

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036957- -00013-0000

Fecha: 2014-03-12 16:19:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Alejandro Moure
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 11-036.957

Solicitud de patente de invención titulada: “COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA EN
FORMA DE UNA TABLETA MONOCAPA DE ALISQUIRENO Y
AMLODIPINO”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000056

RESPUESTA AL OFICIO No. 20850, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 044

DE FECHA 05 DE NOVIEMBRE DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 14 de noviembre de 2012.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 6, 8 y 18;
- en la Reivindicación 1 se introducen las limitaciones de las antiguas Reivindicaciones 6, 8 y 18;
- en la combinación de la Reivindicación 1 se adicionan los demás componentes de la formulación, tales como un diluyente, un aglutinante, un lubricante y un derrapante en las cantidades determinadas, las cuales encuentran soporte en las páginas 21, 30, 32 y 34 del Capítulo Descriptivo;
- las actuales Reivindicaciones 6 y 7 (antiguas Reivindicaciones 7 y 9) son ahora dependientes de la Reivindicación 1;
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia se reenumeran de acuerdo a los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que el título de la solicitud no corresponde con el objeto de la misma debido a que menciona una tableta de dos capas que no se reclaman en las reivindicaciones, por tal razón debe ser modificado.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

“COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA EN FORMA DE UNA TABLETA DE UNA SOLA CAPA
DE ALISQUIRENO Y AMLODIPINO”

3. a- La Examinadora argumenta que las expresiones “cantidad terapéuticamente efectiva” y “un desintegrante” no son concisas.

Adicionalmente, la Examinadora sostiene que el valor de disolución in vitro es un resultado a alcanzar y no define a la composición, haciendo que la Reivindicación 1 incluya no solo a la solución propuesta por el solicitante sino a todas las alternativas presentes o futuras que puedan llegar a este resultado.

Finalmente, la Examinadora afirma que las Reivindicaciones 4 y 5 no están caracterizadas de una manera correcta debido a que están definidas de acuerdo a la forma de obtención de los componentes a) y b).

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explica en el primer punto del presente memorial. En particular, siguiendo las amables recomendaciones de la Examinadora y con el objetivo de facilitar el trámite, en la Reivindicación 1 se introdujeron las limitaciones de las antiguas Reivindicaciones 6, 8 y 18, de tal forma que ahora reclama una combinación farmacéutica de dosis oral fija en la forma de una tableta de una sola capa, la cual comprende por forma de dosificación unitaria:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva, en el intervalo de 75 a 300 miligramos de alisquireno en forma de base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) una cantidad terapéuticamente efectiva en el intervalo de 1 a 20 miligramos de Amlodipino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

c) un desintegrante seleccionado entre carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, polivinil-pirrolidona reticulada, carboxi-metil-celulosa reticulada, ácido algínico, alginato de sodio, y goma guar en una cantidad del 2 al 15% en peso de la tableta;

d) un diluyente en una cantidad del 1 al 60% en peso de la tableta;

e) un aglutinante en una cantidad del 0.1 al 20% en peso de la tableta;

f) un lubricante en una cantidad del 0.1 al 5% en peso de la tableta;

g) un derrapante en una cantidad del 0.5 al 5% en peso de la tableta; en donde en cada caso, donde no se haya mencionado lo contrario el porcentaje en peso se define antes de cualquier película de recubrimiento opcional, en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60% o menos después de 10 minutos, y del 98% o menos después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 50 % o más después de 20 minutos, y del 70 % o más después de 30 minutos, a un pH de 2.

Así las cosas, considero superadas las objeciones presentadas en relación con las expresiones “cantidad terapéuticamente efectiva” y “un desintegrante”, puesto que, como se mencionó anteriormente, las cantidades terapéuticamente efectivas de alisquireno y amlodipino fueron estrictamente limitadas de 75 a 300 mg para alisquireno y de 1 a 20 mg para amlodipino y además la definición del desintegrante fue limitada específicamente a carboxi-metil-celulosa de

calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, polivinil-pirrolidona reticulada, carboxi-metil-celulosa reticulada, ácido algínico, alginato de sodio, y goma guar en una cantidad del 2 al 15% en peso de la tableta.

ii) Ahora bien, frente al valor de la disolución, el cual según la Examinadora es un resultado a obtener que no define a la combinación, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y **los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas**.¹ En el mismo sentido, la Superintendencia de Industria y Comercio, en su Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad señala respecto a los resultados a alcanzar que **“el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. *Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención*”**.² (Mi énfasis)

Considerando los lineamientos antes mencionados, si bien dicho valor de disolución es un resultado a alcanzar mediante la presente invención; **no es una característica esencial de la misma**, por lo tanto, al estar acompañado de las características estructurales y esenciales de la invención. (ingredientes y cantidades específicas de la combinación) se puede incluir dicho resultado sin perjuicio alguno de la interpretación que pueda llegar a hacerse de las reivindicaciones.

iii) Frente a la objeción presentada por la Examinadora acerca de las Reivindicaciones 4 y 5, me permito aclarar que dichas reivindicaciones (actuales Reivindicaciones 2 y 3) son **dependientes** de la Reivindicación 1 y por tanto reclaman modalidades específicas de la invención que **por definición** se encuentran **necesariamente** dentro del alcance de dicha Reivindicación 1. En particular, estas reivindicaciones reclaman modalidades particulares para obtener los granulados de los componentes (a) y (b) que se encuentran *per se* dentro del alcance de la combinación objeto de la presente invención.

De acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una reivindicación dependiente “todas las características

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.8. Página 41. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

esenciales de la reivindicación independiente están presentes”³ y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”⁴. En aplicación de lo anterior, me permito señalar respetuosamente que la función de las reivindicaciones dependientes es precisamente limitar características particulares de la invención, que evidentemente están dentro del alcance de la Reivindicación independiente y por tal razón, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora en lo referente a que dichas reivindicaciones no son claras por la forma de obtención, puesto que, como lo explique anteriormente, por definición ya hacen parte del concepto inventivo reclamado.

4. a- La Examinadora señala que la patente WO2007/022113 (D1) y US 2005/0182042 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora sostiene que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano porque D1 divulga una combinación farmacéutica de dosis oral fija, estable, en forma de una tableta de una sola capa que comprende valsartan (40 a 320 mg) y amlodipino besilato (10 mg preferiblemente) que opcionalmente puede estar recubierta por una película y que además comprende aditivos como diluyentes o rellenos (celulosa microcristalina, manitol, sacarosa u otros azúcares o sus derivados, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), aglutinante (PVP hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón previamente gelatinizado y sus combinaciones), desintegrantes (polivinilpirrolidona reticulada, almidón sódico glicolado), lubricantes (estearato de magnesio, silicato de aluminio o de calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco y sus combinaciones), deslizantes (dióxido de silicio coloidal (aerosil 200), almidón, talco, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo y sus combinaciones) a la cual se le realizó una prueba de bioequivalencia en donde se demuestra que la biodisponibilidad de la combinación es comparable con la de las combinaciones libres correspondientes.

En cuanto a D2, la Examinadora sostiene que dicha anterioridad divulga una combinación en forma de tabletas de administración oral para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipertensión que comprende una composición de aliskereno hemifumarato, amlodipino (besilato preferiblemente) e hidroclorotiazida junto con sustancias auxiliares conocidas para obtener tabletas o tabletas recubiertas.

³ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

⁴ Ibídem.

De igual manera, la Examinadora presenta un cuadro comparativo entre las características técnicas esenciales de la combinación reclamada por la presente invención así como de las características esenciales de D1 y D2, como se muestra a continuación:

Características esenciales	D1	D2
Una combinación farmacéutica de dosis oral fija en la forma de una tableta de una sola capa, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica de dosis oral fija en forma de una tableta de una sola capa, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica en forma de una tableta de una sola capa, la cual comprende:
Una cantidad terapéuticamente activa de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;	Valsartan	Alisquireno
b) Una cantidad terapéuticamente activa de Amlodipino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;	Amlodipino besilato 10mg	Amlodipino besilato 10mg
c) Un desintegrante en una cantidad del 2 al 15% en peso de la tableta, definiéndose este porcentaje en peso antes de cualquier recubrimiento de película opcional,	Aditivos como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), almidón sódico glicolado (párr. 22) (6,52 % - 12,20%)ejemplos 1 a 7,	Aditivos para granulación en tabletas y HCTZ

La Examinadora sostiene que la diferencia entre la combinación de la presente invención y D1, es la presencia de alisquireno en vez de valsartan dentro de la formulación, mientras que D2 divulga una combinación que comprende alisquireno en forma de tabletas orales para el tratamiento de la hipertensión que contienen una composición que comprende alisquireno hemifumarato, amlodipino besilato e hidroclorotiazida.

Adicionalmente, la Examinadora sostiene que es bien conocido en el arte previo que el alisquireno es un agente antihipertensivo que actúa como inhibidor de renina que ha demostrado ser más potente que el valsartan y más eficaz cuando se administra solo que en combinación con hidroclorotiazida.

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora afirma que una persona medianamente versada en la materia incluiría el alisquireno de D2 en la combinación reclamada por D1 para obtener el objeto reclamado por la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Esto debido a que en el arte previo existe la suficiente motivación para sustituir al valsartan por el alisquireno en la combinación de D1, lo cual hace que la presente invención sea obvia.

b- En primer lugar, me permito indicar que el objeto de la presente solicitud son combinaciones farmacéuticas que comprenden alisquireno y amlodipino, las cuales son bioequivalentes con las composiciones que solo comprenden a cada uno de los dos compuestos activos cuando se utilizan por separado, en paralelo. Dicha bioequivalencia únicamente se logra con formulaciones que tienen el perfil de disolución reclamado en la presente invención.

En particular, vale la pena señalar que aunque D1 enseña formulaciones sólidas de dosificación que contienen una combinación de valsartan y amlodipino, D1 no enseña ni mucho menos sugiere o motiva a la persona medianamente versada en la materia a producir la combinación particular de alisquireno y amlodipino aquí reclamada y mucho menos esperar que dicha combinación proporcione los efectos relacionados con la biodisponibilidad de dichos activos. Además, D1 no proporciona una formulación con una procesabilidad adecuada para formar una tableta de una capa, que sea bioequivalente a cada uno de los componentes, tal como lo reclama la presente invención.

A su vez, D2 enseña una combinación de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, un bloqueador de un canal de calcio, como amlodipino y un diurético como hidroclorotiazida. A pesar de esta divulgación, es evidente que D2 no sugiere ni mucho menos enseña posibles formas de dosificación tales como tabletas, cápsulas, supositorios y ampollas (párrafos [0053-0054] de D2). Por el contrario, D2 sólo proporciona una descripción breve y general de los mismos, sin hacer referencia alguna a una tableta de una sola capa, o a la cantidad de desintegrante que deba incluirse o al perfil de disolución de dicha tableta obtendría.

En este sentido, me permito señalar que una persona medianamente versada en la materia, no hubiera obtenido la composición reclamada por la presente invención guiado simplemente por las enseñanzas del arte previo, toda vez que D1 divulga composiciones que comprenden un ingrediente activo (valsartán) que por ser un compuesto distinto al que posee la formulación de la presente solicitud, confiere propiedades distintas al producto de D1 si se compara con las composiciones que contengan alisquireno (reclamadas por la presente), las cuales no podrían ser predichas a partir de D1, pues el comportamiento de cada principio activo frente a los auxiliares de formulación y sus características físicoquímicas no es extrapolable a diferentes formulaciones a pesar de que los principios activos tengan la misma actividad terapéutica. En cuanto a D2, dicho documento solo menciona combinaciones de compuestos, que si bien comprenden alisquireno y amlodipino (junto con hidroclorotiazida), no sugieren ni ilustran como obtener un producto como el reclamado por la presente invención, ya que no especifican que excipientes

utilizar ni en qué cantidades se deben emplear para obtener una forma farmacéutica tal como una tableta monocapa, con las características y propiedades que tiene la composición reclamada por la presente solicitud. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas y sugerencias de D1 y D2 no habría estado motivada a desarrollar una composición con las características estructurales aquí reclamadas y mucho menos con la expectativa de éxito de lograr los resultados de biodisponibilidad obtenidos, como se explica mas adelante.

En este sentido, vale la pena recalcar que resulta totalmente inesperado que al utilizar un desintegrante en las cantidades reclamadas por la presente invención se obtenga un perfil de disolución para ambos compuestos activos que resulte bioequivalente con el perfil de los compuestos activos aislados. Adicionalmente, considero oportuno resaltar que es conocido que cuando dos o más componentes, que tienen diferentes perfiles de disolución, se combinan en una única forma de dosificación, los perfiles de disolución individuales de los dos componentes podrían ser iguales o diferentes si se comparan con una forma de dosificación que solo contenga a uno de estos componentes, lo cual hace completamente impredecible el comportamiento que tendrían dichos componentes dentro de una formulación, que se debe a factores como la influencia del otro componente en la solubilidad, en la fuerza iónica en el microentorno y en el comportamiento físico del activo, de esta manera ambos componentes van a afectar el perfil de liberación o disolución del otro, generando perfiles de disolución modificados para ambos compuestos, lo que hace mucho más difícil la tarea de encontrar una combinación de activos que sea funcional y que además muestre los resultados de biodisponibilidad requeridos.

Adicionalmente, vale la pena considerar que las enseñanzas relacionadas con una formulación que solo contenga un ingrediente activo, no pueden extrapolarse a una formulación que contenga dicho activo en combinación con otra sustancia, debido a que las interacciones físico-químicas que puedan ocurrir entre los compuestos activos al interior de una misma formulación van a afectar el comportamiento de dichos componentes.

Evidentemente, nada de lo mencionado anteriormente se encuentra sugerido ni mucho menos motivado en el arte previo, dado que, como ya se mencionó, las enseñanzas de D1 y D2 habrían llevado a la persona medianamente versada en la materia a producir composiciones farmacéuticas totalmente diferentes de las aquí reclamadas.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de

las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁵. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención con las características esenciales aquí reclamadas, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

En conclusión las combinaciones reclamadas por la presente invención, no hubieran podido ser obtenidas por una persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas divulgadas en el arte previo sin una actividad inventiva que implicase una experimentación exhaustiva que permitiese obtener la combinación reclamada por la presente invención y que presente las cualidades y propiedades que presenta la combinación reclamada en esta solicitud, y sobre todo en relación con la biodisponibilidad.

5. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito destacar que esta solicitud de patente se encuentra concedida en las Oficinas de Patentes de Australia (AU2009292908) y de Estados Unidos (US8,613,949), en donde se ha reconocido la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, son análogos globalmente, y las concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y el nivel inventivo resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una combinación farmacéutica de dosis oral fija en la forma de una tableta de una sola capa, la cual comprende por forma de dosificación unitaria:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva, en el intervalo de 75 a 300 miligramos de alisquireno en forma de base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

b) una cantidad terapéuticamente efectiva en el intervalo de 1 a 20 miligramos de amlodipino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

c) un desintegrante seleccionado entre carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, polivinil-pirrolidona reticulada, carboxi-metil-celulosa reticulada, ácido alginico, alginato de sodio, y goma guar en una cantidad del 2 al 15% en peso de la tableta;

d) un diluyente en una cantidad del 1 al 60% en peso de la tableta;

e) un aglutinante en una cantidad del 0.1 al 20% en peso de la tableta;

f) un lubricante en una cantidad del 0.1 al 5% en peso de la tableta;

g) un derrapante en una cantidad del 0.5 al 5% en peso de la tableta; en donde en cada caso, donde no se haya mencionado lo contrario el porcentaje en peso se define antes de cualquier película de recubrimiento opcional,

en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60% o menos después de 10 minutos, y del 98% o menos después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 50 % o más después de 20 minutos, y del 70 % o más después de 30 minutos, a un pH de 2.

2. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el alisquireno está en la forma de la sal de hemi-fumarato del mismo.

3. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, en donde el amlodipino está en la forma de la sal de besilato de la misma.

4. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está en la forma de un granulado que se puede obtener mediante granulación húmeda.

5. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde el componente (b) está en la forma de un granulado que se puede obtener mediante compactación con rodillo.

6. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el componente (a) está presente en una cantidad de 150 miligramos ó 300 miligramos, de la base libre por forma de dosificación unitaria.

7. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el componente (b) está presente en una cantidad de 5 miligramos ó 10 miligramos, por forma de dosificación unitaria.

8. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un relleno.

9. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el relleno es seleccionado entre celulosa microcristalina, manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcar, fosfato ácido de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de los mismos.

10. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un diluyente.

11. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el diluyente es seleccionado entre fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa o sacarosa u otros disacáridos, celulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, almidón seco, glucosa u otros monosacáridos, dextrina u otros polisacáridos, o mezclas de los mismos.

12. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un aglutinante.

13. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde el aglutinante es seleccionado entre polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón previamente gelatinizado, y combinaciones de los mismos.

14. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, la cual comprende un lubricante.

15. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 14, en donde el lubricante es seleccionado entre estearato de magnesio, silicato de aluminio o de calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco, y combinaciones de los mismos.

16. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un derrapante.

17. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el derrapante es seleccionado entre dióxido de silicio coloidal, tri-silicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, y combinaciones de los mismos.

18. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un recubrimiento de película.

19. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la Reivindicación 21, en donde el material de recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérica que comprende materiales tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, y colorante.
