadas precedentemente. Esto significa 225 mg de eprosartan ácido cuando se compara con una formulación que contiene 300 mg de mesilato de eprosartan, y 450 mg de eprosartan ácido cuando se compara con una formulación que contiene 600 mg de mesilato de eprosartan.

[0065] En una realización adicional, se provee una formulación farmacéutica que comprende 410-490 mg, preferiblemente 420-480 mg, más preferiblemente 440-460 mg, y lo más preferiblemente aproximadamente 450 mg de eprosartan ácido y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde, siguiendo a la
5 administración de la composición a un sujeto humano, el sujeto exhibe al menos una de:

- (a) Una $C_{\max}$ media en plasma de eprosartan de al menos aproximadamente 2200 ng/ml; o
- (b) Una AUC_{0-t} media en plasma de eprosartan de al menos
10 aproximadamente 8000 hr·ng/ml.

[0066] Otro aspecto de la invención provee formas de dosificación sólidas orales de eprosartan ácido de acuerdo con la presente invención, para el tratamiento de enfermedades en las cuales está indicado el bloqueo de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, en el tratamiento de hipertensión, falla cardíaca
15 congestiva y falla renal.

[0067] Las formulaciones que contienen eprosartan ácido exhiben solubilidades significativamente mayores y significativamente más rápida disolución en agua, así como en fluidos gastrointestinales, que la formulación comparable que contiene mesilato de eprosartan. La biodisponibilidad relativa en perros para la formulación
20 de eprosartan ácido (administrado como forma polimórfica α) (la cual formulación es comparable en la composición y cantidad de sustancias auxiliares) es 61% mayor y los valores de AUC_{0-t} y $C_{\max}$ medios aumentan 11% y 23%, respectivamente, cuando se comparan con la formulación de mesilato de eprosartan comercial. En consecuencia, se necesitan tabletas de menor
25 concentración para tratamiento efectivo de hipertensión, falla cardíaca congestiva

y falla renal, dando por resultado menor costo de productos y en consecuencia, un cumplimiento del paciente significativamente mejorado.

[0068] La presente invención, en consecuencia, se refiere a una formulación de eprosartan de baja dosis que contiene 410-490 mg, preferiblemente 420-480 mg, más preferiblemente 430-470 mg, aún más preferiblemente 440-460 mg, y lo más preferiblemente aproximadamente 450 mg de eprosartan ácido, siendo bioequivalente a la misma formulación que contiene 735 mg de mesilato de eprosartan cristalino. El eprosartan ácido en la formulación precedentemente mencionada está preferiblemente en forma cristalina, la cantidad de eprosartan en la formulación es preferiblemente mayor que 30% p/p y menor que 70% p/p. Adicionalmente, la formulación no contiene más de 5% p/p de arginina y preferiblemente nada de arginina. Con respecto a la bioequivalencia con la formulación de eprosartan de 600 mg discutida precedentemente (735 mg de mesilato de eprosartan), en una realización particularmente preferida la dosis diaria aplicada en la invención, como preferiblemente comprendida en una unidad de dosificación diaria única, es una cantidad de eprosartan ácido de desde 420 mg a 450 mg.

[0069] De acuerdo con la presente invención, se ha hallado que pueden producirse formulaciones de tableta estables que contienen ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico mediante procesos farmacéuticos conocidos en el área, por ej., granulación en húmedo, compresión directa, secado por rociado, precompresión (slugging), etc.

[0070] En una realización adicional, más específica, la formulación de la presente invención comprende ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico y un sistema alcalino en una cantidad mayor que 20%

p/p de la composición, comprendiendo preferiblemente una mezcla de al menos dos compuestos alcalinos en la proporción 1:20 a 20:1 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0071] En una realización preferida adicional, el sistema alcalino comprende una
5 mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio tal como Buffered Soda™ (mezcla de 41,5%-44,5% p/p de carbonato de sodio y 58,5%-55,5% de bicarbonato de sodio) y Effer-Soda™-12 (mezcla de 83-90% p/p de bicarbonato de sodio y 10-17% p/p de carbonato de sodio), comercializados por SPI Pharma. Effer-Soda™-12 es un polvo de bicarbonato de sodio, modificado en la superficie,
10 altamente estable. Es producido convirtiendo la superficie de partículas de bicarbonato de sodio en carbonato de sodio. Principalmente, Effer-Soda™-12 contiene 83-90% p/p de bicarbonato de sodio y 10-17% p/p de carbonato de sodio. La capa externa de carbonato de sodio absorbe humedad (de la atmósfera o de la composición) y forma sesquicarbonato de sodio, el cual es estable hasta una
15 temperatura de 70°C. Este mecanismo de protección provisto por el sesquicarbonato de sodio estable al calor previene una temprana reacción de efervescencia en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente y elevada.

[0072] Sorprendentemente, se ha hallado que utilizando un compuesto alcalino en
20 la formulación, solo o en una mezcla, por ej. Effer-Soda™-12, la biodisponibilidad de eprosartan ácido como se evidencia durante un estudio *in vivo* en perros, aumenta aún más comparada con eprosartan ácido en la formulación comercial existente. La biodisponibilidad relativa media en perros (medida en 6 perros) para la formulación de eprosartan ácido (administrado como forma polimórfica α)
25 conteniendo Effer-Soda™-12 es 107% mayor y los valores de $AUC_{0 \rightarrow t}$ y C_{max}

medias aumentan 31% y 30%, respectivamente, cuando se compara con la formulación de mesilato de eprosartan comercial. Consiguientemente, se necesitan tabletas de menor concentración para tratamiento efectivo de hipertensión, falla cardíaca congestiva y falla renal, dando por resultado menor costo de productos y en consecuencia, un cumplimiento del paciente significativamente mejorado.

[0073] En aún otra realización, para facilidad de provisión de una unidad de dosificación de eprosartan ácido que es bioequivalente al mesilato de eprosartan, particularmente en la Dosis Diaria Efectiva Recomendada, la formulación es seleccionada de modo de proveer una curva de concentración en plasma-tiempo de forma similar a la de la formulación de mesilato de eprosartan de referencia. Con este fin, el eprosartan ácido es preferiblemente formulado con lactosa como un excipiente, más preferiblemente lactosa monohidrato 200M. Tal grado preferido de lactosa es comercializado por ej. como Pharmatose® 200M. Otros excipientes adecuados incluyen otros grados de monohidrato de alfa lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, celulosa, y polialcoholes. Los polialcoholes, preferiblemente polialcoholes secados por rocío, incluyen manitol, sorbitol y xilitol.

[0074] En conexión con la presente, la invención también se refiere a una formulación farmacéutica que comprende la dosis diaria efectiva precedentemente mencionada de eprosartan y al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de monohidrato de alfa lactosa y polialcoholes, más preferiblemente lactosa monohidrato 200M. Las formulaciones preferidas comprenden adicionalmente crospovidona (N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada) como disgregante. Una formulación aún más preferida comprende gránulos de lactosa monohidrato 200M y celulosa microcristalina, más preferiblemente celulosa

microcristalina silicificada como ligante, almidón y crospovidona. Como componentes extragranulares, preferiblemente también está presente crospovidona, así como estearato de magnesio (lubricante).

[0075] Una unidad de dosificación de lo más preferida, comprende: 450 mg de eprosartan ácido, 71,25 mg de monohidrato de alfa lactosa 200M (particularmente Pharmatose® 200M), 60,0 mg de celulosa microcristalina silicificada (particularmente Prosolv® SMCC90), 9,040 mg de almidón, y 7,5 mg de crospovidona (particularmente Polyplasdone® XL10. Preferiblemente, los componentes extragranulares son 7,5 mg de crospovidona (lo que lleva el total de crospovidona en la unidad de dosificación a 15 mg) y 7,5 mg de estearato de magnesio.

[0076] Las formulaciones de la invención pueden comprender un compuesto diurético como un ingrediente activo adicional, tal como hidroclorotiazida o furosemida, siendo el compuesto diurético preferiblemente hidroclorotiazida. La cantidad de diurético presente en una unidad de dosificación es desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente entre 10 y 200 mg. La dosis más preferida para hidroclorotiazida es 12,5 mg. Naturalmente, estos rangos de dosis pueden ser ajustados en una base unitaria según sea necesario para permitir dosis diarias divididas y, como se indicó precedentemente, la dosis variará dependiendo de la naturaleza y severidad de la enfermedad, peso del paciente, dietas especiales y otros factores.

[0077] 6. Liberación

[0078] La formulación de acuerdo con la presente invención puede ser producida como una forma de dosificación sólida oral (cápsula o tableta) de liberación inmediata o liberación modificada (sostenida o con diana). Como se utiliza en la

presente, por liberación sostenida se quiere significar cualquier formulación que logra liberación lenta de droga durante un período extendido de tiempo. Un ejemplo de un sistema de liberación sostenida es una formulación de matriz. Mediante liberación con diana se quiere significar cualquier formulación que tiene un recubrimiento entérico o recubrimiento de liberación sostenida en donde se logra la liberación en el tiempo mediante un recubrimiento de barrera. Como se utiliza en la presente, granulación significa un sólido que contiene la sustancia droga mezclada con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0079] Como se mencionó precedentemente, la presente invención se refiere particularmente a formas de dosificación del tipo de liberación inmediata. Esto se refiere a una liberación de al menos 75%, y preferiblemente al menos 90% de la droga en una forma disuelta desde la forma de dosificación dentro de los 90 minutos, preferiblemente dentro de los 60 minutos. Las formulaciones de liberación inmediata preferidas liberan al menos 90% de la droga en 30 minutos, más preferiblemente en 15 minutos y lo más preferiblemente al menos 95% de la droga en 15 minutos. Las velocidades de liberación referidas son aquellas determinadas de acuerdo con The United States Pharmacopeia (USP).

[0080] En una realización particularmente preferida, en todos los aspectos de la invención, la formulación de eprosartan utilizada es una que exhibe un perfil de liberación de: 36% en 5 minutos, 95% en 15 minutos, y 100% en 30 minutos.

[0081] La liberación es determinada de acuerdo con la USP. En particular, esto se refiere al ensayo de disolución utilizando el equipo USP Dissolution Apparatus II con un medio de disolución buffer fosfato 0,2M a pH 7,5, un volumen medio de 1000 ml con una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de paletas de 50 rpm, tomando muestras con un volumen de muestra de 10 ml y midiendo en una celda

QS Flow Cell con una longitud de paso de 1 mm a una longitud de onda de 235 nm. El buffer fosfato 0,2M fue preparado disolviendo 302,6 g de dihidrato de hidrógeno fosfato de disodio y 40,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 10 litros de agua pura. El pH fue ajustado a $7,50 \pm 0,05$ con adición de hidróxido de sodio 5M o ácido fosfórico 85%.

[0082] 7. *Fabricación*

[0083] El eprosartan ácido puede ser fabricado de acuerdo con la patente '351 precedentemente mencionada. Es preferiblemente purificado mediante recristalización.

10 [0084] Las formulaciones farmacéuticas de eprosartan ácido pueden ser fabricadas generalmente de acuerdo con técnicas conocidas en el arte. Preferiblemente, las formulaciones son preparadas en un proceso de granulación en húmedo que comprende mezclar en seco el ingrediente activo y excipientes, agregando agua, y ejecutando una o más etapas de granulación, por ej. en un
15 granulador de lecho fluidizado y procesando los gránulos resultantes en una forma de dosificación, tal como llenando cápsulas o comprimiendo en tabletas. Los portadores o excipientes pueden incluir, por ej. diluyentes, ligantes y disgregantes. Adicionalmente, particularmente antes de preparar tabletas, puede agregarse un
20 lubricante tal como estearato de magnesio. Los diluyentes preferidos son lactosa, celulosa microcristalina, almidón; este último puede también servir como disgregante. Los portadores o excipientes comúnmente utilizados en la industria farmacéutica están bien descriptos en la literatura, por ej., el Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. Wade y P. J. Weller (Editores), American Pharmaceutical Association (1994). Las formas de dosificación pueden ser
25 cápsulas o tabletas para liberación inmediata. Las formulaciones también pueden

ser procesadas en formas de dosificación de base matriz o recubiertas con película (perlas, pellets o tabletas) destinadas a liberación modificada o con diana.

[0085] Cualquier combinación de portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ej. diluyentes, rellenos, ligantes y disgregantes, pueden ser
5 utilizados en deseadas proporciones con la sustancia de droga secada por rocío o granulada en lecho fluidizado y formas de dosificación de liberación inmediata o modificada de la presente invención.

[0086] Los inhibidores de cristalización farmacéuticamente aceptables incluyen poli(vinilpirrolidona) y urea. Los rellenos y diluyentes incluyen, pero no están
10 limitados a, los siguientes: lactosa (hidratada así como anhidra), almidón (no modificado (almidón de maíz) o modificado (por ejemplo, almidón Starch 1500 disponible de Colorcon)), manitol, sorbitol, celulosa, sulfatos y fosfatos inorgánicos. Los disgregantes incluyen, pero no están limitados a, los siguientes:
15 almidón glicolato de sodio, carmelosa sodio y polivinilpirrolidona entrecruzada, y los ligantes incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: gelatina, almidón de maíz, almidón modificado (Starch 1551, almidón pregelatinizado), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboxi metil celulosa sodio, ácido algínico, acacia y aminoácidos tales como glicina, L-arginina, etc. Los ejemplos de excipientes adecuados para aplicaciones de liberación
20 modificada incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: HPMCs de alto peso molecular, polímeros de polimetacrilato conocidos como Eudragit, óxido de polietileno, Polyox® (Union Carbide Corporation), etilcelulosa modificada, Surelease® (Colorcon), polímeros de ácido acrílico entrecruzados, Carbopol® (BF Goodrich Speciality Chemicals) y materiales cerosos, tales como behenato de

glicerilo (Compritol®), palmitoestearato de glicerilo (Precirol®), y Gelucires® [todos de Gattefosse s. a., France] y cera carnauba.

[0087] Preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados como agentes de volumen durante el proceso de secado por rocío/granulación de esta invención son lactosa, manitol, Povidona (PVP), sacarosa, almidón glicolato de sodio, y celulosa microcristalina para ser incorporados en formas de dosificación sólidas orales estables de eprosartan mezclando con excipientes adicionales en proporciones deseadas. Más preferiblemente, los excipientes utilizados como agentes de volumen durante el proceso de secado por rocío/granulación son manitol/lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, almidón glicolato de sodio y Povidona (PVP). Lo más preferiblemente, los excipientes utilizados como agentes de volumen durante el proceso de secado por rocío/granulación son lactosa, celulosa microcristalina y carmelosa sodio.

[0088] Preferiblemente, los agentes de volumen utilizados en la formulación están presentes en 2-80% en peso. Lo más preferiblemente, los agentes de volumen pueden estar presentes en una concentración tan baja como 5-50% en peso.

[0089] El proceso para preparar las formas de dosificación sólidas de acuerdo con la presente invención puede ser llevado a cabo utilizando una combinación de un mezclador/agitador, un secador por rocío o un granulador de lecho fluidizado, un molino molidor, equipo de tamizado, un mezclador de polvo, una máquina de llenado de cápsulas o una máquina fabricadora de tabletas. Opcionalmente, el material secado por rocío puede ser procesado utilizando un roto granulador para producir gránulos esféricos, que pueden ser recubiertos con una película de polímero para impartir propiedades de liberación modificada. Las tabletas de los gránulos secados por rocío/granulados en lecho fluidizado pueden ser

opcionalmente recubiertas con una película de polímero para producir formas de dosificación de liberación demorada, sostenida o con diana.

[0090] En consecuencia, la presente invención provee una composición de formulación farmacéutica, que comprende ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico. La composición de
5 formulación farmacéutica está adaptada para administración oral. La composición es presentada como una composición farmacéutica de dosis unitaria que contiene desde 410 a 490 mg de ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico, preferiblemente 420-480 mg, más preferiblemente
10 430-470 mg, aún más preferiblemente 440-460 mg, y lo más preferiblemente aproximadamente 450 mg. Tal composición es normalmente tomada una vez diariamente. Las formas de dosificación unitarias incluyen tabletas o cápsulas. Las composiciones de esta invención pueden ser formuladas mediante métodos convencionales de mezcla tal como mezclado, rellenado y compresión. Los
15 excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en esta invención incluyen diluyentes, rellenos, ligantes y disgregantes. Preferiblemente, la composición es una formulación en mezcla seca como se describe precedentemente.

[0091] El ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico puede ser co-administrado con otros compuestos
20 farmacéuticamente activos, por ejemplo, en combinación física o mediante administración secuencial. Convenientemente, el compuesto de esta invención y los otros compuestos activos son formulados en una composición farmacéutica. Así, esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que
25 comprenden ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]-

metilen-2-tiofenpropiónico, un portador farmacéuticamente aceptable y un segundo compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste de un diurético, un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de β -adrenoceptores, un inhibidor de renina y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Los ejemplos de compuestos que pueden ser incluidos en composiciones farmacéuticas en combinación con ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico son diuréticos, particularmente un diurético de tiazida, tal como hidroclorotiazida, o diuréticos de asa, tal como furosemida, bloqueadores de canales de calcio, particularmente antagonistas de dihidropiridina, tal como nifedipina, bloqueadores de β -adrenoceptores, tal como propranolol, inhibidores de renina, tal como enalinen, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tal como captopril o enalapril. Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene 200-400 mg de ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)-metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico en combinación con 6,25-25 mg de hidroclorotiazida.

[0092] No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administra ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico de acuerdo con la presente invención.

[0093] El ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico es útil para tratar enfermedades en las cuales sería beneficioso el bloqueo de los receptores de angiotensina II. Preferiblemente, este compuesto es utilizado solo o en combinación con dichos segundos compuestos farmacéuticamente activos en el tratamiento de hipertensión, falla cardíaca congestiva y falla renal. Adicionalmente, el ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico es de valor en el tratamiento

de la regresión de hipertrofia ventricular izquierda, nefropatía diabética, retinopatía diabética, degeneración muscular, accidente cerebrovascular hemorrágico, prevención primaria y secundaria de infartos, prevención de la progresión de ateromas y la regresión de ateromas, prevención de restinosis después de
5 angioplastia o cirugía de bypass, mejora de la función cognitiva, angina, glaucoma y trastornos del SNC, tal como ansiedad.

[0094] Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención. Estos ejemplos no están destinados a limitar el alcance de esta invención como se define precedentemente en la presente y como se reivindica más adelante en la
10 presente.

[0095] Ejemplo 1a. Métodos analíticos.

[0096] Se midieron los diagramas de XRPD en un difractómetro que utiliza radiación monocromática de $\text{CuK}\alpha$ (tensión del tubo 40 kV, corriente del tubo 40 mA) a temperatura ambiente. Los espectros IR se registraron en un
15 espectrómetro IR de transformada de Fourier en reflectancia total atenuada (cristal de silicio) con una resolución espectral de 2 cm^{-1} utilizando un detector de telururo de mercurio y cadmio.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de DSC como temperaturas de comienzo de la endoterma de fusión utilizando crisoles de
20 aluminio de 40 μl con tapa perforada. Programa de temperatura: calentamiento desde 25°C hasta 300°C con 10 K min^{-1} . Atmósfera de N_2 en un caudal de 80 ml min^{-1} .

[0097] Ejemplo 1b. Materiales.

[0098] El Eprosartan ácido puede ser preparado como se describe en la patente
25 US 5.185.351. La formulación indicada como "tableta comercial" que contiene

mesilato de eprosartan en una cantidad correspondiente a 600 mg de eprosartan está comercialmente disponible y contiene además del ingrediente activo, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, crospovidona y estearato de magnesio en el núcleo y Opadry White, Hipromelosa, Macrogol 400, 5 Polisorbato 80 y dióxido de titanio en el recubrimiento.

[0099] Ejemplo 2. Preparación de la forma polimórfica α de eprosartan ácido.

[0100] Ejemplo 2.1 Preparación de la forma polimórfica α de eprosartan ácido a partir de ácido acético

[0101] Se disolvió eprosartan ácido (50 g) en 125 ml de ácido acético mediante calentamiento a 110°C. La solución fue enfriada a 20°C en aproximadamente 1 10 hora y se envejeció a esta temperatura durante 1 hora. El producto fue aislado mediante filtración, lavado dos veces con 50 ml de agua y sucesivamente secado a 65°C bajo vacío para brindar 41 g de eprosartan como polimorfo α (alfa). El diagrama de XRPD de la forma polimórfica α se brinda en la Figura 1.

15 **[0102] Ejemplo 2.2 Preparación de la forma polimórfica α de eprosartan ácido a partir de ácido acético/metanol**

[0103] Se disolvió eprosartan ácido (100 g) en 200 ml de ácido acético mediante calentamiento a 110°C. La solución fue enfriada a 10°C en aproximadamente 1 hora; durante este enfriamiento, partiendo de 70°C se agregaron lentamente 200 20 ml de metanol. La cristalización comenzó a 52°C cuando aproximadamente se había agregado la mitad del metanol. La suspensión resultante fue envejecida a 10°C durante 1 hora. El producto fue aislado mediante filtración, lavado dos veces con 100 ml de metanol y sucesivamente secado a 65°C bajo vacío para brindar 93 g de eprosartan como polimorfo α (alfa).

[0104] Este proceso también puede ser llevado a cabo utilizando acetato de etilo, isopropanol, etanol, acetona, acetonitrilo o agua en lugar de metanol.

[0105] Ejemplo 2.3. Preparación de la forma polimórfica α de eprosartan ácido a partir de ácido fórmico/agua

- 5 [0106] Se disolvió eprosartan (50 g) en 75 ml de ácido fórmico mediante calentamiento a 50°C. A esta temperatura se agregaron 200 ml de agua en aproximadamente 40 minutos para cristalizar el producto. La suspensión resultante fue enfriada a 15°C en aproximadamente 30 minutos y fue envejecida a esta temperatura durante 1 hora. El producto fue aislado mediante filtración,
- 10 lavado dos veces con 50 ml de agua y sucesivamente secado a 65°C bajo vacío para brindar 45 g de eprosartan como polimorfo α (alfa).

[0107] Ejemplo 2.4. Preparación de la forma polimórfica α de eprosartan ácido a partir de etanol/agua mediante sembrado

- [0108] Una suspensión de eprosartan (106,8 g de eprosartan en 106,8 g de agua, que contenía
- 15 aproximadamente 100 g de eprosartan) en 125 ml de etanol y 73 ml de agua fue calentada a 55°C, mientras se agregaba lentamente 61,8 g de una solución acuosa 32% de hidróxido de sodio, para brindar una solución amarilla clara que tenía un pH de 12,9.

- A 55°C la solución fue acidificada con ácido clorhídrico 32% hasta pH 6,4. A este
- 20 pH la cristalización fue inducida mediante sembrado con 2 g de eprosartan que tenía el polimorfo alfa. Después de envejecer la suspensión de cristales durante 30 minutos, la acidificación fue continuada hasta un pH final de 5,2.

La suspensión fue enfriada a 20°C antes que el producto fuera aislado mediante filtración. El producto fue lavado dos veces con 100 ml de una mezcla 1:1 de

etanol y agua y fue secado a 65°C bajo vacío para brindar 97 g de eprosartan como polimorfo α (alfa).

[0109] Ejemplo 3. Preparación de la forma polimórfica β de eprosartan ácido

[0110] Una suspensión de eprosartan (100 g) en 125 ml de etanol y 75 ml de agua
5 fue calentada a 55°C, mientras se agregaba lentamente 62,6 g de una solución acuosa 32% de hidróxido de sodio, para brindar una solución amarilla clara que tenía un pH de 12,8.

A 55°C la solución fue acidificada con ácido clorhídrico 37% hasta pH 5,2 para cristalizar el producto.

10 La suspensión fue enfriada a 20°C y se envejeció a esta temperatura durante 1 hora antes que el producto fuera aislado mediante filtración. El producto fue lavado 3 veces con 100 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua y fue secado a 65°C bajo vacío para brindar 97 g de eprosartan como polimorfo beta. El diagrama de XRPD de la forma polimórfica beta se brinda en la Figura 2.

15 **[0111] Ejemplo 4. Reordenamiento de la forma polimórfica β en la forma polimórfica α de eprosartan ácido.**

[0112] Se agitaron mezclas de polimorfos α (alfa) y β (beta) de eprosartan (6 g cada una) a 60°C en las siguientes condiciones:

- 20 a) La mezcla de eprosartan fue suspendida en 15 ml de etanol, 18 ml de agua, 3,47 g de NaCl y 0,56 ml de ácido clorhídrico 37%.
- b) La mezcla de eprosartan fue suspendida en 15 ml de etanol, 18 ml de agua.
- c) La mezcla de eprosartan fue suspendida en 15 ml de ácido fórmico y 40 ml de agua.

Tabla 1

Componente	%p/p	mg/700 mg*	Función	Referencia a estándar
Componentes Intra-granulares				
Eprosartan ácido	60,0	420,0	Activo	Monografía Interna
Pharmatose 200M	19,0	133,0	Diluyente	Ph.Eur.
Avicel PH102	8,0	56,0	Auxiliar de Compresión	Ph.Eur.
Starch 1500	8,0	56,0	Ligante	Ph.Eur.
Ac-Di-Sol	3,0	21,0	Disgregante	Ph.Eur.
Componentes Extra-granulares				
Ac-Di-Sol	1,0	7,0	Disgregante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1,0	7,0	Lubricante	Ph.Eur.
Recubrimiento de película				
Opadry Yellow 03B22291	4,0	28,0	Recubrimiento	Monografía Interna
Peso Total Tableta		728 mg		

* El peso del núcleo de tableta (no recubierta) es 700 mg. La composición está expresada en base al peso del núcleo de la tableta

[0115] Se tamizaron (1000 μ m) eprosartan ácido (600 g), Pharmatose 200M (190 g), Avicel PH102 (80 g), Starch 1500 (80 g), y Ac-Di-Sol (30 g) y se mezclaron en seco. Se agrega agua purificada, seguido por amasado en húmedo y secado. Se agregan estearato de magnesio (10 g) y Ac-Di-Sol (10 g) y la mezcla resultante es comprimida en tabletas. Las tabletas son recubiertas con Opadry Yellow O3B222291.

[0116] Ejemplo 6. Preparación de una formulación que contiene 420 mg de eprosartan ácido y Effersoda-12TM

[0117] Se prepara una formulación que tiene la composición listada en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	%p/p	mg/900 mg*	Función	Referencia a Estándar
Componentes Intra-granulares				
Eprosartan ácido	46,7	420,0	Activo	Monografía Interna
Effer-Soda12™	22,2	200,0	Efervescente	Ph.Eur.
Pharmatose DCL21	26,6	239,5	Relleno	Ph.Eur.
Almidón Glicolato de Sodio	1,5	13,5	Disgregante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	1,0	9,0	Lubricante	Ph.Eur.
Componentes Extra-granulares				
Almidón Glicolato de Sodio	1,5	13,5	Disgregante	Ph.Eur.
Estearato de magnesio	0,5	4,5	Lubricante	Ph.Eur.
Recubrimiento de película				
Opadry II Yellow 85F22122	4,0	36,0	Recubrimiento	Monografía Interna
Peso Total Tableta		936 mg		

* El peso del núcleo de tableta (no recubierta) es 900 mg. La composición está expresada en base al peso del núcleo de la tableta

[0118] Se tamizan (1000 μ) eprosartan ácido libre (467 g), Effer-Soda-12TM 12 (222 g), almidón glicolato de sodio (15 g) y monohidrato de lactosa (266 g) y se mezclan durante 10 minutos. Se agrega estearato de magnesio (10 g), seguido por 2 minutos de mezclado. La mezcla resultante es doble-comprimida (slugged) y molida dos veces. Se agregan estearato de magnesio (5 mg) y almidón glicolato de sodio (15 g), seguido por mezclado y compresión en tabletas. Las tabletas son recubiertas con película de Opadry I 85F22122.

[0119] Ejemplo 7. Preparación de una formulación que contiene 450 mg de eprosartan

10 [0120] Se prepara una formulación en base a la composición resumida en la Tabla 3 más adelante. A este fin, se tamizan (1000 micrones) Eprosartan Ácido Libre (20,809 kg), Monohidrato de Lactosa 200M (3,295 kg), Prosolv SMCC90 (2,775 kg), Starch 1500 Pregelatinizado (2,775 kg) y Crospovidona (Polyplasdone XL10) (0,347 kg) y se mezclan en seco. Se agrega agua purificada seguido por
15 amasado en húmedo, molienda y secado. Se agregan estearato de magnesio LIGA MF-2-V (1,13% p/p) y Crospovidona (Polyplasdone XL10) (1,13% p/p) y la mezcla resultante es comprimida en forma de tabletas. Las tabletas son recubiertas con Opadry 03B22291.

Tabla 3

Componente	% p/p por cada 663,8mg	mg/663,8 mg	Función	Referencia a estándar
Intra granular				
Eprosartan Ácido Libre	67,797	450,0	Activo	Monografía Interna
Monohidrato de Lactosa Pharmatose 200M	10,734	71,3	Substrato para granulación	Ph.Eur.
MCC Silicificada ProSolv ® SMCC 90	9,04	60,0	Substrato para granulación/ auxiliar de compresión	Ph.Eur.
Almidón Pregelatinizado 1500	9,04	60,0	Ligante	Ph.Eur.
Crospovidona Polyplasdone XL-10	1,13	7,5	Disgregante	Ph.Eur.
Agua Purificada ¹	(42 ¹)	----	Solvente/ Diluyente	Ph.Eur.
Sub Total	97,74	648,8		
Extra granular				
Crospovidona Polyplasdone XL-10	1,13	7,5	Disgregante	Ph.Eur.

Estearato de magnesio Liga MF-2- V	1,13	7,5	Lubricante	Ph.Eur.
Sub Total	100,0	663,8		
Opadry 03B22291 Yellow	3 ²	19,9	Agente de Recubrimiento	Monografía Interna
Agua Purificada ¹	----	(139,4)	Solvente/ Diluyente	
Total	N/A	690,4		

¹ Eliminada durante el proceso, 42% del tamaño del lote de granulación

² Ganancia de peso de 3% (Solución de recubrimiento = 12,5% p/p sólidos totales)

[0121] Ejemplo 8. Perfil de liberación de eprosartan desde diferentes formulaciones

- 5 [0122] El ensayo de disolución de diferentes tabletas de eprosartan fue llevado a cabo utilizando el equipo USP Dissolution Apparatus II con un medio de disolución buffer fosfato 0,2M a pH 7,5, un volumen del medio de 1000 ml con una temperatura de 37 ± 0,5°C a una velocidad de paletas de 50 rpm, tomando muestras con un volumen de muestras de 10 ml y midiendo en una celda de flujo
- 10 QS Flow Cell con una longitud de paso de 1 mm a una longitud de onda de 235 nm. El buffer fosfato 0,2M fue preparado disolviendo 302,6 g de hidrato de hidrógeno fosfato de disodio y 40,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 10 litros de agua pura. El pH fue ajustado a 7,50 ± 0,05 con adición de hidróxido de sodio 5M o ácido fosfórico 85%.
- 15 [0123] Los perfiles de disolución son como sigue:

Tabla 4

Tiempo (min)	Tableta comercial de 600 mg de mesilato de eprosartan (% liberación)	Tableta de 420 mg (Ejemplo 5) (% liberación)	Tableta de 450 mg (Ejemplo 7) (% liberación)
0	0	0	0
5		60	36
10	84		
15	92	100	99
20	95		
30	97	100	100
45	98	100	99
60		100	100

[0124] **Ejemplo 9.** Una evaluación de etiqueta abierta, cruzada, al azar, de tres vías, de la biodisponibilidad relativa de dos tabletas de 420 mg de eprosartan ácido libre en comparación con tabletas comerciales de 600 mg de eprosartan, en sujetos masculinos adultos saludables.

[0125] **Objetivos:**

[0126] Objetivo Primario

[0127] Evaluar la biodisponibilidad relativa de dos tabletas experimentales de 420 mg de eprosartan ácido libre con la formulación de referencia: tabletas de 600 mg de eprosartan (como mesilato) comerciales, en sujetos humanos masculinos, adultos, saludables, en condiciones de ayuno.

[0128] Objetivo Secundario

[0129] Evaluar la seguridad y tolerabilidad de las formulaciones de eprosartan.

[0130] Metodología:

Este fue un estudio de biodisponibilidad oral comparativo, centro único, etiqueta
5 abierta, balanceado, al azar, de dosis única, cruzado, en 24 sujetos masculinos,
adultos, saludables, en condiciones de ayuno. Cada sujeto debió participar en tres
períodos de estudio separados por un período de limpieza de al menos cinco días.
Los sujetos recibieron uno de los siguientes tratamientos en cada período de
tratamiento; Tratamiento A (tableta Effersoda experimental de 420 mg de
10 eprosartan ácido libre de acuerdo con el Ejemplo 6), Tratamiento B (tableta
Pharmatose experimental de 420 mg de eprosartan ácido libre de acuerdo con el
Ejemplo 5) y Tratamiento C (tabletas de 600 mg de eprosartan comerciales). Los
sujetos fueron seleccionados por su elegibilidad para participar en el estudio
dentro de los 28 días de su primera admisión. Los sujetos elegibles fueron
15 admitidos a la clínica el día anterior a la dosificación (Día -1) y distribuidos al azar
para el tratamiento. Los sujetos permanecieron en la unidad clínica hasta el Día 3
de cada período de tratamiento. Hubo al menos 5 días entre dosificaciones en
períodos de tratamiento adyacentes. Los sujetos retornaron a la unidad clínica
para visitas de seguimiento 5-7 días después de la descarga del Período 3 de
20 tratamiento.

[0131] Número de Sujetos (Planeados, Distribuidos al Azar y Analizados):

Se planearon, distribuyeron al azar y analizaron 24 sujetos.

[0132] Criterios Principales para Inclusión:

Sujetos masculinos de 18 a 50 años de edad, inclusive, con un índice de masa
25 corporal (BMI) entre 18 y 28 kg/m², inclusive y peso corporal >50 kg y <100 kg.

Los sujetos debían estar en buena salud según lo determinado por signos vitales, historia médica, examen físico, bioquímica del suero, análisis de orina y hematología.

5 **[0133] Producto de Ensayo, Dosis y Modo de Administración, Número de Lote:**

Tratamiento A: tableta oral Effersoda de 420 mg de eprosartan ácido libre preparada de acuerdo con el Ejemplo 6.

Tratamiento B: tableta oral Pharmatose de 420 mg de eprosartan ácido libre, preparada de acuerdo con el Ejemplo 5.

10 **[0134] Duración del Tratamiento:**

Los sujetos recibieron una dosis única del Tratamiento A, B y C en tres períodos de tratamiento. Hubo al menos 5 días entre dosificaciones en períodos adyacentes.

15 **[0135] Terapia de Referencia, Dosis y Modo de Administración, Número de Lote:**

Tratamiento C: tabletas de 600 mg de eprosartan comerciales.

[0136] Criterios para Evaluación

Farmacocinética:

Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos (PK) para eprosartan:

20 λ_z , AUC, AUC/D, AUC_{0-t}, AUC_{0-t}/D, C_{max}, C_{max}/D, CL/F, t_{1/2}, t_{max}, V_z/F y parámetros de biodisponibilidad (F_{AUC}%, F_{AUC(0-t)}%, F_{Cmax}%, F_{AUC/D}%, F_{AUC(0-t)/D}%, F_{Cmax/D}%).

Se consideraron AUC, AUC_{0-t}, y C_{max} como los parámetros de PK primarios.

[0137] Métodos estadísticos:

Farmacocinética:

Las concentraciones de eprosartan en plasma se resumen mediante tratamiento y tiempo de medición nominal utilizando estadísticas descriptivas. Las concentraciones por debajo de la LLOQ fueron establecidas en $\frac{1}{2}$ LLOQ antes del cálculo de las estadísticas descriptivas. Se calcularon estadísticas descriptivas sólo si al menos $\frac{2}{3}$ de los datos eran $\geq$ LLOQ. Los parámetros farmacocinéticos de eprosartan fueron resumidos por tratamiento utilizando estadísticas descriptivas.

Se utilizó un modelo mixto de análisis de varianza (ANOVA) de los parámetros farmacocinéticos primarios C_{max} , AUC_{0-t} , y AUC para comparar la biodisponibilidad relativa de las formulaciones de ensayo (tabletas de 420 mg de ácido libre) con la formulación de referencia (tableta de 600 mg de eprosartan). Se utilizó un modelo con términos de efecto fijo para período, secuencia y tratamiento y sujeto dentro de la secuencia como efecto al azar. Los parámetros farmacocinéticos fueron transformados en logaritmos antes del análisis.

[0138] A partir de este ANOVA, se calcularon medias de cuadrados mínimos para cada tratamiento, diferencias de tratamiento estimadas e intervalos de confianza de 90% para diferencias de tratamiento. Los resultados transformados en logaritmos fueron transformados a la escala original mediante exponenciación para obtener medias de cuadrados mínimos geométricas, relaciones de tratamientos y sus intervalos de confianza de 90%.

[0139] Se llevaron a cabo similares comparaciones de biodisponibilidad relativa entre las formulaciones de ensayo y de referencia en parámetros normalizados por dosis (C_{max}/D , AUC_{0-t}/D , y AUC/D).

[0140] Resumen – Conclusiones

25 **[0141] Resultados Farmacocinéticos:**

[0142] Se analizaron muestras en cuanto a concentraciones de eprosartan utilizando cromatografía líquida de alta performance validada con detección de espectrometría de masa en tándem (límite inferior de cuantificación: 1 ng/ml).

[0143] Siguiendo a la administración de la tableta Effersoda de eprosartan (Trat A, formulación de ensayo), tableta Pharmatose (Trat B, formulación de ensayo) o la tableta comercial (Trat C, formulación de referencia), las concentraciones en plasma disminuyeron de una manera principalmente bifásica y fueron cuantificables durante hasta 48 horas pos-administración (último punto evaluado). Los perfiles concentración – tiempo para los tres tratamientos con eprosartan fueron similares en puntos en el tiempo posteriores (>10 h) pero hubo diferencias en los perfiles en las primeras 10 horas siguientes a la dosificación (es decir fase de absorción). La formulación Effersoda mostró una más rápida absorción y una C_{max} más elevada, mientras que las formulaciones Pharmatose y la comercial mostraron similares perfiles de absorción.

El resumen de los parámetros clave de PK para eprosartan se presenta en la Tabla 5:

[0144] En base a parámetros no normalizados de eprosartan, la exposición global media (AUC y AUC_{0-t}) para la tableta Effersoda fue 7-12% mayor y la C_{max} media fue 34% mayor comparadas con la tableta comercial. En el caso de la tableta Pharmatose, AUC y C_{max} fueron similares a la tableta comercial (diferencia <5%), pero la AUC_{0-t} media fue 11% menor (ver Tabla 4).

[0145] En base a los parámetros de eprosartan normalizados por dosis, la exposición global media (AUC y AUC_{0-t}) para la tableta Effersoda fue 52-60% mayor y la C_{max} media fue 92% mayor comparadas con la tableta comercial. De manera similar, en el caso de la tableta Pharmatose, la exposición global media

(AUC y AUC_{0-t}) fue 28-47% mayor y la C_{max} media fue 38% mayor comparadas con la tableta comercial (ver Tabla 4).

Tabla 5

Resumen de Parámetros Clave Farmacocinéticos en Plasma de Eprosartan, No Normalizados y Normalizados por Dosis

Parámetro	Tratamiento A		Tratamiento B		Tratamiento C	
	N	Media (SD)	N	Media (SD)	N	Media (SD)
		10020	18		19	7695 (3846)
AUC (ng·h/ml)	18	(4969)		9277 (4644)		
		23,86				
DN- AUC	18	(11,81)	18	22,08 (11,05)	19	12,81 (6,39)
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	24	9470 (5173)	23	8139 (4519)	24	9415 (7268)
DN-AUC _{0-t}	24	22,53 (12,3)	23	19,39 (10,78)	24	15,70 (12,13)
C _{max} (ng/ml)	24	3425 (1911)	23	2533 (1541)	24	2652 (1947)
DN-C _{max}		8,153				
	24	(4,547)	23	6,030 (3,668)	24	4,420 (3,242)
t _{max} (h) ^[a]	24	0,52 (1,25-4,00)	23	2,00 (0,75-4,03)	24	1,00 (1,50-3,50)
T _{1/2} (h)	18	10,47 (3,04)	18	15,6 (10,85)	19	16,14 (9,11)
V _z /F (l)	18	868,8 (646,2)	18	1323 (1178)	19	2398 (1662)
CL/F (l/h)	18	53,97 (28,64)	18	58,76 (37,99)	19	96,86 (44,05)

SD = desviación estándar; DN = Tratamiento A Normalizado por Dosis: Tableta Effersoda eprosartan ácido libre (420 mg); Tratamiento B: Tableta Pharmatose Eprosartan ácido libre (420 mg); Tratamiento C: Tableta comercial Eprosartan (600

mg)

[a] Mediana (rango)

[0146] Siguiendo a la administración oral de la formulación Effersoda (420 mg) de eprosartan, la formulación Pharmatose (420 mg) de eprosartan, o la formulación de eprosartan (600 mg) comercial, hubo un rápido incremento en las concentraciones en plasma de eprosartan hasta aproximadamente 0,5 a 2 horas (t_{max} mediana), seguido por una declinación bifásica en las concentraciones en plasma. Las concentraciones en plasma medias geométricas de eprosartan fueron cuantificables en plasma durante hasta 48 horas (último punto en el tiempo para evaluación de PK) siguientes a la administración oral de las tres formulaciones. Los perfiles de concentración – tiempo de eprosartan para los tres tratamientos fueron similares en los últimos puntos de tiempo (>10 h) pero hubo diferencias en los perfiles en las primeras 10 horas siguientes a la dosificación (es decir, fase de absorción). Los perfiles de concentración media geométrica de eprosartan en plasma – tiempo para estas primeras 10 horas se muestran en la Figura 3. La formulación Effersoda mostró una absorción más rápida y una mayor C_{max} , mientras que las formulaciones Pharmatose y comercial mostraron similares perfiles de absorción.

[0147] Conclusión:

[0148] Conclusiones de Farmacocinética

- La biodisponibilidad relativa de eprosartan a partir de la formulación Effersoda comparada con la formulación comercial (no ajustada por dosis) es 112% [90% CI: 96 -127%] (AUC), 107% [90% CI: 93 -123%] (AUC_{0-t}), y 134% [90% CI: 113 -159%] (C_{max}).

- La biodisponibilidad relativa de eprosartan a partir de la formulación Pharmatose comparada con la formulación comercial (no ajustada por dosis) es 103% [90% CI: 88 -120%] (AUC), 89% [90% CI: 78 -103%] (AUC_{0-t}), y 96% [90% CI: 81 -114%] (C_{max}). La formulación Pharmatose provee una
5 exposición similar de eprosartan a la de la formulación comercial.
- Cuando se ajusta por diferencia de dosis, hay un incremento de 60% [90% CI: 38 -85%] y 52% [90% CI: 33 -75%] en AUC y AUC_{0-t} de eprosartan, y un incremento de aproximadamente 92% [90% CI: 62 -127%] en C_{max} con la formulación Effersoda comparando con la formulación comercial.
- 10 • Cuando se ajusta por diferencia de dosis, hay un incremento de 47% [90% CI: 26 -71%] y 28% [90% CI: 11 -47%] en AUC y AUC_{0-t} de eprosartan, y un incremento de aproximadamente 38% [90% CI: 16 -63%] en C_{max} con la formulación Pharmatose comparando con la formulación comercial.
- 15 [0149] En cuanto a seguridad, ambas formulaciones de eprosartan de ensayo, Effersoda y Pharmatose, fueron bien toleradas por los sujetos saludables en el estudio.

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de un trastorno modulado mediante bloqueo de los receptores de angiotensina II (AII) seleccionados del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos, que comprende el paso de administrar a un sujeto en necesidad del mismo una Dosis Diaria Efectiva Recomendada de un compuesto de eprosartan, en donde el compuesto de eprosartan es eprosartan ácido.
2. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la administración diaria de 410-490 mg, preferiblemente 420-480 mg, de eprosartan ácido.
3. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el eprosartan ácido se administra en una dosis diaria de 440-460 mg, preferiblemente 450 mg.
4. Un método de tratamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el eprosartan ácido se administra en una formulación farmacéutica que exhibe una liberación de eprosartan ácido, medida de acuerdo con USP, de al menos 95% en 15 minutos, preferiblemente exhibiendo un perfil de liberación de: al menos 30% en 5 minutos, al menos 95% en 15 minutos, y 100% en 30 minutos.
5. Una formulación farmacéutica que comprende 410-490 mg, preferiblemente 420-480 mg, de eprosartan ácido.
6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende 440-460 mg, preferiblemente 450 mg, de eprosartan ácido.

7. Una formulación farmacéutica, que comprende una cantidad de eprosartan ácido que es entre 70% y 80% de la cantidad calculada de eprosartan ácido presente en la formulación comparable que comprende mesilato de eprosartan y siguiendo a la administración de ambas formulaciones a sujetos humanos, los
5 sujetos exhiben al menos una de:
- (a) Una relación C_{max} media en plasma entre 0,8-1,25 cuando se compara la formulación de eprosartan ácido con una formulación de mesilato de eprosartan comparable.
 - (b) Una relación AUC_{0-t} media en plasma entre 0,8-1,25 cuando se compara
10 la formulación de eprosartan ácido con una formulación de mesilato de eprosartan comparable.
8. Una formulación farmacéutica, que comprende de 420 mg a 480 mg, preferiblemente de 440 mg a 460 mg, de eprosartan ácido y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde, siguiendo a la administración
15 de la composición a sujetos humanos, los sujetos exhiben al menos una de:
- (a) Una relación C_{max} media en plasma entre 0,8-1,25 cuando se compara la formulación de eprosartan ácido con una formulación de mesilato de eprosartan que comprende 600 mg de eprosartan.
 - (b) Una relación AUC_{0-t} media en plasma entre 0,8-1,25 cuando se compara
20 la formulación de eprosartan ácido con una formulación de mesilato de eprosartan que comprende 600 mg de eprosartan.
9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que comprende 450 mg de eprosartan ácido.
10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las
25 reivindicaciones 5 a 9, que exhibe una liberación de eprosartan ácido, medida de

acuerdo con USP, de al menos 95% en 15 minutos, preferiblemente exhibiendo un perfil de liberación de: al menos 30% en 5 minutos, al menos 95% en 15 minutos, y 100% en 30 minutos.

11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, que comprende monohidrato de alfa lactosa como un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente alfa lactosa 200M.

12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada.

13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende gránulos mezclados en seco de monohidrato de lactosa 200M y celulosa microcristalina, más preferiblemente celulosa microcristalina silicificada, almidón y N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada.

14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, que comprende un compuesto diurético, preferiblemente hidroclorotiazida, como ingrediente activo adicional.

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, para uso en un método de tratamiento de un trastorno modulado mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II (AII), y particularmente seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos, administrando a un sujeto en necesidad del mismo, una dosis de un compuesto de eprosartan dentro de la Dosis Diaria Efectiva Recomendada.

16. El uso de eprosartan ácido con el propósito de proveer un producto de droga que es bioequivalente con un producto de droga de referencia que comprende mesilato de eprosartan cristalino como sustancia activa, en donde la

dosis bioequivalente de eprosartan ácido es menor que la dosis de referencia de mesilato de eprosartan, calculada en base a eprosartan ácido.

17. Una formulación de eprosartan de baja dosis que comprende de 410 mg a 490 mg, preferiblemente de 420-480 mg, de eprosartan ácido, siendo
5 bioequivalente a la misma formulación que contiene 600 mg de eprosartan en la forma de mesilato de eprosartan cristalino.
18. Una formulación de eprosartan de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende 440-460 mg, preferiblemente 450 mg, de eprosartan ácido.
19. Una formulación de eprosartan de baja dosis que comprende de 210 mg a
10 240 mg, preferiblemente 225 mg, de eprosartan ácido, siendo bioequivalente a la misma formulación que contiene 300 mg de eprosartan en forma de mesilato de eprosartan cristalino.
20. Una unidad de dosificación farmacéutica que comprende 450 mg de eprosartan ácido, 71,25 mg de monohidrato de alfa lactosa 200M, 60,0 mg de
15 celulosa microcristalina silicificada, 9,040 mg de almidón, 15 mg de N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada y 7,5 mg de estearato de magnesio.
21. Una unidad de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20, que exhibe una liberación de eprosartan ácido, medida de acuerdo con USP, de al menos 95% en 15 minutos, preferiblemente exhibiendo un perfil de liberación
20 de: al menos 30% en 5 minutos, al menos 95% en 15 minutos, y 100% en 30 minutos.

RESUMEN

La invención descrita se refiere a un método de tratamiento de un trastorno modulado mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II (AII), y particularmente seleccionados del grupo que consiste de hipertensión, falla
5 cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una dosis efectiva de un compuesto de eprosartan. Con referencia a la Dosis Diaria Efectiva Recomendada de 600 mg, calculada en base a eprosartan administrada en forma de mesilato de eprosartan, ahora se ha hallado que puede ser administrada una dosis menor de eprosartan
10 cuando el compuesto de eprosartan es eprosartan ácido. Esta dosis está en el rango de desde 410 a 490 mg, lo más preferiblemente aproximadamente 450 mg.

Figura 1

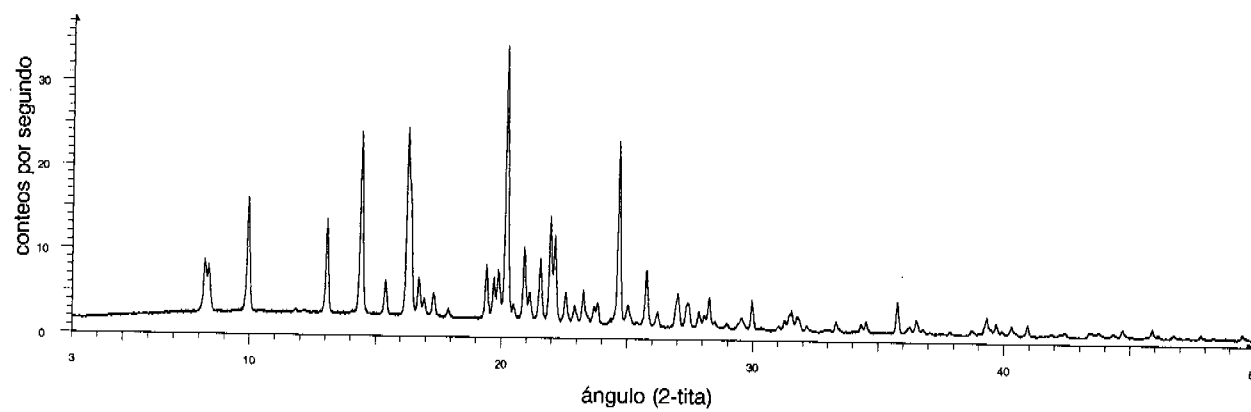


Figura 2

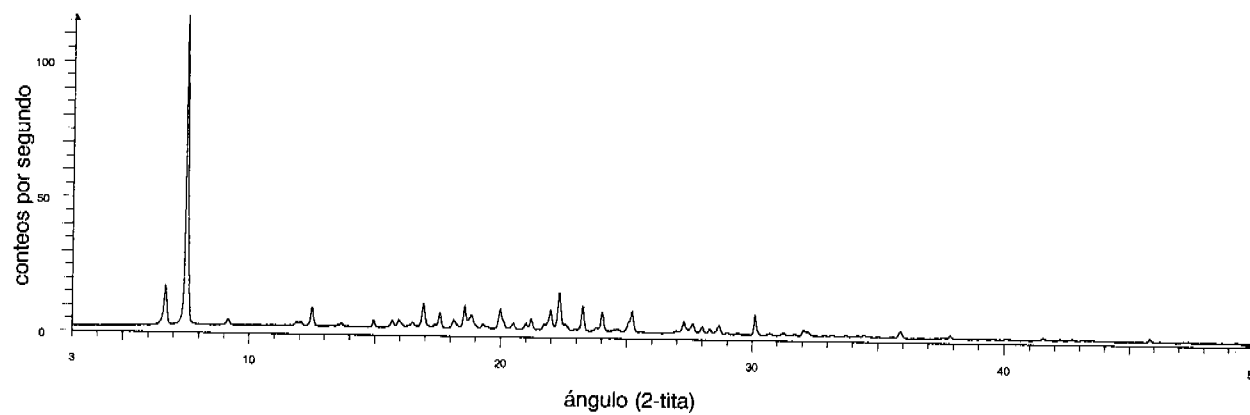
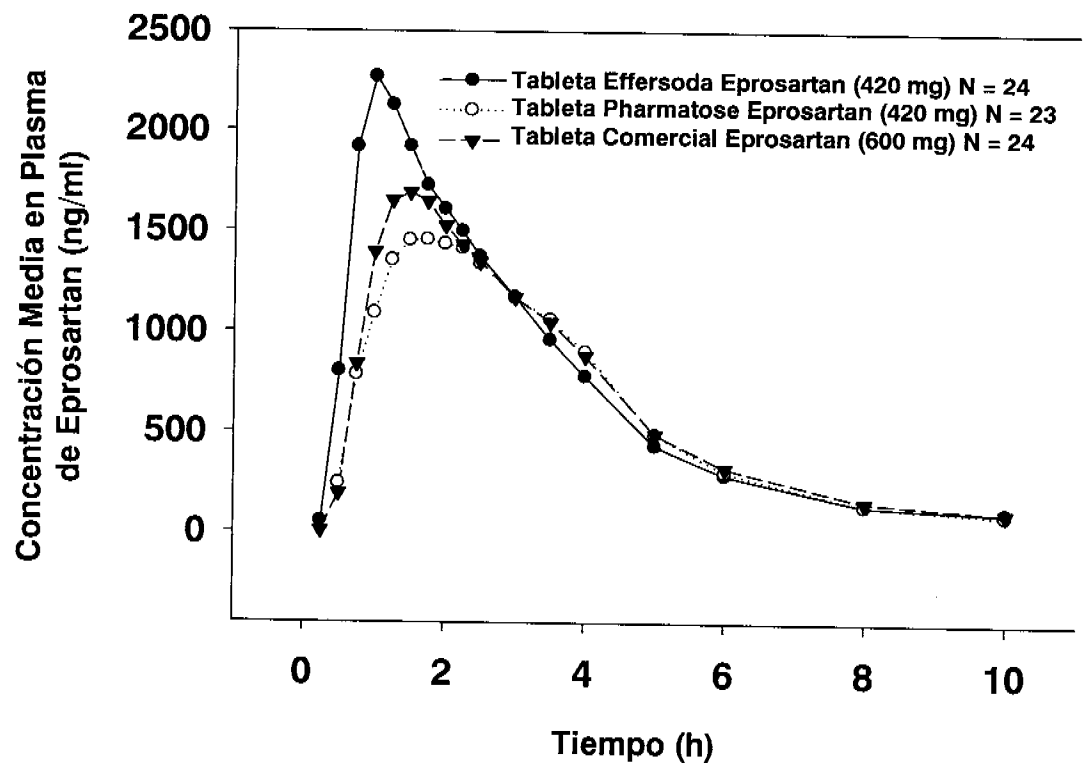


Figura 3



PATENT COOPERATION TREATY

000103
PCT/EP2009/058724

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VERHAGE, Marinus
Octrooibureau Zoan B.V.
P.O. Box 140
NL-1380 AC Weesp
PAYS-BASDate of mailing (day/month/year)
08 June 2010 (08.06.2010)Applicant's or agent's file reference
SPW0812 WOInternational application No.
PCT/EP2009/058724

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
09 July 2009 (09.07.2009)

The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
C.J. van Houtenlaan 36
NL-1381 CP Weesp
Netherlands

State of Nationality

NL

State of Residence

NL

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☒
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☐
- the designated Offices concerned
-
- ☒
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 05

PATENT COOPERATION TREATY

000104

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Verhage, Marinus Octrooibureau Zoan B.V. P.O. Box 140 NL-1380 AC Weesp PAYS-BAS	Dossier: <i>SPW0812 WO</i> - 7 OKT. 2010 Form: <i>PCT/PEA/416-1PRP</i> Naam: beantw.:	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1) Date of mailing (day/month/year) 05.10.2010
---	---	---

Applicant's or agent's file reference SPW0812 WO	IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP2009/058724	International filing date (day/month/year) 09.07.2009	Priority date (day/month/year) 11.07.2008
Applicant Abbott Healthcare Products B.V.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Schlemmer, M Tel. +49 89 2399-8082
---	---



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SPW0812 WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2009/058724	International filing date (day/month/year) 09.07.2009	Priority date (day/month/year) 11.07.2008	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/46			
Applicant Abbott Healthcare Products B.V.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>3</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-11-09		Date of completion of this report 05.10.2010	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Albrecht, Silke Telephone No. +49 89 2399-7864	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

 International application No.
PCT/EP2009/058724

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 filed with telefax on

24-09-2010

Drawings, Sheets

1/2, 2/2 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 18-21
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**International application No.
PCT/EP2009/058724

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/058724

Re Item I

Basis of the report

Assumed that appl will file amendments which overcome A. 34 2b PCT objections (123(2) EPC)

With his telefax of 24.09.10, the applicant has filed amended claims. These modifications do not introduce subject-matter which extends beyond the content of the original application, and thus fulfill the requirements of Art.34(2)(b) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents (D1-D6) are referred to in this report; the numbering results from the order of citations found in the Search Report (SR).

Claims 1-4 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

V.1. Novelty

With regard to claims 1-4, 16, 17, only D1-D3 and D5 describe the use of eprosartan acid for use in the treatment of specific diseases mentioned in these claims, nevertheless none of these documents refer to a daily dose of 420 - 480 mg of eprosartan acid.

With regard to claims 5-15, none of D1-D6 disclose eprosartan acid formulations comprising 420 - 480 mg or 210 - 240 mg of the active agent. (D1, D2: 100 mg eprosartan acid; D3: 200 and 300 mg eprosartan acid; D4: 300 mg eprosartan acid; D5: 400 mg eprosartan acid; D6 is silent on eprosartan acid).

Hence, claims 1-17 are considered to be novel over the cited prior art.

V.2. Inventive step

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/058724

a) The commercial eprosartan mesylate tablets comprising eprosartan mesylate equivalent to 600 mg of eprosartan acid are considered to represent the most relevant state of the art. The usual recommended dose for these formulations in the treatment of the disorders mentioned in claim 1 is 600 mg/day (cf p. 1-2, par. 5 and 7 of the description).

b) The subject-matter of claims 1-4, 16, 17 differs from the closest prior art in that eprosartan acid as such is claimed in a dose of 420 - 480 mg/day. The said dose provides the same or higher AUC and Cmax values than the commercial 600 mg formulation.

c) Starting from the closest prior art, the technical problem to be solved by the present invention can be defined as finding alternative eprosartan formulations to treat the disorders mentioned in claim 1 which have the same or a better bioavailability than the closest prior art formulations, yet on the basis of a lower dosage strength of eprosartan.

d) The solution proposed by the applicant constitutes eprosartan formulations, wherein the eprosartan is in acid form and wherein these formulations provide a daily dose of eprosartan acid of 420 - 480 mg.

e) D1-D3, D5 disclose the use of eprosartan acid for the treatment of hypertension, congestive heart failure and renal failure at daily doses of 100 - 600 mg/day (cf D1: p. 8, par. 51; ex. 94), 100 - 400 mg/day (cf D2: col. 14, l. 57-58; ex. 5 and 19), 200 - 800 mg/day (cf D3: p. 7, l. 24-25; ex. 1-4, 6, 7), 400 mg/day (cf D5: p. 20; l. 35-37; ex. 2). Nevertheless, none of these documents gives the skilled person a hint that eprosartan acid exhibits improved bioavailability at equal doses or similar bioavailability at lower doses than eprosartan mesylate. In addition, the applicant has provided evidence that the technical problem can be solved by the present invention (see example 9).

Therefore, claims 1-4, 16, 17 appear to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

f) The same reasoning applies to claims 5-15 which are hence also considered to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

000110

SPW0812

PCT/EP2009/058724

Amended Claims (September 24, 2010)

1. A method of treating a disorder modulated by blocking angiotensin II (All) receptors selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, comprising the step of administering to a subject in need thereof a Recommended Effective Daily Dose of an eprosartan compound, wherein the eprosartan compound is eprosartan acid in a daily dose of 420-480 mg.
2. A method of treatment according to claim 1, comprising the daily administration of 440-460 mg, preferably 450 mg.
3. A method of treatment according to claim 1 or 2, wherein the daily dose of eprosartan acid is administered in a single, immediate release formulation.
4. A method of treatment according to any one of the preceding claims, wherein the eprosartan acid is administered in a pharmaceutical formulation exhibiting a release of eprosartan acid of at least 95% in 15 minutes, preferably exhibiting a release profile of: at least 30% in 5 minutes, at least 95% in 15 minutes, and 100% in 30 minutes, the release being determined in accordance with USP by means of dissolution testing using USP Dissolution Apparatus II with a dissolution medium 0.2 M phosphate buffer at pH 7.5, a medium volume of 1000ml with a temperature of $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ at a paddle speed of 50 rpm, taking samples with a sample volume of 10 ml and measuring in a QS Flow cell with a path length of 1 mm at a wavelength of 235 nm, with the 0.2 M phosphate buffer being prepared by dissolving 302.6 g of disodium hydrogen phosphate dihydrate and 40.8 g of potassium dihydrogen phosphate in 10 litres of pure water and pH adjusted to 7.50 ± 0.05 with addition of either 5 M sodium hydroxide or 85% phosphoric acid.
5. A pharmaceutical formulation comprising 420-480 mg, of eprosartan acid.

000111

SPW0812

PCT/EP2009/058724

6. A pharmaceutical formulation according to claim 5, comprising 440-460 mg, preferably 450 mg of eprosartan acid.
7. A pharmaceutical formulation, suitable as half a dosage strength of the formulation according to claim 5, comprising 210-240 mg eprosartan acid.
8. A pharmaceutical formulation according to claim 7, comprising 220-230 mg, preferably 225 mg of eprosartan acid.
9. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5 to 8, in the form of an immediate release formulation.
10. A pharmaceutical formulation according to claim 5 or 6, exhibiting a release of eprosartan acid of at least 95% in 15 minutes, preferably exhibiting a release profile of: at least 30% in 5 minutes, at least 95% in 15 minutes, and 100% in 30 minutes, the release being determined in accordance with USP by means of dissolution testing using USP Dissolution Apparatus II with a dissolution medium 0.2 M phosphate buffer at pH 7.5, a medium volume of 1000ml with a temperature of $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ at a paddle speed of 50 rpm, taking samples with a sample volume of 10 ml and measuring in a QS Flow cell with a path length of 1 mm at a wavelength of 235 nm, with the 0.2 M phosphate buffer being prepared by dissolving 302.6 g of disodium hydrogen phosphate dihydrate and 40.8 g of potassium dihydrogen phosphate in 10 litres of pure water and pH adjusted to 7.50 ± 0.05 with addition of either 5 M sodium hydroxide or 85% phosphoric acid.
11. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5, 6, or 10, comprising alpha lactose monohydrate as a pharmaceutically acceptable excipient, preferably alpha lactose 200M.
12. A pharmaceutical formulation according to claim 11, further comprising cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone.

000112

SPW0812

PCT/EP2009/058724

13. A pharmaceutical formulation according to claim 12, comprising dry-mix granules of lactose monohydrate 200M and microcrystalline cellulose, more preferably silicified microcrystalline cellulose, starch and cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone.
14. A pharmaceutical formulation according to claim 13, in the form of a dosage unit comprising 450 mg of eprosartan acid, 71.25 mg of alpha lactose monohydrate 200M, 60.0 mg of silicified microcrystalline cellulose, 9.040 mg of starch, 15 mg of cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone and 7.5 mg of magnesium stearate.
15. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5, 6, 10, 11, 12, 13, or 14, comprising a diuretic compound, preferably hydrochlorothiazide, as further active ingredient.
16. A pharmaceutical formulation according to any one of the claims 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14 or 15, for use in a method of treatment of a disorder modulated by blocking angiotensin II (AII) receptors selected from the group consisting of hypertension, congestive heart failure, renal failure, and combinations thereof, by daily administering to a subject in need thereof, eprosartan acid in a daily dose within the range of 420-480 mg.
17. A pharmaceutical formulation according to claim 16, wherein the daily dose of eprosartan acid is 440-460 mg, preferably 450 mg.

000113

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.**(72) Inventor(es) **PAULUS A. J. LINK, MARCELLUS M. VAN DER HULST, GERHARD-WILHELM BIELENBERG, CORNELIS R. VAN DEN AKKER**(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/080.067		11/07/2008		US
		08160211.2		11/07/2008		EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **09/07/2009**No. de solicitud **PCT/EP2009/058724**

(87) Publicación internacional

Fecha: **14/01/2010**N° publicación: **WO 2010/003996 A1**(54) Título: **FORMULACION FARMACEUTICA DE EPROSARTAN**

(21) N° de solicitud:		(51) Int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/080.067	11/07/2008	US
	08160211.2	11/07/2008	EP
		(72) Inventor(es) PAULUS A.J. LINK MARCELLUS M. VAN DER HULST GERHARD-WILHELM BIELENBERG CORNELIS R. VAN DEN AKKER	
		(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/01/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/07/2009		N° publicación: WO 2010/003996 A1	
N° de solicitud PCT/EP2009/058724			
(54) Titulo: FORMULACION FARMACEUTICA DE EPROSARTAN			

Reivindicación(es):

- Una formulación farmacéutica que comprende 420-480 mg de eprosartan ácido.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 440-460 mg, preferiblemente 450 mg, de eprosartan ácido.
- Una formulación farmacéutica adecuada para una dosificación a mitad de concentración de la formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 210-240 mg de eprosartan ácido.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende 220-230 mg, preferiblemente 225 mg, de eprosartan ácido.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la forma de una formulación de liberación inmediata.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que exhibe una liberación de eprosartan ácido de al menos 95% en 15 minutos, preferiblemente exhibiendo un perfil de liberación de al menos 30% en 5 minutos, al menos 95% en 15 minutos, y 100% en 30 minutos, la liberación siendo medida de acuerdo con USP por medio de un ensayo de disolución utilizando el equipo USP Dissolution Apparatus II con un medio de disolución buffer fosfato 0,2M a pH 7,5, un volumen de medio de 1.000 ml con una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de paletas de 50 rpm, tomando muestras con un volumen de muestra de 10 ml y midiendo en una celda QS Flow Cell con una longitud de paso de 1 mm a una longitud de onda de 235 nm, con el buffer fosfato 0,2M siendo preparado disolviendo 302,6 g de dihidrato de hidrógeno fosfato de disodio y 40,8 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 10 litros de agua pura y el pH ajustado a $7,50 \pm 0,05$ con adición de hidróxido de sodio 5M o ácido fosfórico 85%.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 6, que comprende monohidrato de alfa lactosa como un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente alfa lactosa 200M.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende gránulos mezclados en seco de monohidrato de lactosa 200M y celulosa microcristalina, más preferiblemente celulosa microcristalina silicificada, almidón y N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la forma de una unidad de dosificación que comprende 450 mg de eprosartan ácido, 71,25 mg de monohidrato de alfa lactosa 200M, 60,0 mg de celulosa microcristalina silicificada, 9,040 mg de almidón, 15 mg de N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada y 7,5 mg de estearato de magnesio.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 8, 9 o 10, que comprende un compuesto diurético, preferiblemente hidroclorotiazida, como ingrediente activo adicional.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, para uso en un método de tratamiento de un trastorno modulado mediante el bloqueo de los receptores de angiotensina II (AII) seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, falla cardíaca congestiva, falla renal, y combinaciones de los mismos, administrando diariamente a un sujeto en necesidad del mismo, eprosartan ácido en una dosis diaria dentro del rango de 420-480 mg.
- Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la dosis diaria de eprosartan ácido es 440-460 mg, preferiblemente 450 mg.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



AI

No. 11-003597- -00000-0000

Fecha: 2011-01-14 14:05:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR S
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V

REFERENCIA	Radicación No.	11 003597
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/058724
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	03947

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 003597



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V

REFERENCIA	Radicación No.	11 003597
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/058724
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

11 03948

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011
adpa11