

PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

11-36957

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036957-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:57:47
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2010 DIR. NUEVAS CR.
Eva: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Q.F

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA EN LA FOMRA DE UNA TABLETA
DE DOS CAPAS O DE UNA SOLA CAPA DE ALISQUIRENO Y AMLODIPINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 25 de marzo de 2011

P2011/000056

OLARTEMOURE

OLARTE MOU

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036957- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:57:47 Dep. 2020 DIF. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Evt: 879 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

licación.

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000056

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1. Stephen VALAZZA, 2. Robert Frank WAGNER, 3. Sudha
VIPPAGUNTA

Dirección: 1. 10 Porsche Drive, Matawan, New Jersey 07747, 2. 1 Cedarview
Court, Hillsborough, New Jersey 08844, 3. 194 patriots Road, Morris Plains, New
Jersey 07950

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2) Estadounidenses 3) Hindú

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/057750

Fecha Septiembre 22, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/033954

Fecha Marzo 25, 2010

6

Título (54) COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA EN LA FORMA DE UNA TABLETA DE
DOS CAPAS O DE UNA SOLA CAPA DE ALISQUIRENO Y AMLODIPINA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 22, 2008

(31) Número de
Solicitud

61/098,945

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo de 2011

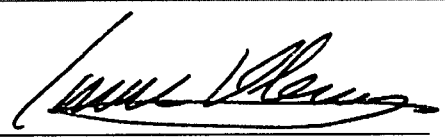
☐ **ANEXOS**

- ☒ 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. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- ☐ 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 12 x 12.
- ☐ 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. Búsqueda Internacional

☒ **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

☒ Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Paisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Piehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin 15.08.06

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg. Prot. Nr. 975 / 2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basle*

Certified *20. Aug. 2006*

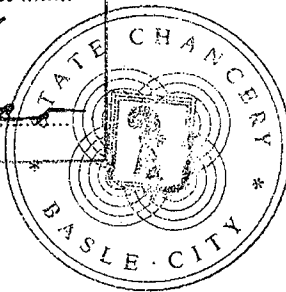
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *8.049/18.584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



52866-WO-PCT

4/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from VALACCA, Stephen to NOVARTIS AG, dated 09 September 2009 (09.09.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WAGNER, Robert Frank to NOVARTIS AG, dated 09 September 2009 (09.09.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from VIPPAGUNTA, Sudha to NOVARTIS AG, dated 09 September 2009 (09.09.2009)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 March 2010 (25.03.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/033954 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/24 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/057750

(22) International Filing Date:
22 September 2009 (22.09.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/092,945 22 September 2008 (22.09.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NO-VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VALAZZA, Stephen** [US/US]; 10 Porsche Drive, Matawan, New Jersey 07747 (US). **WAGNER, Robert Frank** [US/US]; 1 Cedarview Court, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). **VIPPAGUNTA, Sudha** [IN/US]; 194 Patriots Road, Morris Plains, New Jersey 07950 (US).

(74) Agent: **MAJKA, Joseph T.**; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, Bldg. 101, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(51) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, 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, HU, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LP, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MI, 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.

(54) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, IE, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: GALENICAL FORMULATIONS OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical oral fixed dose combination comprising a) a therapeutically effective amount of Alikiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, b) a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % or more after 20 minutes, and 70% or more after 30 minutes at pH 2, said pharmaceutical oral fixed dose combination being bioequivalent, or close to reaching bioequivalence, to a free dose combination of Alikiren and Amlodipine.

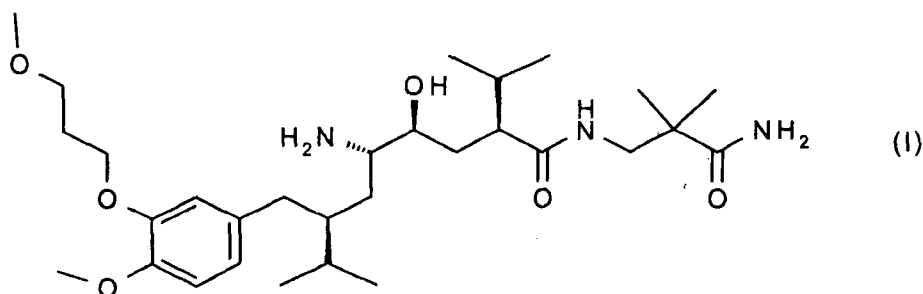
WO 2010/033954 A2

Galenical Formulations of Organic Compounds

The present invention relates to pharmaceutical oral fixed dose combinations comprising an orally active renin inhibitor, Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a calcium channel blocker (CCB), Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as the active ingredients in a suitable carrier. In particular, the present invention provides galenical formulations comprising the hemi-fumarate salt of Aliskiren in combination with the besylate salt of Amlodipine. The present invention also relates to the processes for their preparation and to their use as medicaments.

Renin released from the kidneys cleaves angiotensinogen in the circulation to form the decapeptide angiotensin I. This is in turn cleaved by angiotensin converting enzyme in the lungs, kidneys and other organs to form the octapeptide angiotensin II. The octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume. Inhibitors of the enzymatic activity of renin bring about a reduction in the formation of angiotensin I. As a result a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is the direct cause of, e.g., the antihypertensive effect of renin inhibitors. Accordingly, renin inhibitors, or salts thereof, may be employed, e.g., as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

The renin inhibitor, Aliskiren, in particular, a hemi-fumarate thereof, is known to be effective in the treatment of reducing blood pressure irrespective of age, sex or race and is also well tolerated. Aliskiren in form of the free base is represented by the following formula



and chemically defined as 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl]-

- 2 -

octanamide. As described above, most preferred is the hemi-fumarate salt thereof which is specifically disclosed in EP 678503 A as Example 83.

Amlodipine is a known calcium channel blocker (CCB) and the combination with Aliskiren is described, e.g. in WO02/40007.

Aliskiren is a drug substance difficult to formulate due to its physicochemical properties and it is not trivial to make oral formulations in the form of tablets in a reliable and robust way. For example, Aliskiren has a needle shaped crystallization habit, which has a negative influence on the bulk properties of the drug substance, e.g., flow properties and bulk density. The compression behavior of the drug substance is poor, leading to weak interparticulate bonds and polymorphism changes under pressure. Aliskiren has a strong elastic component that also leads to weakening of interparticulate bonds. The drug substance quality is very variable with effect on the processability of a tablet, e.g., particle size distribution, bulk density, flowability, wetting behavior, surface area and sticking tendency. Moreover, Aliskiren is highly hygroscopic. After contact with water and removal of the water, the drug substance polymorphism changes to an amorphous state, which shows inferior stability compared to the crystalline state. In addition, in the particular case of high dose of Aliskiren or a pharmaceutically acceptable salt thereof (up to 300 mg of the free base per tablet) makes a high drug loading necessary in order to achieve a reasonable tablet size.

The combination of these hurdles makes a standard tablet manufacturing process extremely difficult. A solid oral dosage form of Aliskiren is described in WO2005/089729.

Administration of pharmaceutical agents via the oral route is preferred because it allows self-administration by patients. In general the development of oral fixed dose combination formulations using certain active ingredients is challenging. When formulating oral fixed dose combinations, it is of advantage to provide a patient-convenient dosage form that is bioequivalent to the corresponding free dose combination of the same active ingredients in order to save time and costs in the development of the fixed dose combination.

Development of fixed-dose combinations that are bioequivalent to the free dose combination is challenging due to the multiplicity of hurdles arising from pharmacokinetic and pharmaceutical properties of the drugs sought to be combined.

- 3 -

The difficulties encountered with Aliskiren when preparing oral formulations in the form of tablets in a reliable and robust way can be potentiated when using it in combination with other therapeutic agents, in particular Amlodipine for the reasons mentioned above.

Preparations of stable formulations of Aliskiren, in particular of the hemi-fumarate salt of Aliskiren, with the besylate salt of Amlodipine are challenging. For example it has been found that degradation products can form as a result of a Michael addition reaction between fumaric acid and any of the two active ingredients. For example a Michael addition degradation product can form from the reaction between aliskiren and fumaric acid and/or a Michael addition degradation product can form from the reaction between amlodipine and fumaric acid; in particular under conditions of elevated temperature and/or humidity. In addition, it has been found that in the presence of an alcohol, in particular an alcohol being used for preparing formulations via wet granulation, such as ethanol or isopropanol, amlodipine besylate can react with the alcohol to form a sulfonic ester derivative, for example the ethyl benzenesulfonate or the isopropyl benzenesulfonate. All of these possible side reactions makes the preparation of said formulations extremely difficult and challenging.

In the case where the therapeutic doses of Amlodipine and/or Aliskiren are high, when the two drugs are combined it is highly desired that the amounts of excipients are kept at a minimum to avoid excessively large formulations. Despite that fact, the formulation should still fulfill all of the above requirements.

Accordingly, a suitable and robust galenical formulation overcoming the above problems related to the properties of Aliskiren when formulated together with Amlodipine need to be developed.

Surprisingly it has been found that a certain dissolution profile of the two active ingredients is required in order to achieve a robust galenical formulation of the combination, which is preferably bioequivalent, or close to reaching bioequivalence, to the corresponding free dose combination. From the solubility and absorption properties of the individual active ingredients one would not expect that the dissolution profile is critical in reaching bioequivalence.

- 4 -

The present invention is directed to a pharmaceutical oral fixed dose combination comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % or more after 20 minutes, and 70% or more after 30 minutes at pH 2.

Such a pharmaceutical oral fixed dose combination is bioequivalent, or close to reaching bioequivalence, to a free dose combination of Aliskiren and Amlodipine. It was surprising that the above dissolution data profile is achieved with formulations, in particular multilayer, such as bi-layer, and monolayer tablets, according to the present invention.

The formulations according to the present invention are robust formulations. Accordingly, the Michael addition or the sulfonic ester degradation products, above mentioned, detected up to a 6 month time-point, for the formulations described herein, were below the specification limit of 0.5% or 150 ppm. As regards the physical stability, no changes have been observed for the appearance of the formulations of the present invention. In addition, the formulations according to the present invention, when stored at or below 25 °C in high density polyethylene bottles with a desiccant, such as a silica gel canister, support a retest period of at least 12 months. Similarly, blister packagings in ACLAR 4000 (2-layer blister foil made up of polyvinyl chloride and polychlorotrifluoroethylene) and ALu-alu support (blister packaging made up of multi-layer polyamide-aluminum foil-polyvinyl chloride film backed with a heat sealable lacquered aluminum foil) a retest period of at least 12 months, when stored at or below 25 °C.

Throughout the present application, the various terms are as defined below:

As used herein, "fixed dose combination" refers to a combination of defined doses of two drugs or active ingredients presented in a single dosage unit (e.g. a tablet or a capsule) and administered as such; further as used herein, "free dose combination" refers to a combination of two drugs or active ingredients administered simultaneously but as two distinct dosage units.

The terms "effective amount" or "therapeutically effective amount" refers to the amount of the active ingredient or agent which halts or reduces the progress of the condition being treated or which otherwise completely or partly cures or acts palliatively on the condition. The terms "drugs", "active substances", active ingredients", "active agents" etc. as used herein refer to components (a) and (b) unless specified otherwise. Each of component (a) or (b) can be referred to as a "drug", "active substance", active ingredient", "active agent" etc..

In the above and in the following the term "Aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as a hemi-fumarate, hydrogen sulfate, orotate or nitrate, most preferably a hemi-fumarate thereof. Most preferably, Aliskiren is used as the hemi-fumarate thereof.

Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can, e.g., be prepared in a manner known *per se*, especially as described in EP 678503 A, e.g., in Example 83.

In the following the term "Amlodipine", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a besylate salt thereof. Most preferably, Amlodipine is used as the besylate salt thereof.

Release profile:

The term "release" as used herein refers to a process by which the pharmaceutical oral fixed dose combination is brought into contact with a fluid and the fluid transports the drug(s) outside the dosage form into the fluid that surrounds the dosage form. The combination of delivery rate and delivery duration exhibited by a given dosage form in a patient can be

- 6 -

described as its in vivo release profile. The release profiles of dosage forms may exhibit different rates and durations of release and may be continuous. Continuous release profiles include release profiles in which one or more active ingredients are released continuously, either at a constant or variable rate.

When two or more components that have different release profiles are combined in one dosage form, the resulting individual release profiles of the two components may be the same or different compared to a dosage form having only one of the components. Thus, the two components can affect each other's release profile leading to a different release profile for each individual component.

A two-component dosage form can exhibit release profiles of the two components that are identical or different to each other. The release profile of a two-component dosage form where each component has a different release profile may be described as "asynchronous". Such a release profile encompasses both (1) different continuous releases where preferably component (b) is released at a slower rate than component (a), and (2) a profile where one of components (a) and (b), preferably component (b), is released continuous and the other of components (a) and (b), preferably component (a), is modified to be released continuous with a time delay. Also a combination of two release profiles for one drug is possible e.g. 50% of the drug in continuous and 50% of the same drug continuous with a time delay.

Immediate release:

For the purposes of the present application, an immediate release formulation is a formulation showing a release of the active substance(s), which is not deliberately modified by a special formulation design or manufacturing method.

Modified release:

For the purposes of the present application, a modified release formulation is a formulation showing a release of the active substance(s), which is deliberately modified by a special formulation design or manufacturing method. This modified release can be typically obtained by delaying the time of release of one or both of the components, preferably component (a). Typically for the purposes of the present invention, a modified release refers to a release over 5 h, such as a release over 3 h or even shorter. Modified release as used herein is meant to encompass both a different continuous release over time of the two components or a delayed release where one of the components, preferably component (a), is released only

- 7 -

after a lag time. Such a modified release form may be produced by applying release-modifying coatings, e.g. a diffusion coating, to the drug substance(s) or to a core containing the drug substance(s), or by creating a release-modifying matrix embedding the drug substance(s).

The term "time delay" as used herein refers to the period of time between the administration of a dosage form comprising the composition of the invention and the release of the active ingredient from a particular component thereof.

The term "lag time" as used herein refers to the time between the release of the active ingredient from one component of the dosage form and the release of the active ingredient from another component of the dosage form.

Disintegration:

The term "disintegration" as used herein refers to a process where the pharmaceutical oral fixed dose combination, typically by means of a fluid, falls apart into separate particles and is dispersed. Disintegration is achieved when the solid oral dosage form is in a state in which any residue of the solid oral dosage form, except fragments of insoluble coating or capsule shell, if present, remaining on the screen of the test apparatus is a soft mass having no palpably firm core in accordance with USP<701>. The fluid for determining the disintegration property is water, such as tap water or deionized water. The disintegration time is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <701> and EP 2.9.1 and JP.

Erosion:

The term "erosion" as used herein refers to a process by which the pharmaceutical oral fixed dose combination may be worn away, diminished or deteriorated when placed in an external environment (e.g. dissolution medium, body fluids etc.). In contrast to disintegration, the pharmaceutical oral fixed dose combination is not dispersed by falling apart, rather it is becoming smaller with time as the erosion process proceeds.

Dissolution rate:

The term "dissolution" as used herein refers to a process by which a solid substance, here the active ingredients, is dispersed in molecular form in a medium. The dissolution rate of the active ingredients of the pharmaceutical oral fixed dose combination of the invention is

defined by the amount of drug substance that goes in solution per unit time under standardized conditions of liquid/solid interface, temperature and solvent composition. The dissolution rate is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <711> and EP 2.9.3 and JP. For the purposes of this invention, the test for measuring the dissolution of the individual active ingredients is performed following pharmacopeia USP <711> at pH 2 using a paddle stirring element at 100 rpm (rotations per minute). The dissolution medium is preferably a buffer, typically a phosphate buffer, especially one as described in the example "Dissolution Test". The molarity of the buffer is preferably 0.01 M.

Physically separated:

The term "physically separated" as defined herein refers to a pharmaceutical oral fixed dose combination containing both components (a) and (b) formulated to minimize physical contact such that the dissolution profile is as similar as possible to the free dose combination of (a) and (b) with regard to the area under the curve (AUC) and preferably also the maximum plasma concentration (C_{max}) so as to approach or reach bioequivalence. In one embodiment, "physically separated" refers to a pharmaceutical oral fixed dose combination containing both components (a) and (b) formulated such that they are not mixed with each other in the same carrier but are separated. This physical separation of the two components (a) and (b) in one dosage form can be achieved by various means known in the art, e.g. either by formulating the respective components (a) and (b) into separate layers or shells to obtain, e.g. a bilayer formulation or a dry-coated (core in a shell) tablet, or by using particulate systems (multiparticulates) that comprise particles of different populations of component (a) and component (b), respectively, to obtain, e.g. capsules, sachets, stickpacks filled with multiparticulates, tablets obtained from compressing multiparticulates, and minitables obtained from compressing multiparticulates, such as granules or beads, which can subsequently be filled into capsules. Another form of a physical separation is a capsule filled with 1) multiparticulates of one of the components and 2) one tablet, several tablets or minitables obtained from compressing multiparticulates, such as granules or beads, of the other component.

The term "particulate" as used herein refers to a state of matter which is characterized by the presence of discrete particles, pellets, beads or granules irrespective of their size, shape or

- 9 -

morphology. When a plurality of particulates is present, these are referred to a multiparticulates. Typically, the particulates have an average size of lower than about 3 mm, preferably between about 1 μ m to 3 mm. By "average particle size" it is meant that at least 50% of the particulates have a particle size of less than about the given value, by weight. The particle size may be determined on the basis of the weight average particle size as measured by conventional particle size measuring techniques well known to those skilled in the art. Such techniques include, for example, sedimentation field flow fractionation, photon correlation spectroscopy, light scattering, and disk centrifugation.

The term "small tablets" within the scope of this application denotes tablets with an overall size of about 3 to 5 mm.

The term "minitablets" within the scope of this application denotes small tablets with an overall weight of approximately 2 to 30 mg, e.g. approximately 4 to 9 mg, e.g. approximately 7 mg, in their uncoated form. Minitablets are a specific form of multiparticulates as defined herein. They can be prepared as described herein, including preparation from other, smaller multiparticulates, such as granules or beads. The minitablets may have any shape known to the skilled person for tablets, e.g. round e.g. with a diameter of about 1.25 to 3 mm; cyclindrical e.g. having a convex upper face and convex lower face and e.g. with a cylindrical diameter and height independently of each other are from 1 to 3 mm; or biconvex minitablets e.g. whose height and diameter are approximately equal and are from 1.25 to 3 mm.

Preferably, multiparticulates have a controlled release coating. Specifically, if a mixture of multiparticulates component (a) and component (b) are used, the respective multiparticulates comprise different controlled release coatings in order to provide different controlled release profiles.

Bioequivalence:

The term "bioequivalence" as used herein is related to bioavailability as follows. The term "bioavailability", as used herein, is defined as a measure of the rate and amount of active ingredient which reaches the systemic circulation unchanged following the administration of the dosage form. The bioavailability of pharmaceutical oral fixed dose combination of the present invention is compared with that of the corresponding free dose combinations. The test (fixed dose combination) and the reference (free dose combination) formulations are administered orally to the subjects, and plasma samples are collected over time. The plasma

- 10 -

samples are analyzed for concentration of Amlodipine and Aliskiren. Statistical comparison is performed on the maximum plasma concentration (C_{max}) achieved with the test and reference formulations and on the area under the plasma concentration vs. time curve (AUC). For the test and reference formulations to be bioequivalent, 90% confidence intervals for AUC and C_{max} ratios should fall within 0.8-1.25. Obtaining bioequivalence between test and reference products is challenging, particularly for combinations of active ingredients, and the result cannot be predicted a priori.

In an embodiment, the pharmaceutical oral fixed dose combination of the present invention has a release profile for one or both of the active ingredients, in particular for Aliskiren, such that the 90% confidence interval for AUC(s) are, of from 0.65 to 1.35, more preferably of from 0.7 to 1.30, still more preferably of from 0.75 to 1.25, most preferably of from 0.8 to 1.25.

In another embodiment, the pharmaceutical oral fixed dose combination of the present invention has a release profile for one or both of the active ingredients, in particular for Aliskiren, such that the 90% confidence interval for C_{max}(s) are, of from 0.4 to 1.35, more preferably of from 0.5 to 1.30, still more preferably of from 0.7 to 1.25, most preferably of from 0.8 to 1.25.

It is preferred that at least the AUC(s), more preferably both the AUC(s) and the C_{max}(s) are within the above-mentioned ranges. By virtue of this, the pharmaceutical oral fixed dose combination of the present invention will be bioequivalent, or close to reaching bioequivalence, to a free dose combination of Aliskiren and Amlodipine.

In one embodiment of the present invention, component (a) is present in an amount ranging from 10 to 45%, such as 20 to 35%, by weight based on the total weight of the pharmaceutical oral fixed dose combination. These percentages are based on the free base of component (a) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In another embodiment of the present invention, component (a) is present in an amount ranging from 20 to 60%, such as 25 to 55%, by weight based on the total weight of the

- 11 -

granules comprising component (a). These percentages are based on the free base of component (a) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In particular, component (a) is present in an amount ranging of from 75 mg to 300 mg of the free base per unit pharmaceutical oral fixed dose combination.

In one embodiment of the present invention, component (a) is present in an amount ranging from 75 to 300 mg, such as 150 to 300 mg, of the free base per unit pharmaceutical oral fixed dose combination, in particular 75, 150 or 300 mg, such as 150 or 300 mg.

In a particular embodiment of the present invention, component (b) is present in an amount ranging from 0.5 to 5 %, such as 0.5 to 3 %, in particular 0.5 to 2 %, by weight based on the total weight of the pharmaceutical oral fixed dose combination. These percentages are based on the free base of component (b) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In another particular embodiment of the present invention, component (b) is present in an amount ranging from 0.5 to 5%, such as 1 to 4%, in particular 2 to 4%, by weight based on the total weight of the granules comprising component (b). These percentages are based on the free base of component (b) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

It is preferred that component (b) is present in an amount ranging from 1 to 20 mg, such as 2.5 to 10 mg, more preferably 5 mg to 10 mg, per unit dosage form, in particular 5 or 10 mg.

The weight ratio of component (a) to component (b) preferably ranges of from 1:0.001 to 1:5, more preferably of from 1:0.5 to 1:4 or of from 1:0.03 to 1:0.07, most preferably of from 1:0.05 to 1:0.01 based on the free bases of (a) and (b).

Most preferably, components (a) and (b), are used in amounts of 75/1 mg, 75/5 mg, 150/10 mg, 300/1 mg, 300/5 mg or 300/10 mg, most preferably 300/5 or 300/10 mg of (a)/(b), based on the free base of (a) and (b). In one embodiment it is preferred to use a high drug load using 300 mg of (a) and/or 10 mg of (b), most preferably 300/10 mg of (a)/(b).

- 12 -

When using salts, such as the hemifumarate for component (a) and/or such as the besylate for component (b), the ratios and amounts above mentioned will be adapted accordingly.

The pharmaceutical oral fixed dose combination according to the present invention needs to be selected appropriately to show the desired dissolution profile. Unexpectedly it was found that the pharmaceutical oral fixed dose combinations achieve the desired dissolution profile by using a disintegrant in an amount of 2 to 15 %, such as 2 to 12%, such as 4, 7 or 10%, by weight of the tablet, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating. In particular, the disintegrant is croscopovidone.

Typically, the pharmaceutical oral fixed dose combination is a solid dosage form, such as a mono-layer or a multilayer, such as a bi-layer, tablet.

Thus, in one embodiment, the pharmaceutical oral fixed dose combination of the present invention is in the form of a monolayer. Monolayers according to the present invention can be manufactured by methods known in the art, for example by a method comprising the steps of (1) granulating component (a) with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b) with at least one pharmaceutically acceptable additive, for example by roller compaction, to form an Amlodipine granulate; (3) optionally drying resulting respective granulates; (4) sieving respective granulates; (5) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; (6) mixing respective granulates; (7) screening the material from step (6); (8) optionally, blending the obtained sieved material from (7) together with further pharmaceutically acceptable additives; (9) compressing the blend from (8) to form a monolayer tablet and (10) optionally, film coating the obtained monolayer tablet. The respective granulates can be prepared using wet or dry granulation. Examples for wet granulation are aqueous or organic wet granulation, in particular organic wet granulation as described below. Preferred examples of dry granulation include roller compaction as described e.g. below. Dry granulation methods are preferred since these circumvent the use of solvents and avoid additional drying steps. In one embodiment component (a) is wet-granulated. In particular, component (b) is granulated by roller compaction.

- 13 -

In another embodiment, the pharmaceutical oral fixed dose combination of the present invention is designed in such a way that components (a) and (b) are physically separated. Typical technologies and formulation principles for pharmaceutical oral fixed dose combinations capable to match the required dissolution profile according to the present invention include multilayer tablets, such as bilayer tablets.

Thus, in another embodiment, the present invention relates to a pharmaceutical oral fixed dose combination in the form of a multilayer, such as a bilayer, tablet.

Multilayer, such as bilayer, tablets according to the present invention are characterized in that a layer contains component (a) and another layer contains component (b).

Multilayer tablets, in particular bilayer tablets can be manufactured by methods known in the art, in particular, the methods described for preparing the individual tablets containing either component (a) or component (b). Preferably, each of the layers can be prepared using wet or dry granulation. Examples for wet granulation are aqueous or organic wet granulation, in particular organic wet granulation as described below. Preferred examples of dry granulation include roller compaction as described e.g. below. Dry granulation methods are preferred since these circumvent the use of solvents and avoid additional drying steps. For the multilayer tablet, in particular bilayer tablet, according to the present invention, the individual layers can be prepared by the same or different processes for example one layer can be prepared by wet granulation and the second layer can be prepared by roller compaction or, most preferably, both layers can be prepared using roller compaction.

Bilayers according to the present invention can be manufactured by methods known in the art, for example by a method comprising the steps of (1) granulating component (a) with at least one pharmaceutically acceptable additives, optionally in the presence of a granulation liquid, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b) with at least one pharmaceutically acceptable additives to form an Amlodipine granulate; (3) optionally drying resulting respective granulates; (4) sieving respective granulates; (5) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and (6) compressing the Amlodipine granulates and the Aliskiren granulates together to form a bilayer tablet.

- 14 -

The Aliskiren granulate can be prepared, for example, by following the method: comprising the steps of: (1) mixing Aliskiren and pharmaceutically acceptable additives, to form a blended material; (2) granulating the blended material from step (1) in the presence of a granulation liquid, for example an alcohol liquid such as ethanol, isopropanol or combinations thereof, optionally in the presence of an alcohol solution of further pharmaceutically acceptable additives, to form an Aliskiren granulate, such as an Aliskiren ethanol granulate. The resulting Aliskiren granulate can then be treated following the method, comprising the steps of: (1) kneading; (2) screening; (3) drying and (4) screening.

The Amlodipine granulate can be prepared by following the method, comprising the steps of: (1) mixing Amlodipine and pharmaceutically acceptable additives, to form a blended material; (2) sieving the blended material; (3) mixing further excipients; (4) compacting the material obtained from step (3), by roller compaction, and screening, to form an Amlodipine granulate.

The granulation liquid used to form the Aliskiren granulate can be any liquid or liquid mixture well-known in the granulation art such as ethanol or a mixture of ethanol and isopropanol, said mixtures may contain a binder, such as those described herein. A preferred mixture of ethanol and isopropanol ranges from about 50/50 to about 99/1 (% w/w), most preferably it is about 95/5 (% w/w).

The respective Aliskiren and Amlodipine granulates are referred to as the inner phase. In a further step of the methods above described, further pharmaceutically acceptable additives may be added to the Aliskiren granulates and/or the Amlodipine granulates. This is described as adding additives in the outer phase. Thus, the additives may be distributed partly in the granulate (in the inner phase) and partly in the outer phase. Filler, lubricant and glidant (if present), more preferably lubricant, can be distributed partly in the inner and partly in the outer phase, binder (if present) is preferably only part of the inner phase.

Optionally, the methods describe above comprise the step of film coating the monolayer or multilayer, such as bilayer, tablet. Film coating can be accomplished using any suitable means. Suitable film coatings are known and commercially available or can be made according to known methods. Typically the film coating material is a polymeric film coating material comprising materials such as hydroxypropylmethyl cellulose, polyethylene glycol,

- 15 -

talc and colorant. Typically, a film coating material is applied in such an amount as to provide a film coating that ranges from about 1% to about 6% by weight of the film-coated tablet.

During the manufacturing processes above described, the temperature and moisture of the work room are carefully controlled. In particular, the temperature is preferably up to 25 °C and/or the relative humidity is preferably up to 60%, such as up to 55%. In addition, any intermediate or final material obtained during the manufacturing process is stored, preferably, in a sealed polybag inside a heat sealed aluminium bag. Preferably, the manufacturing process is carried out at a temperature of 15 to 25 °C. It is also preferred that the relative humidity is 40 to 55%. Controlling these parameters is advantageous in order to avoid any undesired degradation products.

Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying, sieving, compressing and blending employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-bed dryer, mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press. The blending steps can be accomplished using any suitable means. Typically the active ingredient and pharmaceutically acceptable additives are dispatched to a suitable vessel such as a diffusion blender or diffusion mixer. The sieving steps can be accomplished using any suitable means, e.g. using oscillating sieving. The screening steps can be accomplished using any suitable means. The compacting steps can be accomplished using any suitable means. Typically compacting is accomplished using a roller compactor with a compaction force ranging from about 10 kN to about 60 kN, preferably about 35 kN. Compaction may also be carried out by slugging the blended powders into large tablets that are then size-reduced. The blending of steps can be accomplished using any suitable means. Preferably the milled material is blended, often with a pharmaceutically acceptable additive such as a lubricant, in a diffusion blender.

Pharmaceutically acceptable additives suitable for use tablets according to the present invention include, without limitation, diluents or fillers, disintegrants, glidants, lubricants, binders, colorants and combinations thereof. Preferred pharmaceutically acceptable additives include fillers and binders. The amount of each additive in a pharmaceutical oral fixed dose combination may vary within ranges conventional in the art.

- 16 -

Suitable fillers include, without limitation, microcrystalline cellulose (e.g., cellulose MK GR), mannitol, sucrose or other sugars or sugar derivatives, Calcium hydrogen phosphate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and combinations thereof, preferably, microcrystalline cellulose, e.g., products available under the registered trade marks AVICEL, FILTRAK, HEWETEN or PHARMACEL. When present, a filler may be employed in an amount ranging from about 1% to about 40%, preferably from about 10% to about 30% by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

Preferably, multilayer tablets, in particular bilayer tablets, contain a filler, when present, in both layers. When present, a filler in the layer containing component (a) may be employed in an amount ranging from about 1% to about 40%, preferably from about 10% to about 30% by weight of the tablet (prior to any optional film coating). When present, a filler in the layer containing component (b) may be employed in an amount ranging from about 1% to about 40%, preferably from about 10% to about 30% by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

Suitable diluents are for example dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose or sucrose or other disaccharides, cellulose, cellulose derivatives, such as microcrystalline cellulose, kaolin, mannitol, dry starch, glucose or other monosaccharides, dextrin or other polysaccharides, or mixtures thereof. When present, a diluent may be employed in an amount ranging from about 1% to about 60%, preferably from about 10% to about 55% by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

Preferably, multilayer tablets, in particular bilayer tablets, contain a diluent in both layers. When present, a diluent in the layer containing component (a) may be employed in an amount ranging from about 1% to about 40%, preferably from about 10% to about 35% by weight of the tablet (prior to any optional film coating). When present, a filler in the layer containing component (b) may be employed in an amount ranging from about 1% to about 95% by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

Suitable binders include, without limitation, polyvinylpyrrolidone (PVP), such as e.g., PVP K 30 or PVP90F, polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 4000, hydroxypropylmethyl cellulose,

- 17 -

hydroxypropyl cellulose, both preferably of medium to high viscosity, e.g. viscosity grades 3 or 6 cps, pregelatinized starch and combinations thereof. A most preferred binder is PVP K 30 or PVP90F. When present, a binder may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 20%, preferably from about 0.5% to about 15%, such as 0.7% to 5%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

In multilayer tablets, in particular in bilayer tablets, when present, the layer containing component (a) preferably contains the binder in the internal phase. When present, a binder in the layer containing component (a) may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 20%, preferably from about 0.5% to about 15%, such as 0.7% to 10%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). When present, a binder in the layer containing component (b) may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 20%, preferably from about 0.2% to about 10% by weight of the tablet (prior to any optional film coating). Preferably, the binder is omitted in the layer containing component (b).

Suitable lubricants include, without limitation, magnesium stearate, aluminum or calcium silicate, stearic acid, cutina, PEG 4000-8000, talc and combinations thereof, preferably magnesium stearate. When present, a lubricant may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 5%, preferably from about 0.5% to about 3%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

In multilayer tablets, in particular in bilayer tablets, when present, a lubricant in the layer containing component (a) may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 5%, preferably from about 0.5% to about 3%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). When present, a lubricant in the layer containing component (b) may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 5%, preferably from about 0.5% to about 3%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). Preferably, the lubricant is omitted in the layer containing component (a). Preferably, the layer containing component (b) contains the lubricant in the internal phase.

Suitable disintegrants include, without limitation, carboxymethylcellulose calcium (CMC-Ca), carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), crosslinked PVP (e.g. CROSPOVIDONE, POLYPLASDONE or KOLLIDON XL), alginic acid, sodium alginate and guar gum, most

- 18 -

preferably crosslinked PVP (CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), carboxymethylstarch-Na (PIRIMOJEL and EXPLOTAB). A most preferred disintegrant is crosslinked PVP, preferably PVPPXL. A disintegrant is employed in an amount of 2 to 15 %, such as of 2 to 12%, such as at least 4, 7 or 10%, by weight of the tablet, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating. In particular, the disintegrant is crospovidone.

In multilayer tablets, in particular in bilayer tablets, when present, a disintegrant in the layer containing component (a) may be employed in an amount ranging from about 0.5% to about 20%, preferably from about 1% to about 15%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). When present, a disintegrant in the layer containing component (b) may be employed in an amount ranging from about 1% to about 20%, preferably from about 2% to about 10%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). Preferably both layers contain a disintegrant.

Suitable glidants include, without limitation, colloidal silicon dioxide (e.g., Aerosil 200), magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and combinations thereof. When present, a glidant may be employed in an amount ranging from about 0.05% to about 5%, preferably from about 0.1% to about 1%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating).

In multilayer tablets, in particular in bilayer tablets, when present, a glidant in the layer containing component (a) may be employed in an amount ranging from about 0.05% to about 5%, preferably from about 0.1% to about 1%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). When present, a disintegrant in the layer containing component (b) may be employed in an amount ranging from about 0.05% to about 5%, preferably from about 0.1% to about 1%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating). Preferably, the glidant is omitted in the layer containing component (b).

The pharmaceutical oral fixed dose combinations of the first embodiment of the invention are monolayer or multilayer, such a bilayer, tablet pharmaceutical oral fixed dose combinations of low friability. Preferably the friability is not more than 0.8%. The friability is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <1216> and EP 2.9.7 and JP.

The pharmaceutical oral fixed dose combinations of the present invention are monolayer or multilayer, such as bilayer, tablet pharmaceutical oral fixed dose combinations of suitable hardness (e.g. an average hardness ranging from about 250 N to about 300 N for bilayer forms). Such an average hardness is determined prior to the application of any film coating on the pharmaceutical oral fixed dose combinations. Hardness may be measured according to a process described in The European Pharmacopoeia 4, 2.9.8 on page 201. The test employs apparatus consisting of 2 opposing jaws, one of which moves towards the other. The flat surfaces of the jaws are perpendicular to the direction of movement. The crushing surfaces of the jaws are flat and larger than the zone of contact with the tablet. The apparatus is calibrated using a system with a precision of one Newton. The tablet is placed between the jaws. For each measurement, the tablet is oriented in the same way with respect to the direction of the applied force. Measurements are carried out on, for example, 10 tablets. Results are expressed in terms of the mean, minimum and maximum values (in Newtons) of the force needed to crush the tablets.

A preferred embodiment of this invention is directed to pharmaceutical oral fixed dose combinations which are film-coated. Suitable film coatings are known and commercially available or can be made according to known methods. Typically the film coating material is a polymeric film coating material comprising materials such as hydroxypropylmethyl cellulose, polyethylene glycol, talc and colorant. Typically, a film coating material is applied in such an amount as to provide a film coating that ranges from about 1% to about 6% by weight of the film-coated tablet.

The resulting formulations in accordance with the present invention show the following advantages:

- Bioequivalent formulations, or close to reaching bioequivalence, are achieved;
- A relatively high drug loading is achieved;
- The formulation of pharmaceutical oral fixed dose combinations with sufficient hardness, resistance to friability and disintegration time is possible;
- The sticking tendency and poor flow of the drug substance is reduced to a minimum;
- A robust manufacturing process is achieved;
- Scale-up of formulation and process resulting in a reproducible performance is achieved;
- Sufficient stability to achieve a reasonable shelf life is achieved; and

- 20 -

- Sulfonic ester or Michael addition degradation products, detected up to 12 month time-point, are below 150 ppm.

The invention likewise relates to a process for the preparation of pharmaceutical oral fixed dose combinations as described herein above. Such pharmaceutical oral fixed dose combination may be produced by working up components as defined herein above in the appropriate amounts, to form unit pharmaceutical oral fixed dose combinations.

The pharmaceutical oral fixed dose combinations of the present invention are useful for lowering the blood pressure, either systolic or diastolic or both. The conditions for which the instant invention is useful include, without limitation, hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's) and stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention likewise relates to a method of treating hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure comprising administering to an animal, including human patient, in need of such treatment a therapeutically effective pharmaceutical oral fixed dose combination according to the present invention.

The present invention likewise relates to the use of a pharmaceutical oral fixed dose combination according to the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure.

- 21 -

The present invention likewise relates to a pharmaceutical composition for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure, comprising a pharmaceutical oral fixed dose combination according to the present invention.

Ultimately, the exact dose of the active agent and the particular formulation to be administered depend on a number of factors, e.g., the condition to be treated, the desired duration of the treatment and the rate of release of the active agent. For example, the amount of the active agent required and the release rate thereof may be determined on the basis of known *in vitro* or *in vivo* techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect. The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

Example 1: Bilayer Tablet Formulations

The components of the Amlodipine layer were mixed, granulated and compressed as described herein. The aliskiren layer was filled into an eccentric tablet press for all bilayer variants and compressed with a compression force of <2.5kN. The amlodipine layer was added on top of the aliskiren layer and then the tablet core was compressed between 16-36kN to obtain a bilayer tablet core.

Example 1.1- Bi-layer tablet. Ethanol aliskiren granulation

Ingredient	Amount (mg) per tablet	Function
Aliskiren ethanol granulate		
Aliskiren hemifumarate	331.50*	Active substance
Microcrystalline cellulose	180.50	Diluent
Crospovidone	28.40	Disintegrant
Povidone	24.00	Binder
Ethanol with 5% isopropanol**		Granulating solvent
Total Aliskiren granules	564.40	
Layer 1: Aliskiren hemifumarate		
Aliskiren ethanol granules	564.40*	Active substance
Microcrystalline cellulose	37.20	Diluent
Crospovidone	68.00	Disintegrant
Colloidal silicon dioxide	3.60	Glidant
Magnesium stearate	6.80	Lubricant
Layer 1 total weight	680.00	
Layer 2: Amlodipine besylate		
Amlodipine besylate	13.87***	Active substance
Microcrystalline cellulose	279.03	Diluent
Sodium starch glycolate	6.00	Disintegrant
Iron oxide yellow	0.20	Colorant
Magnesium stearate	0.90	Lubricant
Layer 2 total weight	300.00	
Total core tablet weight	980.00	
Film-coating (yellow)		
Opadry white	20.28	Film-coating polymer
Opadry yellow	5.72	Film-coating polymer
Total film-coated tablet weight	1006.00	

*Corresponds to 300 mg base

**Removed during processing

***Corresponds to 10 mg base

Hardness [N] (mean)	310 N
Friability 10St. /6.5g 500U.[%]	0.0%
Disintegration time in min	24.87

Example 2: Ethanol Granulation Monolayer Tablet Formulations

Example 2-1

Ingredient	Amount (mg) per tablet	Function
Aliskiren ethanol granulate		
Aliskiren hemifumarate	331.50*	Active substance
Microcrystalline cellulose	180.50	Diluent
Crospovidone	28.40	Disintegrant
Povidone	24.00	Binder
Ethanol with 5% isopropanol**		Granulating solvent
Total Aliskiren granules	564.40	
Amlodipine granulate		
Amlodipine besylate	13.87***	Active substance
Microcrystalline cellulose	286.23	Diluent
Crospovidone	6.00	Disintegrant
Magnesium stearate	0.30	Lubricant
Total Amlodipine granules	306.40	
External phase excipients		
Microcrystalline cellulose	30.00	Diluent
Crospovidone	68.00	Disintegrant
Colloidal silicon dioxide	3.60	Glidant
Magnesium stearate	14.60	Lubricant
Total core tablet weight	987.00	
Film-coating (Pale Yellow)		
Opadry white	25.13	Film-coating polymer
Opadry yellow	0.83	Film-coating polymer
Opadry red	0.04	Film-coating polymer
Total film-coated tablet weight	1013.00	

*Corresponds to 300 mg base

**Removed during processing

***Corresponds to 10 mg base

Hardness [N] (mean)	27.5N
Friability 10St. /6.5g 500U.[%]	0.05%
Disintegration time in min	19.02

Example 2-2

Ingredient	Amount (mg) per tablet	Function
Aliskiren ethanol granulate		
Aliskiren hemifumarate	331.50*	Active substance
Microcrystalline cellulose	180.50	Diluent
Croscopovidone	28.40	Disintegrant
Povidone	24.00	Binder
Ethanol with 5% isopropanol**		Granulating solvent
Total Aliskiren granules	564.40	
Amlodipine granulate		
Amlodipine besylate	13.87***	Active substance
Microcrystalline cellulose	286.23	Diluent
Croscopovidone	6.00	Disintegrant
Magnesium stearate	0.30	Lubricant
Total Amlodipine granules	306.40	
External phase excipients		
Microcrystalline cellulose	30.00	Diluent
Croscopovidone	34.00	Disintegrant
Colloidal silicon dioxide	3.60	Glidant
Magnesium stearate	14.60	Lubricant
Total core tablet weight	953.00	
Film-coating (Pale Yellow)		
Opadry white	25.13	Film-coating polymer
Opadry yellow	0.83	Film-coating polymer
Opadry red	0.04	Film-coating polymer
Total film-coated tablet weight	979.00	

*Corresponds to 300 mg base

**Removed during processing

***Corresponds to 10 mg base

- 25 -

Hardness [N] (mean)	275N
Friability 10St. /6.5g 500U.[%]	0.05%
Disintegration time in min	24.22

Example 2-3

Ingredient	Amount (mg) per tablet	Function
Aliskiren ethanol granulate		
Aliskiren hemifumarate	331.50*	Active substance
Microcrystalline cellulose	180.50	Diluent
Crospovidone	28.40	Disintegrant
Povidone	24.00	Binder
Ethanol with 5% isopropanol**		Granulating solvent
Total Aliskiren granules	564.40	
Amlodipine granulate		
Amlodipine besylate	13.87***	Active substance
Microcrystalline cellulose	286.23	Diluent
Crospovidone	6.00	Disintegrant
Magnesium stearate	0.30	Lubricant
Total Amlodipine granules	306.40	
External phase excipients		
Microcrystalline cellulose	30.00	Diluent
Crospovidone	5.00	Disintegrant
Colloidal silicon dioxide	3.60	Glidant
Magnesium stearate	14.60	Lubricant
Total core tablet weight	924.00	
Film-coating (Pale Yellow)		
Opadry white	25.13	Film-coating polymer
Opadry yellow	0.83	Film-coating polymer
Opadry red	0.04	Film-coating polymer
Total film-coated tablet weight	950.00	

*Corresponds to 300 mg base

**Removed during processing

***Corresponds to 10 mg base

- 26 -

Hardness [N] (mean)	220N
Friability 10St. /6.5g 500U.[%]	0.18%
Disintegration time in min	21.85

Example : DISSOLUTION TESTING

The dissolution property of the formulations in accordance with the present invention were confirmed as follows.

The assembly consists of the following: a covered vessel made of glass or other inert, transparent material; a motor, and a paddle formed from a blade and shaft as the stirring element. The vessel is partially immersed in a suitable water bath of any convenient size or placed in a heating jacket. The water bath or heating jacket permits holding the temperature inside the vessels at $37 \pm 0.5^\circ$ during the test and keeping the bath fluid in constant, smooth motion. No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smoothly rotating stirring element. Apparatus that permits observation of the specimen and stirring element during the test is has the following dimensions and capacities: the height is 160 mm to 210 mm and its inside diameter is 98 mm to 106 mm. Its sides are flanged at the top. A fitted cover may be used to retard evaporation.

The shaft is positioned so that its axis is not more than 2 mm at any point from the vertical axis of the vessel and rotates smoothly without significant wobble. The vertical center line of the blade passes through the axis of the shaft so that the bottom of the blade is flush with the bottom of the shaft. The distance of 25 ± 2 mm between the blade and the inside bottom of the vessel is maintained during the test. The metallic or suitably inert, rigid blade and shaft comprise a single entity. A suitable two-part detachable design may be used provided the assembly remains firmly engaged during the test. The paddle blade and shaft may be coated with a suitable inert coating. The dosage unit is allowed to sink to the bottom of the vessel before rotation of the blade is started. A small, loose piece of nonreactive material such as not more than a few turns of wire helix may be attached to dosage units that would otherwise float. Other validated sinker devices may be used.

500mL of the Dissolution Medium* is placed in the vessel of the apparatus, the apparatus is assembled, the Dissolution Medium is equilibrated to $37 \pm 0.5^\circ$, and the thermometer is

- 27 -

removed. 1 dosage form (e.g. tablet or capsule) is placed on the apparatus, taking care to exclude air bubbles from the surface of the dosage-form unit, and immediately the apparatus is operated at a rate of 100 ± 3 rpm. Within the time interval specified (e.g. 10, 20, 30, 45, 60, 90 and 120 min.), or at each of the times stated, a specimen (≥ 1 ml) is withdrawn from a zone midway between the surface of the Dissolution Medium and the top of the rotating blade, not less than 1 cm from the vessel wall. [NOTE- the aliquots withdrawn for analysis are replaced with equal volumes of fresh Dissolution Mediums at 37° or, where it can be shown that replacement of the medium is not necessary, the volume change is corrected in the calculation. The vessel is kept covered for the duration of the test, and the temperature of the mixture under test at suitable times is verified.] The specimen is filtered through a suitable filter, e.g. a $0.45 \mu\text{m}$ PVDF filter (Millipore) and the first mls (2 to 3 ml) of the filtrate are discarded. The analysis is performed by HPLC or UV detection. The test is repeated at least 6 times. with additional dosage form units.

- Dissolution medium for pH 2: solution obtained by dissolving 0.85ml of hydrochloric acid in 1L of deionized water)

The examples of tablets prepared according to the present invention all had the required dissolution characteristics as set forth in the claims of the present invention. The results are shown in the tables below:

Example 1.1

Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 60 min
28	56	79	100	100
Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 60 min
97	98	99	100	100

Example 2.1

Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 60 min
52	93	101	102	102
Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 60 min
49	87	95	96	96

Example 2.2

Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 60 min
--	--	--	--	--

36	68	95	102	102
----	----	----	-----	-----

Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 60 min
--	---	---	---	---

33	61	86	93	93
----	----	----	----	----

Example 2.3

Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Aliskiren at pH 2 after 60 min
--	--	--	--	--

29	59	85	101	101
----	----	----	-----	-----

Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 10 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 20 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 30 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 45 min	Dissolution profile of Amlodipine at pH 2 after 60 min
--	---	---	---	---

26	53	77	93	93
----	----	----	----	----

Example : BIOEQUIVALENCE TESTING

The bioavailability of the pharmaceutical oral fixed dose combinations of the present invention was compared with that of the corresponding free dose combinations. The test (fixed dose combination) and the reference (free dose combination) dosage forms were administered orally to the subjects, and plasma samples were collected over a 48-hour time period. The plasma samples were analyzed for concentration of Amlodipine and Aliskiren. Statistical comparison was performed on the maximum plasma concentration (Cmax) achieved with the test and reference and on the area under the plasma concentration vs. time curve (AUC).

A fixed dose combination of Aliskiren and Amlodipine (300/10 mg) made in accordance with the present invention was compared with a free dose combination of 10 mg Amlodipine and 300mg Aliskiren tablets in an open-label, randomized, single dose, three period, crossover study in healthy human volunteers. The bioavailability of the fixed dose combination tablets of Amlodipine and Aliskiren were compared with the free dose combination, and the 90% confidence interval for AUC and Cmax ratios were within the interval of 0.80-1.25 for Aliskiren and Amlodipine, respectively.

Type of BE study	Aliskiren mean AUC ratio (AUCInf)	% CI (90%) AUC	Aliskiren mean Cmax ratio	% CI (90%) Cmax	Amlodipine mean AUC ratio (AUCInf)	% CI (90%) AUC	Amlodipine mean Cmax ratio	% CI (90%) Cmax
Example 1.1 n= 51 subjects	0.90	0.82 - 0.98	0.90	0.77 - 1.06	1.02	0.98- 1.06	1.02	1.04- 1.11
Example 2.1 n= 51 subjects	0.98	0.87 - 1.05	0.96	0.82 - 1.13	1.01	0.97- 1.05	1.03	1.00- 1.07
Example 2.2 n= 51 subjects	0.93	0.85-1.02	0.98	0.75- 1.04	0.99	0.96- 1.03	0.99	0.96- 1.03
Example 2.3 n= 51 subjects	0.93	0.85-1.02	0.97	0.74- 1.02	1.01	0.98- 1.05	1.03	0.99- 1.06

What is claimed is:

1. A pharmaceutical oral fixed dose combination comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the hemi-fumarate salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the besylate salt thereof,

wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % or more after 20 minutes, and 70% or more after 30 minutes at pH 2.

- 2. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination is a solid dosage form.
- 3. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, in the form of a monolayer tablet.
- 4. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (a) is physically separated from component (b).
- 5. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, in the form of a bilayer tablet comprising a layer comprising component (a), and a layer comprising component (b).
- 6. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant in an amount of 2 to 15 % by weight of the tablet, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating.
- 7. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (a) is in the form of a granulate obtainable by wet granulation.

- 32 -

8. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (b) is in the form of a granulate obtainable by roller compaction.
9. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (a) is present in an amount ranging from 75 to 300 mg, in particular 300 mg, of the free base per unit dosage form.
10. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (b) is present in an amount ranging from 1 to 20 mg, in particular 10 mg, per unit dosage form.
11. Use of the pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure, in particular hypertension.
12. A method for the preparation of a pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of claims 1, 2 and 4 to 10, said method comprising the steps of (1) granulating component (a) with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b) with at least one pharmaceutically acceptable additive to form an Amlodipine granulate; (3) optionally drying resulting respective granulates; (4) sieving respective granulates; (5) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and (6) compressing the Amlodipine granulates and the Aliskiren granulates together to form a bilayer tablet.
13. A method for the preparation of a pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of claims 1 to 3 and 6 to 10, said method comprising the steps of (1) granulating component (a) with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b) with at least one pharmaceutically acceptable additive to form an Amlodipine granulate; (3) optionally drying resulting respective granulates; (4) sieving respective granulates; (5) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; (6) mixing respective granulates; (7) screening the material from step (6); (8) optionally,

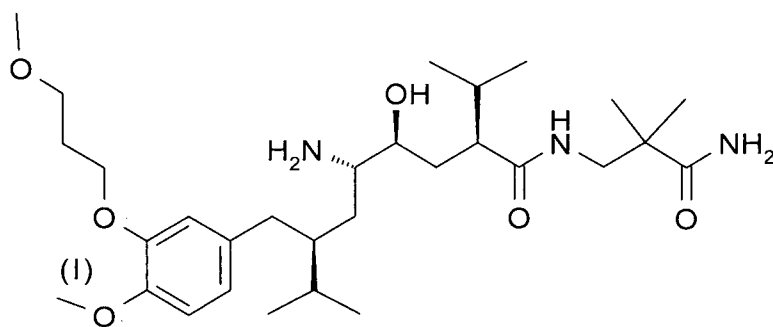
COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA EN LA FORMA DE UNA TABLETA
DE DOS CAPAS O DE UNA SOLA CAPA DE ALISQUIRENO Y
AMLODIPINA

5 La presente invención se relaciona con combinaciones
farmacéuticas de dosis oral fija, las cuales comprenden un inhibidor
de renina oralmente activo, Alisquireno, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, y un bloqueador del canal
de calcio (CBB), Amlodipina, o una sal farmacéuticamente aceptable
10 de la misma, como ingredientes activos, en un vehículo adecuado.
En particular, la presente invención proporciona formulaciones
galénicas que comprenden la sal de hemi-fumarato de Alisquireno
en combinación con la sal de besilato de Amlodipina. La presente
invención también se refiere a procesos para su preparación, y a su
15 uso como medicamentos.

La renina liberada desde los riñones disocia el
angiotensinógeno en la circulación para formar el decapeptido de
angiotensina I. A su vez, éste es disociado por la enzima
convertidora de angiotensina en los pulmones, riñones, y otros
20 órganos, para formar el octapéptido de angiotensina II. El
octapéptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente
mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la
liberación de las glándulas suprarrenales de la hormona de
retención del ión de sodio aldosterona, siendo esto acompañado por
25 un aumento en el volumen del fluido extracelular. Los inhibidores de

la actividad enzimática de la renina provocan aproximadamente una reducción en la formación de la angiotensina I. Como resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa, por ejemplo, del efecto anti-hipertensivo de los inhibidores de renina. De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de renina, o las sales de los mismos, se pueden emplear, por ejemplo, como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se sabe que el inhibidor de renina, Alisquireno, en particular un hemi-fumarato del mismo, es efectivo como tratamiento para reducir la presión sanguínea sin importar la edad, el sexo, o la raza, y también es bien tolerado. El Alisquireno en la forma de la base libre está representado por la siguiente fórmula:



y se define químicamente como la 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-2,7-di-(1-metil-etil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida. Como se describe anteriormente, se prefiere más la sal de hemi-fumarato de la misma, la cual se da a conocer específicamente en la Patente

Europea Número EP 678503 A como el Ejemplo 83.

La Amlodipina es un bloqueador del canal de calcio (CBB) conocido, y la combinación con Alisquireno se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO02/40007.

5 El Alisquireno es una sustancia de fármaco difícil de formular debido a sus propiedades físico-químicas y no es trivial hacer formulaciones orales en la forma de tabletas de una manera confiable y robusta. Por ejemplo, el Alisquireno tiene un hábito de cristalización en forma de aguja, que tiene una influencia negativa
10 sobre las propiedades a granel de la sustancia de fármaco, por ejemplo, las propiedades de flujo y la densidad de volumen. El comportamiento de compresión de la sustancia de fármaco es pobre, conduciendo a débiles enlaces inter-partículas y a cambios de polimorfismo bajo presión. El Alisquireno tiene un fuerte
15 componente elástico que también conduce a un debilitamiento de los enlaces inter-partículas. La calidad de la sustancia de fármaco es muy variable, con efectos sobre la procesabilidad de una tableta, por ejemplo, la distribución de tamaños de partículas, la densidad a granel, la fluidez, el comportamiento de humectación, el área
20 superficial, y la tendencia a la adhesión. Más aún, el Alisquireno es altamente higroscópico. Después del contacto con el agua y de la remoción del agua, cambia el polimorfismo de la sustancia de fármaco hasta un estado amorfo, el cual muestra una estabilidad inferior, comparándose con el estado cristalino. En adición, en el
25 caso particular de una alta dosis de Alisquireno o de una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo (hasta 300 miligramos de la base libre por tableta), hace necesaria una alta carga de fármaco con el fin de lograr un tamaño de tableta razonable.

5 La combinación de estos problemas hace extremadamente difícil un proceso de elaboración de tabletas convencional. En la Publicación Internacional Número WO2005/089729 se describe una forma de dosificación oral sólida de Alisquireno.

10 Se prefiere la administración de agentes farmacéuticos por medio de la vía oral, debido a que esto permite la auto-administración por parte de los pacientes. En general, es desafiante el desarrollo de las formulaciones de combinación de dosis oral fija utilizando ciertos ingredientes activos. Cuando se formulan combinaciones de dosis oral fija, es conveniente proporcionar una forma de dosificación adecuada para el paciente, que sea
15 bioequivalente a la combinación de dosis libre correspondiente de los mismos ingredientes activos, con el fin de ahorrar tiempo y costos en el desarrollo de la combinación de dosis fija. El desarrollo de combinaciones de dosis fija que sean bioequivalentes a la combinación de dosis libre es desafiante, debido a la multiplicidad
20 de problemas que se presentan por las propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas de los fármacos que se busca combinar.

25 Las dificultades encontradas con el Alisquireno, cuando se preparan formulaciones orales en la forma de tabletas de una manera confiable y robusta, se pueden potenciar cuando se utiliza

en combinación con otros agentes terapéuticos, en particular Amlodipina, por las razones mencionadas anteriormente.

Las preparaciones de formulaciones estables de Alisquireno, en particular de la sal de hemi-fumarato de Alisquireno, con la sal de besilato de Amlodipina, son desafiantes. Por ejemplo, se ha encontrado que se pueden formar productos de degradación como un resultado de una reacción de adición de Michael entre el ácido fumárico y cualquiera de los dos ingredientes activos. Por ejemplo, se puede formar un producto de degradación de adición de Michael a partir de la reacción entre el Alisquireno y el ácido fumárico, y/o se puede formar un producto de degradación de adición de Michael a partir de la reacción entre la Amlodipina y el ácido fumárico; en particular, bajo condiciones de temperatura y/o humedad elevadas. En adición, se ha encontrado que, en la presencia de un alcohol, en particular de un alcohol que se esté utilizando para la preparación de las formulaciones mediante granulación húmeda, tal como etanol o isopropanol, el besilato de Amlodipina puede reaccionar con el alcohol para formar un derivado de éster sulfónico, por ejemplo, el bencen-sulfonato de etilo o el bencen-sulfonato de isopropilo. Todas estas posibles reacciones secundarias hacen que la preparación de estas formulaciones sea extremadamente difícil y desafiante.

En el caso en el que las dosis terapéuticas de Amlodipina y/o de Alisquireno son altas, cuando se combinan los dos fármacos, se desea mucho que las cantidades de excipientes se mantengan en un mínimo, para evitar formulaciones excesivamente grandes. A pesar

de ese hecho, la formulación todavía debe cumplir con todos los requerimientos anteriores.

De conformidad con lo anterior, se necesita desarrollar una formulación galénica adecuada y robusta que supere los problemas
5 anteriores en relación con las propiedades del Alisquireno cuando se formula junto con la Amlodipina.

De una manera sorprendente, se ha encontrado que se requiere de cierto perfil de disolución de los dos ingredientes activos, con el objeto de lograr una formulación galénica robusta de
10 la combinación, que sea de preferencia bioequivalente, o que se acerque mucho a alcanzar la bioequivalencia, a la combinación de dosis libre correspondiente. A partir de las propiedades de solubilidad y de absorción de los ingredientes activos individuales, no se esperaría que el perfil de disolución sea crítico para alcanzar
15 la bioequivalencia.

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

- a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 20 b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60 por ciento o menos después de 10 minutos, y del 98 por ciento o menos
25 después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b)

del 50 por ciento o más después de 20 minutos, y del 70 por ciento o más después de 30 minutos, a un pH de 2.

Esta combinación farmacéutica de dosis oral fija es bioequivalente, o está cerca de alcanzar la bioequivalencia, a una combinación de dosis libre de Alisquireno y Amlodipina. Fue sorprendente que se logró el perfil de los datos de disolución anteriores con las formulaciones, en particular las tabletas de múltiples capas, tales como de dos capas, y de una sola capa, de acuerdo con la presente invención.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención son formulaciones robustas. De acuerdo con lo anterior, la adición de Michael o los productos de degradación de éster sulfónico, anteriormente mencionados, detectados hasta un punto del tiempo de seis meses, para las formulaciones descritas en la presente, estuvieron debajo del límite de la especificación del 0.5 por ciento o de 150 partes por millón. Con respecto a la estabilidad física, no se han observado cambios para la apariencia de las formulaciones de la presente invención. En adición, las formulaciones de acuerdo con la presente invención, cuando se almacenan a o debajo de 25°C en botellas de polietileno de alta densidad con un desecante, tal como una lata de gel de sílice, soportan un período de re-prueba de cuando menos doce meses. De una manera similar, los empaques de burbuja en ACLAR 4000 (lámina de burbuja de dos capas formada de poli-cloruro de vinilo y poli-cloro-trifluoro-etileno) y ALU-
alu, soportan (empaques de burbuja formado de película de múltiples

capas de poliamida / lámina de aluminio / poli-cloruro de vinilo respaldada con una lámina de aluminio laqueada sellable por calor) un período de re-prueba de cuando menos doce meses, cuando se almacenan a o debajo de 25°C.

5 A través de toda la presente solicitud, los diferentes términos son como se definen en seguida:

 Como se utiliza en la presente, "combinación de dosis fija" se refiere a una combinación de dosis definidas de dos fármacos o ingredientes activos presentados en una sola unidad de dosificación
10 (por ejemplo, una tableta o una cápsula), y que se administran como tales; además, como se utiliza en la presente, "combinación de dosis libre" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos administrados de una manera simultánea, pero como dos unidades de dosificación distintas.

15 Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a la cantidad de ingrediente o agente activo, la cual detiene o reduce el progreso de la condición que se trata, o que de otra manera cura completa o parcialmente, o actúa como paliativo de la condición. Los términos "fármacos", "sustancias
20 activas", "ingredientes activos", "agentes activos", etcétera, como se utilizan en la presente, se refieren a los componentes (a) y (b), a menos que se especifique de otra manera. Cada uno de los componentes a) ó b) se puede referir como un "fármaco", "sustancia activa", "ingrediente activo", "agente activo", etcétera.

25 En lo anterior y en lo siguiente, se entenderá que el término

"Alisquireno", si no se define específicamente, significa la base libre, así como la sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente efectiva del mismo, tal como hemi-fumarato, sulfato de hidrógeno, orotato o nitrato, más preferiblemente un
5 hemi-fumarato del mismo. De una manera muy preferible, el Alisquireno se utiliza como el hemi-fumarato del mismo.

El Alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, se puede preparar de una manera conocida por sí misma, en especial como se describe en la Patente Europea
10 Número EP 678503A, por ejemplo en el Ejemplo 83.

En lo siguiente, se debe entender que el término "Amlodipina", si no se define de una manera específica, significa tanto la base libre como una sal de la misma, en especial una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más preferiblemente una
15 sal de besilato de la misma. De una manera muy preferible, la Amlodipina se utiliza como la sal de besilato de la misma.

Perfil de Liberación:

El término "liberación", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso mediante el cual se pone en contacto la
20 combinación farmacéutica de dosis oral fija con un fluido, y el fluido transporta los fármacos hacia afuera de la forma de dosificación, hacia el fluido que rodea a la forma de dosificación. La combinación de velocidad de suministro y duración de suministro exhibida por una forma de dosificación dada en un paciente se puede describir
25 como su perfil de liberación *in vivo*. Los perfiles de liberación de las

formas de dosificación pueden exhibir diferentes velocidades y duraciones de liberación, y pueden ser continuos. Los perfiles de liberación continuos incluyen los perfiles de liberación en donde uno o más ingredientes activos se liberan continuamente, ya sea a una
5 velocidad constante o variable.

Cuando se combinan dos o más componentes que tienen diferentes perfiles de liberación en una forma de dosificación, los perfiles de liberación individuales resultantes de los dos componentes pueden ser iguales o diferentes, comparándose con
10 una forma de dosificación que tenga solamente uno de los componentes. Por consiguiente, los dos componentes pueden afectar al perfil de liberación del otro, conduciendo a un perfil de liberación diferente para cada componente individual.

Una forma de dosificación de dos componentes puede exhibir
15 perfiles de liberación de los dos componentes que sean idénticos o diferentes uno del otro. El perfil de liberación de una forma de dosificación de dos componentes, en donde cada componente tenga un perfil de liberación diferente, se puede describir como "asincrónico". Este perfil de liberación abarca tanto (1) diferentes
20 liberaciones continuas, en donde de preferencia el componente (b) se libera a una velocidad más lenta que el componente (a), como (2) un perfil en donde uno de los componentes (a) y (b), de preferencia el componente (b), se libera continuamente, y el otro de los componentes (a) y (b), de preferencia el componente (a), se
25 modifica para liberarse continuamente con una demora de tiempo.

También es posible una combinación de dos perfiles de liberación para un fármaco, por ejemplo, el 50 por ciento del fármaco en liberación continua, y el 50 por ciento del mismo fármaco en liberación continua con una demora de tiempo.

5 **Liberación Inmediata:**

Para los propósitos de la presente solicitud, una formulación de liberación inmediata es una formulación que muestra una liberación de las sustancias activas que no se modifica deliberadamente mediante un diseño de formulación o método de
10 elaboración especial.

Liberación Modificada:

Para los propósitos de la presente solicitud, una formulación de liberación modificada es una formulación que muestra una liberación de las sustancias activas, que es modificada
15 deliberadamente mediante un diseño de formulación o método de elaboración especial. Esta liberación modificada se puede obtener típicamente retardando el tiempo de liberación de uno o ambos componentes, de preferencia del componente (a). Típicamente, para los propósitos de la presente invención, una liberación modificada
20 se refiere a una liberación durante 5 horas, tal como una liberación durante 3 horas, o inclusive menos. La liberación modificada, como se utiliza en la presente, pretende abarcar tanto una liberación continua diferente a través del tiempo de los dos componentes, como una liberación demorada en donde uno de los componentes,
25 de preferencia el componente (a), se libera solamente después de

un lapso de tiempo. Esta forma de liberación modificada se puede producir mediante la aplicación de recubrimientos modificadores de la liberación, por ejemplo, un recubrimiento de difusión, a las sustancias de fármaco, o a un núcleo que contenga a las sustancias de fármaco, o mediante la creación de una matriz modificadora de liberación que empotre a las sustancias de fármaco.

El término "demora de tiempo", como se utiliza en la presente, se refiere al período de tiempo entre la administración de una forma de dosificación que comprende la composición de la invención, y la liberación del ingrediente activo a partir de un componente particular de la misma.

El término "lapso de tiempo", como se utiliza en la presente, se refiere al tiempo entre la liberación del ingrediente activo a partir de un componente de la forma de dosificación, y la liberación del ingrediente activo a partir de otro componente de la forma de dosificación.

Desintegración:

El término "desintegración", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija, típicamente por medio de un fluido, cae descomponiéndose en partículas separadas y se dispersa. La desintegración se logra cuando la forma de dosificación oral sólida está en un estado en el que cualquier residuo de la forma de dosificación oral sólida, con la excepción de los fragmentos de recubrimiento insoluble o de la cubierta de la cápsula, si están presentes, restante sobre la malla

del aparato de prueba, es una masa blanda que no tiene un núcleo palpablemente firme de acuerdo con USP<701>. El fluido para determinar la propiedad de desintegración es agua, tal como agua del grifo o agua desionizada. El tiempo de desintegración se mide
5 mediante los métodos convencionales conocidos por la persona experta en este campo; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

Erosión:

El término "erosión", como se utiliza en la presente, se refiere
10 a un proceso mediante el cual, la combinación farmacéutica de dosis oral fija se puede desgastar, disminuir, o deteriorar, cuando se coloca en un medio ambiente externo (por ejemplo, un medio de disolución, los fluidos corporales, etc.). En contraste con la desintegración, la combinación farmacéutica de dosis oral fija no se
15 dispersa separándose, sino que en su lugar llega a hacerse más pequeña con el tiempo a medida que procede el proceso de erosión.

Velocidad de Disolución:

El término "disolución", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso mediante el cual una sustancia sólida, en la
20 presente los ingredientes activos, se dispersa en una forma molecular en un medio. La velocidad de disolución de los ingredientes activos de la combinación de dosis fija oral farmacéutica de la invención, se define por la cantidad de sustancia de fármaco que entra en solución por unidad de tiempo bajo
25 condiciones estandarizadas de interfase de líquido/sólido,

temperatura, y composición de solvente. La velocidad de disolución se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia, véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para
5 los propósitos de esta invención, la prueba es para medir la disolución de los ingredientes activos individuales, que se lleva a cabo siguiendo la Farmacopea USP <711> a un pH de 2, utilizando un elemento de agitación de paletas a 100 rpm (rotaciones por minuto). El medio de disolución es de preferencia un regulador,
10 típicamente un regulador de fosfato, en especial uno como se describe en el ejemplo de "Prueba de Disolución". La molaridad del regulador es de preferencia de 0.01M.

Físicamente Separada:

El término "físicamente separada", como se define en la
15 presente, se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija que contiene ambos componentes (a) y (b) formulados para minimizar el contacto físico, de tal manera que el perfil de disolución sea tan similar como sea posible a la combinación de dosis libre de (a) y (b) con respecto al área debajo de la curva
20 (AUC), y de preferencia también a la máxima concentración en plasma (Cmax), para aproximarse o alcanzar la bioequivalencia. En una modalidad, "físicamente separada" se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija que contiene ambos componente (a) y (b) formulados de tal manera que no se mezclan uno con el otro
25 en el mismo vehículo, sino que están separados. Esta separación

física de los dos componentes (a) y (b) en una forma de dosificación se puede lograr por diferentes medios conocidos en la técnica, por ejemplo, ya sea mediante la formulación de los componentes (a) y (b) respectivos en capas o cubiertas separadas, para obtener, por ejemplo, una formulación de dos capas, o una tableta recubierta en seco (núcleo en una cubierta), o mediante la utilización de sistemas en partículas (multiparticulados) que comprendan partículas de diferentes poblaciones del componente (a) y el componente (b), respectivamente, para obtener, por ejemplo, cápsulas, saquitos, paquetes de barras rellenas con multiparticulados, tabletas obtenidas a partir de la compresión de multiparticulados, y minitabledas obtenidas a partir de la compresión de multiparticulados, tales como gránulos o perlas, que subsiguientemente se pueden rellenar en cápsulas. Otra forma de una separación física es una cápsula llenada con: 1) multiparticulados de uno de los componentes, y 2) una tableta, varias tabletas, o minitabledas obtenidas a partir de la compresión de multiparticulados, tales como gránulos o perlas, del otro componente.

El término "particulado", como se utiliza en la presente, se refiere a un estado de materia que se caracteriza por la presencia de partículas, esferas, perlas, o gránulos separados, sin importar su tamaño, forma, o morfología. Cuando está presente una pluralidad de particulados, éstos son referidos como multiparticulados. Típicamente, los particulados tienen un tamaño promedio menor de

aproximadamente 3 milímetros, de preferencia de entre
aproximadamente 1 micra y 3 milímetros. "Tamaño de partícula
promedio" significa que cuando menos el 50 por ciento de los
particulados tienen un tamaño de partícula menor de
5 aproximadamente el valor dado, en peso. El tamaño de las
partículas se puede determinar con base en el tamaño de partícula
promedio en peso, medido mediante técnicas de medición de
tamaños de partículas convencionales bien conocidas por los
expertos en este campo. Estas técnicas incluyen, por ejemplo,
10 fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación,
espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de luz, y
centrifugación de disco.

El término "tabletas pequeñas", dentro del alcance de esta
solicitud, denota las tabletas con un tamaño global de
15 aproximadamente 3 a 5 milímetros.

El término "minitables", dentro del alcance esta solicitud,
denota tabletas pequeñas con un peso global de aproximadamente 2
a 30 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 4 a 9 miligramos,
por ejemplo de aproximadamente 7 miligramos en su forma no
recubierta. Las minitables son una forma específica de
20 multiparticulados, como se definen en la presente. Se pueden
preparar como se describe en la presente, incluyendo la preparación
a partir de otros multiparticulados más pequeños, tales como
gránulos o perlas. Las minitables pueden tener cualquier forma
25 para tabletas conocida por la persona experta, por ejemplo redonda,

por ejemplo con un diámetro de aproximadamente 1.25 a 3 milímetros; cilíndrica, por ejemplo con una cara superior convexa y una cara inferior convexa, y, por ejemplo, con un diámetro cilíndrico y altura independientemente uno de la otra, de 1 a 3 milímetros; o
5 minitabletas biconvexas, por ejemplo, cuya altura y diámetro son aproximadamente iguales, y son de 1.25 a 3 milímetros.

De una manera preferible, los multiparticulados tienen un recubrimiento de liberación controlada. Específicamente, si se utiliza una mezcla de multiparticulados del componente (a) y del
10 componente (b), los multiparticulados respectivos comprenden diferentes recubrimientos de liberación controlada, con el objeto de proporcionar diferentes perfiles de liberación controlada.

Bioequivalencia:

El término "bioequivalencia", como se utiliza en la presente, está relacionado con la biodisponibilidad, como sigue. El término
15 "biodisponibilidad", como se utiliza en la presente, se define como una medida de la velocidad y la cantidad de ingrediente activo que llega a la circulación sistémica sin cambios en seguida de la administración de la forma de dosificación. La biodisponibilidad de
20 la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención se compara con aquella de las combinaciones de dosis libre correspondientes. Las formulaciones de prueba (combinación de dos fija) y de referencia "combinación de dosis libre" se administran oralmente a los sujetos, y se recolectan muestras de
25 plasma a través del tiempo. Las muestras de plasma se analizan

para determinar la concentración de Amlodipina y Alisquireno. Se lleva a cabo una comparación estadística sobre la máxima concentración en plasma (Cmax) alcanzada con las formulaciones de prueba y de referencia, y sobre el área debajo de la curva (AUC) de concentración en plasma contra el tiempo. Para que las formulaciones de prueba y de referencia sean bioequivalentes, los intervalos de confianza del 90 por ciento para las proporciones AUC y Cmax deben caer dentro de 0.8 a 1.25. La obtención de la bioequivalencia entre los productos de prueba y de referencia es desafiante, en particular para las combinaciones de ingredientes activos, y no se puede predecir el resultado *a priori*.

En una modalidad, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención tiene un perfil de liberación para uno o ambos ingredientes activos, en particular para el Alisquireno, de tal manera que el intervalo de confianza del 90 por ciento para las AUC(s) es de 0.65 a 1.35, más preferiblemente de 0.7 a 1.30, todavía de una manera más preferible e 0.75 a 1.25, y de una forma muy preferible de 0.8 a 1.25.

En otra modalidad, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención tiene un perfil de liberación para uno o ambos ingredientes activos, en particular para el Alisquireno, de tal manera que el intervalo de confianza del 90 por ciento para las Cmax(s) es de 0.4 a 1.35, más preferiblemente de 0.5 a 1.30, todavía de una manera más preferible de 0.7 a 1.25, y muy preferiblemente de 0.8 a 1.25.

Es preferible que cuando menos las AUC(s), más preferiblemente tanto las AUC(s) como las Cmax(s) estén dentro de los intervalos anteriormente mencionados. En virtud de esto, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención
5 será bioequivalente, o estará cerca de alcanzar la bioequivalencia, a una combinación de dosis libre de Alisquireno y Amlodipina.

En una modalidad de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo del 10 al 45 por ciento, tal como del 20 al 35 por ciento en peso, basándose en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija. Estos
10 porcentajes se basan en la base libre del componente (a), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de acuerdo con lo mismo.

En otra modalidad de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo del 20 al 60 por ciento, tal como del 25 al 55 por ciento en peso, basándose en el peso total de los gránulos que comprenden el componente (a). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (a), y si
15 se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de acuerdo con lo mismo.
20

En particular, el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de 85 miligramos a 300 miligramos de la base libre por combinación farmacéutica de dosis oral fija unitaria.

En una modalidad de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 300
25

miligramos, tal como de 150 a 300 miligramos de la base libre por combinación farmacéutica de dosis oral fija unitaria, en particular de 75, 150, ó 300 miligramos, tal como de 150 o de 300 miligramos.

En una modalidad particular de la presente invención, el
5 componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 5 por ciento, tal como del 0.5 al 3 por ciento, en particular del 0.5 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija. Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (b), y si se utiliza una sal,
10 los porcentajes se adaptarán de acuerdo con lo mismo.

En otra modalidad particular de la presente invención, el
componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 5 por ciento, tal como del 1 al 4 por ciento, en particular del 2 al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de los gránulos
15 que comprenden el componente (b). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (b), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de acuerdo con lo mismo.

Se prefiere que el componente (b) esté presente en una cantidad en el intervalo de 1 a 20 miligramos, tal como de 2.5 a 10
20 miligramos, más preferiblemente de 5 miligramos a 10 miligramos por forma de dosificación unitaria, en particular de 5 ó de 10 miligramos.

La proporción en peso del componente (a) al componente (b) de preferencia está en el intervalo de 1:0.001 a 1:5, más
25 preferiblemente de 1:0.5 a 1:4, o de 1:0.03 a 1:0.07, más

preferiblemente de 1:0.05 a 1:0.01, basándose en las bases libres de (a) y (b).

De una manera muy preferible, los componentes (a) y (b) se utilizan en cantidades de 75/1 miligramos, 75/5 miligramos, 150/10 miligramos, 300/1 miligramos, 300/5 miligramos, ó 300/10 miligramos, más preferiblemente de 300/5 miligramos o de 300/10 miligramos de (a)/(b), basándose en la base libre de (a) y (b). En una modalidad, se prefiere utilizar una alta carga de fármaco, utilizando 300 miligramos de (a) y/o 10 miligramos de (b), más preferiblemente 300/10 miligramos de (a)/(b).

Cuando se utilizan sales, tales como el hemi-fumarato para el componente (a), y/o tales como el besilato para el componente (b), las proporciones y cantidades mencionadas anteriormente se adaptarán de acuerdo con lo mismo.

La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la presente invención necesita seleccionarse apropiadamente para mostrar el perfil de disolución deseado. De una manera inesperada, se encontró que las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija alcanzan el perfil de disolución deseado mediante la utilización de un desintegrante en una cantidad del 2 al 15 por ciento, tal como del 2 al 12 por ciento, tal como del 4, 7, ó 10 por ciento en peso de la tableta, siendo este porcentaje en peso definido antes de cualquier recubrimiento de película opcional. En particular, el desintegrante es crospovidona.

Típicamente, la combinación farmacéutica de dosis oral fija

es una forma de dosificación sólida, tal como una tableta en una sola capa o en múltiples capas, tal como en dos capas.

Por consiguiente, en una modalidad, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención está en la forma de una monocapa. Las monocapas de acuerdo con la presente invención se pueden elaborar mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante un método que comprende los pasos de: (1) granular el componente (a) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación, para formar un granulado de Alisquireno; (2) granular el componente (b) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mediante compactación con rodillo, para formar un granulado de Amlodipina; (3) opcionalmente secar los granulados respectivos resultantes; (4) tamizar los granulados respectivos; (5) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con excipientes de fase externa; (6) mezclar los granulados respectivos; (7) tamizar el material del paso (6); (8) opcionalmente mezclar el material tamizado obtenido de (7) junto con aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales; (9) comprimir la mezcla de (8) para formar una tableta de una sola capa, y (10) opcionalmente recubrir con película la tableta de una sola capa obtenida. Los granulados respectivos se pueden preparar utilizando granulación húmeda o seca. Los ejemplos para la granulación húmeda son granulación húmeda acuosa u orgánica, en particular granulación húmeda orgánica, como se describe más

adelante. Los ejemplos preferidos de la granulación seca incluyen compactación con rodillo como se describe, por ejemplo, más adelante. Los métodos de granulación seca son los preferidos, debido a que éstos circunvienen el uso de solventes y evitan pasos de secado adicionales. En una modalidad, el componente (a) se granula en húmedo. En particular, el componente (b) se granula mediante compactación con rodillo.

En otra modalidad, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención se diseña de tal manera que los componentes (a) y (b) están físicamente separados. Las tecnologías típicas y los principios de formulación para combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija capaces de concordar con el perfil de disolución requerido de acuerdo con la presente invención incluyen las tabletas de múltiples capas, tales como las tabletas de dos capas.

Por consiguiente, en otra modalidad, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija en la forma de una tableta de múltiples capas, tal como de dos capas.

Las tabletas de múltiples capas, tales como de dos capas, de conformidad con la presente invención, se caracterizan porque una capa contiene al componente (a), y otra capa contiene al componente (b).

Las tabletas de múltiples capas, en particular las tabletas de dos capas, se pueden elaborar mediante los métodos conocidos en este campo, en particular, los métodos descritos para la preparación

de las tabletas individuales que contengan ya sea al componente (a) o bien al componente (b). De una manera preferible, cada una de las capas se puede preparar utilizando granulación húmeda o seca. Los ejemplos para la granulación húmeda son la granulación húmeda acuosa u orgánica, en particular la granulación húmeda orgánica como se describe más adelante. Los ejemplos preferidos de granulación seca incluyen compactación con rodillo, como se describe, por ejemplo, más adelante. Se prefieren los métodos de granulación seca, debido a que éstos circunvienen el uso de solventes, y evitan los pasos de secado adicionales. Para la tableta de múltiples capas, en particular para la tableta de dos capas, de acuerdo con la presente invención, las capas individuales se pueden preparar mediante procesos iguales o diferentes, por ejemplo, una capa se puede preparar mediante granulación húmeda, y la segunda capa se puede preparar mediante compactación con rodillo, o más preferiblemente, ambas capas se pueden preparar utilizando compactación con rodillo.

Las bicapas de acuerdo con la presente invención se pueden elaborar mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante un método que comprende los pasos de: (1) granular el componente (a) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación, para formar un granulado de Alisquireno; (2) granular el componente (b) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, para formar un granulado de Amlodipina; (3)

opcionalmente secar los granulados respectivos resultantes; (4) tamizar los granulados respectivos; (5) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con excipientes de fase externa; y (6) comprimir los granulados de Amlodipina y los granulados de Alisquireno juntos para formar una tableta de dos capas.

El granulado de Alisquireno se puede preparar, por ejemplo, siguiendo el método que comprende los pasos de: (1) mezclar el Alisquireno y los aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (2) granular el material mezclado del paso (1) en la presencia de un líquido de granulación, por ejemplo un líquido de alcohol, tal como etanol, isopropanol, o combinaciones de los mismos, opcionalmente en la presencia de una solución en alcohol de otros aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un granulado de Alisquireno, tal como un granulado de Alisquireno en etanol. El granulado de Alisquireno resultante se puede tratar entonces siguiendo el método que comprende los pasos de (1) amasar; (2) tamizar; (3) secar, y (4) tamizar.

El granulado de Amlodipina se puede preparar siguiendo el método que comprende los pasos de: (1) mezclar la Amlodipina y los aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (2) tamizar el material mezclado; (3) mezclar otros excipientes; (4) compactar el material obtenido del paso (3) mediante compactación con rodillo, y tamizar, para formar un granulado de Amlodipina.

El líquido de granulación utilizado para formar el granulado

de Alisquireno puede ser cualquier líquido o mezcla de líquidos bien conocidos en la técnica de la granulación, tales como etanol, o una mezcla de etanol e isopropanol, y estas mezclas pueden contener un aglutinante, tales como los descritos en la presente. Una mezcla
5 preferida de etanol e isopropanol está en el intervalo de aproximadamente 50/50 a aproximadamente 99/1 (por ciento en peso/peso), más preferiblemente es de aproximadamente 95/5 (por ciento en peso/peso).

Los granulados respectivos de Alisquireno y Amlodipina son referidos como la fase interna. En un paso adicional de los métodos
10 anteriormente descritos, se pueden agregar aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales a los granulados de Alisquireno y/o a los granulados de Amlodipina. Esto se describe como agregar aditivos a la fase externa. Por consiguiente, los
15 aditivos se pueden distribuir parcialmente en el granulado (en la fase interna) y parcialmente en la fase externa. El relleno, el lubricante, y el derrapante (si están presentes), más preferiblemente el lubricante, se pueden distribuir parcialmente en la fase interna y parcialmente en la fase externa; y el aglutinante (si
20 está presente) de preferencia solamente es la parte de la fase externa.

Opcionalmente, los métodos descritos anteriormente comprenden el paso de recubrir con película la tableta en una sola capa o en múltiples capas, tal como en dos capas. El recubrimiento
25 de película se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio

adecuado. Los recubrimientos de película adecuados son conocidos y están comercialmente disponibles, o se pueden hacer de acuerdo con los métodos conocidos. Típicamente, el material de recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérica que comprende material tales como hidroxipropil-metil-celulosa, polietilenglicol, talco, y colorante. Típicamente, se aplica un material de recubrimiento de película en una cantidad tal como para proporcionar un recubrimiento de película que esté en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 6 por ciento en peso de la tableta recubierta con película.

Durante los procesos de elaboración descritos anteriormente, se controlan cuidadosamente la temperatura y la humedad de la habitación de trabajo. En particular, la temperatura de preferencia es de hasta 25°C, y/o la humedad relativa es de preferencia de hasta el 60 por ciento, tal como de hasta el 55 por ciento. En adición, cualquier intermediario o material final obtenido durante el proceso de elaboración, se almacena, de preferencia, en una polibolsa sellada, dentro de una bolsa de aluminio sellada por calor. De una manera preferible, el proceso de elaboración se lleva a cabo a una temperatura de 15°C a 25°C. También se prefiere que la humedad relativa sea del 40 por ciento al 55 por ciento. Es conveniente controlar estos parámetros, con el objeto de evitar cualesquiera productos de degradación indeseados.

Se dirige la atención a los numerosos métodos conocidos de

granulación, secado, tamización, compresión, y mezcla empleados en la técnica, por ejemplo, granulación por aspersión en un lecho fluidizado, granulación húmeda en una mezcla de alto esfuerzo cortante, granulación de fusión, secado en una secadora de lecho fluidizado, mezcla en una mezcladora de caída libre o de volteo, compresión en tabletas en una prensa de tabletas de una sola perforadora o giratoria. Los pasos de mezcla se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, el ingrediente activo y los aditivos farmacéuticamente aceptables se despachan hacia un recipiente adecuado, tal como una mezcladora de difusión o una batidora de difusión. Los pasos de tamización se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado, por ejemplo utilizando un tamiz oscilatorio. Los pasos de tamizado se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Los pasos de compactación se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, la compactación se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillos, con una fuerza de compactación en el intervalo de aproximadamente 10 kN a miligramos 60 kN, de preferencia de aproximadamente 35 kN. La compactación también se puede llevar a cabo formando trozos de los polvos mezclados en tabletas grandes que luego se reducen en su tamaño. Los pasos de mezcla se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. De preferencia, el material molido se mezcla, con frecuencia con un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un lubricante, en una mezcladora de difusión.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para utilizar las tabletas de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, diluyentes o rellenos, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos. Los aditivos farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen rellenos y aglutinantes. La cantidad de cada aditivo en una combinación farmacéutica de dosis oral fija puede variar dentro de los intervalos convencionales en la materia.

Los rellenos adecuados incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa MK CR), manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcar, fosfato ácido de calcio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de los mismos, de preferencia celulosa microcristalina, por ejemplo los productos disponibles bajo las marcas comerciales registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL. Cuando está presente, un relleno se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

De una manera preferible, las tabletas de múltiples capas, en particular las tabletas de dos capas, contienen un relleno, cuando está presente, en ambas capas. Cuando está presente, un relleno en la capa que contiene al componente (a) se puede emplear en una

cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Cuando está presente, un relleno en la capa que contiene al componente (b) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Los diluyentes adecuados son, por ejemplo, difosfato de calcio, sulfato de calcio, lactosa o sacarosa u otros disacáridos, celulosa, derivados de celulosa, tales como celulosa microcristalina, caolín, manitol, almidón seco, glucosa u otros monosacáridos, dextrina u otros polisacáridos, o mezclas de los mismos. Cuando está presente, un diluyente se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 55 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

De preferencia, las tabletas en múltiples capas, en particular las tabletas en dos capas, contienen un diluyente en ambas capas. Cuando está presente, un diluyente en la capa que contiene al componente (a) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 40 por

ciento, de preferencia de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 35 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Cuando está presente, un relleno en la capa que contiene al componente (b) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, polivinil-pirrolidona (PVP), tal como, por ejemplo, PVP K 30 ó PVP90F, polietilenglicoles (PEG), por ejemplo, PEG4000, hidroxi-propil-metil-celulosa, hidroxi-propil-celulosa, ambas de preferencia de una viscosidad media a alta, por ejemplo los grados de viscosidad de 3 ó 6 cps, almidón previamente gelatinizado, y combinaciones de los mismos. Un aglutinante muy preferido es PVP K 30 o PVP90F. Cuando está presente, un aglutinante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento, tal como del 0.7 por ciento al 5 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

En las tabletas en múltiples capas, en particular en las tabletas en dos capas, cuando está presente, la capa que contiene al componente (a) de preferencia contiene al aglutinante en la fase interna. Cuando está presente, un aglutinante en la capa que contiene al componente (a) se puede emplear en una cantidad en el

intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento, tal como del 0.7 por ciento al 10 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Cuando está presente, un aglutinante en la capa que contiene al componente (b) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.2 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). De una manera preferible, se omite el aglutinante en la capa que contiene al componente (b).

Los lubricantes adecuados incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, silicato de aluminio o de calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco, y combinaciones de los mismos, de preferencia estearato de magnesio. Cuando está presente, un lubricante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 3 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

En las tabletas en múltiples capas, en particular en las tabletas en dos capas, cuando está presente, un lubricante en la capa que contiene al componente (a) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a

aproximadamente el 5 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 3 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Cuando está presente, un lubricante en la capa que contiene al componente (b) puede emplearse en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 3 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). De una manera preferible, se omite el lubricante en la capa que contiene al componente (a). De una manera preferible, la capa que contiene al componente (b) contiene al lubricante en la fase interna.

Los desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, carboxi-metil-celulosa de calcio (CMC-Ca), carboxi-metil-celulosa de sodio (CMC-Na), pirrolidin-pirrolidona reticulada (por ejemplo, CROSPVIDONE, POLYPLASDONE o KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sodio, y goma guar, más preferiblemente polivinil-pirrolidona reticulada (CROSPVIDONE), CMC reticulada (Ac-Di-Sol), almidón de carboxi-metilo-Na (PIRIMOJEL y EXPLOTAB). Un desintegrante muy preferido es polivinil-pirrolidona reticulada, de preferencia PVPPXL. Un desintegrante se emplea en una cantidad del 2 al 15 por ciento, tal como del 2 al 12 por ciento, tal como de cuando menos el 4, el 7, o el 10 por ciento en peso de la tableta, siendo este porcentaje en peso definido antes de

cualquier recubrimiento de película opcional. En particular, el desintegrante es crospovidona.

En las tabletas en múltiples capas, en particular en las tabletas en dos capas, cuando está presente, un desintegrante en la
5 capa que contiene al componente (a) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de
10 película opcional). Cuando está presente, un desintegrante en la capa que contiene al componente (b) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 10 por
15 ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). De una manera preferible, ambas capas contienen un desintegrante.

Los derrapantes adecuados incluyen, sin limitación, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), tri-silicato de
20 magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un derrapante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.05 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 1 por
25 ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de

película opcional).

En las tabletas en múltiples capas, en particular en las tabletas en dos capas, cuando está presente, un derrapante en la capa que contiene al componente (a) se puede emplear en una
5 cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.05 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 1 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Cuando está presente, un desintegrante en la
10 capa que contiene al componente (b) se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.05 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 1 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). De
15 una manera preferible, se omite el derrapante en la capa que contiene al componente (b).

Las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija de la primera modalidad de la invención son combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija en tabletas de una sola capa o de múltiples capas,
20 tales como en dos capas, de una baja fragilidad. De una manera preferible, la fragilidad no es mayor del 0.8 por ciento. La fragilidad se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en este campo; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <1216> y EP 2.9.7 y JP.

25 Las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija de la

presente invención son combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija en tabletas de una sola capa o de múltiples capas, tales como de dos capas, de una dureza adecuada (por ejemplo, una dureza promedio en el intervalo de aproximadamente 250N a
5 aproximadamente 300N para las formas de dos capas. Esta dureza promedio se determina antes de la aplicación de cualquier recubrimiento de película sobre las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija. La dureza se puede medir de acuerdo con un proceso descrito en la Farmacopea Europea 4, 2.9.8 en la página 201. La
10 prueba emplea un aparato que consiste en dos quijadas opuestas, una de las cuales se mueve hacia la otra. Las superficies planas de las quijadas son perpendiculares a la dirección del movimiento. Las superficies de aplastamiento de las quijadas son planas y más grandes que la zona de contacto con la tableta. El aparato se
15 calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 Newton. La tableta se coloca entre las quijadas. Para cada medición, la tableta se orienta de la misma manera con respecto a la dirección de la fuerza aplicada. Las mediciones se llevan a cabo, por ejemplo, sobre 10 tabletas. Los resultados se expresan en términos de
20 valores mínimo y máximo promedio (en Newtons) de la fuerza necesaria para aplastar las tabletas.

Una modalidad preferida de esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija que están recubiertas con película. Los recubrimientos de película adecuados
25 son conocidos y están comercialmente disponibles, o se pueden

hacer de acuerdo con los métodos conocidos. Típicamente, el material de recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérica que comprende materiales tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, y colorante. Típicamente, se aplica un material de recubrimiento de película en una cantidad tal que proporcione un recubrimiento de película en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 6 por ciento en peso de la tableta recubierta de película.

10 Las formulaciones resultantes de acuerdo con la presente invención, muestran las siguientes ventajas:

- Se logran formulaciones bioequivalentes, o cercanas a llegar a la bioequivalencia;
- Se alcanza una carga de fármaco relativamente alta;
- 15 • Es posible la formulación de las combinaciones de dosis farmacéuticas orales fijas con suficiente dureza, resistencia a la fragilidad, y tiempo de desintegración;
- Se reduce al mínimo la tendencia a adherirse y el flujo pobre de la sustancia de fármaco;
- 20 • Se logra un proceso de elaboración robusto;
- Se logra la escala hacia arriba de la formulación y que el proceso dé como resultado un desempeño reproducible;
- Se logra estabilidad suficiente para lograr una vida de anaquel razonable; y
- 25 • Los productos de degradación de éster sulfónico o de

adición de Michael, detectados hasta el punto del tiempo de doce meses, están debajo de 150 partes por millón.

De la misma manera, la invención se refiere a un proceso para la preparación de combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija, como se describen anteriormente en la presente. Esta combinación farmacéutica de dosis oral fija se puede producir procesando los componentes como se define anteriormente en la presente, en las cantidades apropiadas, para formar combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija unitarias.

Las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija de la presente invención son útiles para reducir la presión sanguínea, ya sea la sistólica o la diastólica, o ambas. Las condiciones para las cuales es útil la presente invención incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva (tal como enfermedad de Alzheimer), y embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

De la misma manera, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea

estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, el cual comprende administrar a un animal, incluyendo a un paciente humano, que necesite dicho tratamiento, una combinación farmacéutica de dosis oral fija terapéuticamente efectiva de acuerdo con la presente invención.

De la misma manera, la presente invención se refiere al uso de una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la presente invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

De la misma manera, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio,

ateroesclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, embolia, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica, la cual comprende una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la presente invención.

Por último, la dosis exacta del agente activo y de la formulación particular que se vaya a administrar, depende de un número de factores, por ejemplo de la condición que se vaya a tratar, de la duración deseada del tratamiento, y del índice de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y el índice de liberación del mismo se pueden determinar con base en las técnicas conocidas *in vitro* o *in vivo*, determinando durante cuánto tiempo permanece una concentración particular del agente activo en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas a conocer en la presente están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los ejemplos de la presente deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no como una limitación del alcance de la

presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Formulaciones de tabletas en dos capas

Los componentes de la capa de Amlodipina se mezclaron, se granularon, y se comprimieron como se describe en la presente. La
5 capa de Alisquireno se rellenó en una prensa de tabletas excéntrica para todas las variantes de dos capas, y se comprimió con una fuerza de compresión de <2.5kN. La capa de Amlodipina se agregó encima de la capa de Alisquireno, y luego se comprimió el núcleo de la tableta entre 16 y 36 kN, para obtener un núcleo de tableta de
10 dos capas.

Ejemplo 1.1: Tableta de dos capas.

Granulación de Alisquireno en etanol.

	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
15	Granulado de Alisquireno en etanol		
	Hemi-fumarato de Alisquireno	331.50*	Sustancia activa
20	Celulosa microcristalina	180.50	Diluyente
	Crospovidona	28.40	Desintegrante
25	Povidona	24.00	Aglutinante

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Etanol con isopropanol al 5%**		Solvente de granulación
Total de gránulos de Alisquireno	564.40	
Capa 1: hemi- fumarato de Alisquireno		
Gránulos de Alisquireno en etanol	564.40*	Sustancia activa
Celulosa microcristalina	37.20	Diluyente
Crospovidona	68.00	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	3.60	Derrapante
Estearato de magnesio	6.80	Lubricante
Peso total de la capa 1	680.00	

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Capa 2: besilato de Amlodipina		
Besilato de Amlodipina	13.87***	Sustancia activa
Celulosa microcristalina	279.03	Diluyente
Glicolato de almidón de sodio	6.00	Desintegrante
Amarillo de óxido de hierro	0.20	Colorante
Estearato de magnesio	0.90	Lubricante
Peso total de la capa 2	300.00	
Peso total de la tableta de núcleo	980.00	
Recubrimiento de película (amarillo)		

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Blanco Opadry	20.28	Polímero de recubrimiento de película
Amarillo Opadry	5.72	Polímero de recubrimiento de película
Peso total de la tableta recubierta de película	1006.00	
*Corresponde a 300 miligramos de base.		
**Se remueve durante el procesamiento.		
***Corresponde a 10 miligramos de base.		

Dureza [N] (promedio)	310 N
Fragilidad 10St./6.5g 500U.[%]	0.0%
Tiempo de desintegración en minutos	24.87

Ejemplo 2: **Formulaciones de tabletas de una sola capa**
de granulación en etanol

Ejemplo 2.1

5	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
	Granulado de Alisquireno en etanol		
10	Hemi-fumarato de Alisquireno	331.50*	Sustancia activa
	Celulosa microcristalina	180.50	Diluyente
15	Crospovidona	28.40	Desintegrante
	Povidona	24.00	Aglutinante
	Etanol con isopropanol al 5%**		Solvente de granulación
20	Total de gránulos de Alisquireno	564.40	
	Granulado de Amlodipina		
25			

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Besilato de Amlodipina	13.87***	Sustancia activa
Celulosa microcristalina	286.23	Diluyente
Crospovidona	6.00	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.30	Lubricante
Total de gránulos de Amlodipina	306.40	
Excipientes de la fase externa		
Celulosa microcristalina	30.00	Diluyente
Crospovidona	68.00	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	3.60	Derrapante
Estearato de magnesio	14.60	Lubricante

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Peso total de la tableta de núcleo	987.00	
Recubrimiento de película (amarillo pálido)		
Blanco Opadry	25.13	Polímero de recubrimiento de película
Amarillo Opadry	0.83	Polímero de recubrimiento de película
Rojo Opadry	0.04	Polímero de recubrimiento de película
Peso total de la tableta recubierta de película	1013.00	
*Corresponde a 300 miligramos de base.		

5

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
** Se remueve durante el procesamiento.		
***Corresponde a 10 miligramos de base.		

10

Dureza [N] (promedio)	275 N
Fragilidad 10St./6.5g 500U.[%]	0.05%
Tiempo de desintegración en minutos	19.02

Ejemplo 2.2

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Granulado de Alisquireno en etanol		
Hemi-fumarato de Alisquireno	331.50*	Sustancia activa
Celulosa microcristalina	180.50	Diluyente

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Crospovidona	28.40	Desintegrante
Povidona	24.00	Aglutinante
Etanol con isopropanol al 5%**		Solvente de granulación
Total de gránulos de Alisquireno	564.40	
Granulado de Amlodipina		
Besilato de Amlodipina	13.87***	Sustancia activa
Celulosa microcristalina	286.23	Diluyente
Crospovidona	6.00	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.30	Lubricante
Total de gránulos de Amlodipina	306.40	

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Excipientes de la fase externa		
Celulosa microcristalina	30.00	Diluyente
Crospovidona	34.00	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	3.60	Derrapante
Estearato de magnesio	14.60	Lubricante
Peso total de la tableta de núcleo	953.00	
Recubrimiento de película (amarillo pálido)		
Blanco Opadry	25.13	Polímero de recubrimiento de película

5

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Amarillo Opadry	0.83	Polímero de recubrimiento de película
Rojos Opadry	0.04	Polímero de recubrimiento de película
Peso total de tableta recubierta de película	979.00	
*Corresponde a 300 miligramos de base.		
** Se remueve durante el procesamiento.		
***Corresponde a 10 miligramos de base.		

10

15

20

Dureza [N] (promedio)	275 N
Fragilidad 10St./6.5g 500U. [%]	0.05%
Tiempo de desintegración en minutos	24.22

25

Ejemplo 2.3

	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
5	Granulado de Alisquireno en etanol		
10	Hemi-fumarato de Alisquireno	331.50*	Sustancia activa
	Celulosa microcristalina	180.50	Diluyente
	Crospovidona	28.40	Desintegrante
15	Povidona	24.00	Aglutinante
	Etanol con isopropanol al 5%**		Solvente de granulación
20	Total de gránulos de Alisquireno	564.40	
	Granulado de Amlodipina		
25	Besilato de Amlodipina	13.87***	Sustancia activa

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Celulosa microcristalina	286.23	Diluyente
Crospovidona	6.00	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.30	Lubricante
Total de gránulos de Amlodipina	306.40	
Excipientes de la fase externa		
Celulosa microcristalina	30.00	Diluyente
Crospovidona	5.00	Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	3.60	Derrapante
Estearato de magnesio	14.60	Lubricante

5

10

15

20

25

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
Peso total de la tableta de núcleo	924.00	
Recubrimiento de película (amarillo pálido)		
Blanco Opadry	25.13	Polímero de recubrimiento de película
Amarillo Opadry	0.83	Polímero de recubrimiento de película
Rojo Opadry	0.04	Polímero de recubrimiento de película
Peso total de la película recubierta de película	950.00	
*Corresponde a 300 miligramos de base.		

5

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta	Función
** Se remueve durante el procesamiento.		
***Corresponde a 10 miligramos de base.		

10

Dureza [N] (promedio)	220 N
Fragilidad 10St./6.5g 500U.[%]	0.18%
Tiempo de desintegración en minutos	21.85

15

Ejemplo: PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Se confirmó la propiedad de disolución de las formulaciones de acuerdo con la presente invención como sigue.

20

El ensamble consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio u otro material inerte transparente; un motor, y una paleta formada de una hoja y una flecha como el elemento de agitación. El recipiente se sumerge parcialmente en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente, o se coloca en una camisa de calentamiento. El baño de agua o la camisa de calentamiento permite tener la temperatura dentro de los recipientes a 37°C ± 0.5°C durante la prueba, y mantener el fluido del baño en

25

un movimiento suave y constante. Ninguna parte del ensamble, incluyendo el medio ambiente en donde se coloca el ensamble, contribuye con un movimiento, agitación, o vibración significativos más allá que los debidos al elemento de agitación de rotación suave. El aparato que permite hacer la observación de la muestra y el elemento de agitación durante la prueba, tiene las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 milímetros a 210 milímetros, y su diámetro interno es de 98 milímetros a 106 milímetros. Sus lados tienen pestañas en la parte superior. Se puede utilizar una cubierta ajustada para retardar la evaporación.

La flecha se coloca de tal manera que su eje no esté a más de 2 milímetros en cualquier punto desde el eje vertical del recipiente, y que gire suavemente sin ondular significativamente. La línea central vertical del aspa pasa a través del eje de la flecha, de tal manera que la parte inferior del aspa está al ras con la parte inferior de la flecha. Se mantiene la distancia de 25 ± 2 milímetros entre el aspa y el fondo interno del recipiente durante la prueba. El aspa y la flecha rígidas metálicas o adecuadamente inertes comprenden una sola entidad. Se puede emplear un diseño separable en dos partes adecuado, en el entendido de que el ensamble permanezca firmemente acoplado durante la prueba. El aspa y la flecha de la paleta se pueden recubrir con un recubrimiento inerte adecuado. La unidad de dosificación se deja hundirse hasta el fondo del recipiente antes de iniciar la rotación del aspa. Se puede conectar una pequeña pieza floja de material no

reactivo, tal como no más de unas cuantas vueltas de alambre helicoidal, a las unidades de dosificación, que de otra manera flotarían. Se pueden utilizar otros dispositivos de hundimiento válidos.

- 5 Se colocan 500 mililitros del Medio de Disolución* en el recipiente del aparato, se ensambla el aparato, se equilibra el Medio de Disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, y se remueve el termómetro. Se coloca una forma de dosificación (por ejemplo, tableta o cápsula) sobre el aparato, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire
- 10 desde la superficie de la unidad de la forma de dosificación, e inmediatamente se opera el aparato a una velocidad de 100 ± 3 rotaciones por minuto. Dentro del intervalo de tiempo especificado (por ejemplo, 10, 20, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos), o en cada uno de los tiempos mencionados, se retira una muestra (>1 mililitro) a
- 15 partir de una zona a la mitad del camino entre la superficie del Medio de Disolución, y la parte superior del aspa giratoria, a no menos de 1 centímetro desde la pared del recipiente. [NOTA - las alícuotas extraídas para el análisis son reemplazadas con volúmenes iguales de Medios de Disolución frescos a 37°C , o,
- 20 cuando se pueda demostrar que no es necesario el reemplazo del medio, se corrige el cambio de volumen en el cálculo. El recipiente se mantiene cubierto por la duración de la prueba, y se verifica la temperatura de la mezcla bajo prueba en los tiempos adecuados]. La muestra se filtra a través de un filtro adecuado, por ejemplo un
- 25 filtro de PVDF de 0.45 micras (Millipore), y se detectan los primeros

mililitros (de 2 a 3 mililitros) del filtrado. El análisis se lleva a cabo mediante HPLC o detección ultravioleta. La prueba se repite cuando menos seis veces, con las unidades de las formas de dosificación adicionales.

- 5
- Medio de disolución para un pH de 2: Solución obtenida mediante la disolución de 0.85 mililitros de ácido clorhídrico en 1 litro de agua desionizada.

10

Los ejemplos de tabletas preparadas de acuerdo con la presente invención tuvieron todos ellos, las características de disolución requeridas, como se estipula en las reivindicaciones de la presente invención. Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

Ejemplo 1.1

15

Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 60 minutos
28	56	79	100	100

25

5

10

Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 60 minutos
97	98	99	100	100

Ejemplo 2.1

15

20

25

Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 60 minutos
52	93	101	102	102

5

10

Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 60 minutos
49	87	95	96	96

Ejemplo 2.2

15

20

25

Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 10 minutos
36	68	95	102	102

5

10

Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 60 minutos
33	61	86	93	93

Ejemplo 2.3

15

20

25

Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Alisquireno a un pH de 2 después de 60 minutos
29	59	85	101	101

5

10

Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 10 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 20 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 30 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 45 minutos	Perfil de disolución de Amlodipina a un pH de 2 después de 60 minutos
26	53	77	93	93

Ejemplo: PRUEBA DE BIOEQUIVALENCIA

15

20

25

Se comparó la biodisponibilidad de las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija de la presente invención con aquella de las combinaciones de dosis libre correspondientes. Las formas de dosificación de prueba (combinación de dosis fija) y de referencia (combinación de dosis libre) se administraron oralmente a los sujetos, y se recolectaron muestras de plasma durante un período de tiempo de 48 horas. Las muestras de plasma se analizaron para determinar la concentración de Amlodipina y de Alisquireno. Se llevó a cabo la comparación estadística sobre la máxima concentración en plasma (Cmax) alcanzada con la prueba y la referencia, y sobre el área debajo de la curva (AUC) de concentración en plasma contra el tiempo.

Se comparó una combinación de dosis fija de Alisquireno y Amlodipina (300/10 miligramos) hecha de acuerdo con la presente invención, con una combinación de dosis libre de tabletas de 10 miligramos de Amlodipina y 300 miligramos de Alisquireno en un estudio cruzado de etiqueta abierta, de selección aleatoria, de una sola dosis, de tres períodos, en voluntarios humanos sanos. La biodisponibilidad de las tabletas de combinación de dosis fija de Amlodipina y Alisquireno se comparó con la combinación de dosis libre, y el intervalo de confianza del 90 por ciento para las proporciones AUC y Cmax estuvo dentro del intervalo de 0.80 a 1.25 para Alisquireno y Amlodipina, respectivamente.

15

20

25

Tipo de estudio de BE	Proporción media de AUC de Alisquireno (AUCinf)	% CI (90%) AUC	Proporción media de Cmax de Alisquireno	% CI (90%) Cmax	Proporción media de AUC de Amlodipina (AUCinf)	% CI (90%) AUC	Proporción media de Cmax de Amlodipina	% CI (90%) Cmax
Ejemplo 1.1 n = 51 sujetos	0.90	0.82– 0.98	0.90	0.77 – 1.06	1.02	0.99– 1.06	1.08	1.04– 1.11
Ejemplo 2.1 n= 51 sujetos	0.96	0.87– 1.05	0.96	0.82 – 1.13	1.01	0.97– 1.05	1.03	1.00– 1.07

Tipo de estudio de BE	Proporción media de AUC de Alisquireno (AUCinf)	% CI (90%) AUC	Proporción media de Cmax de Alisquireno	% CI (90%) Cmax	Proporción media de AUC de Amlo-dipina (AUCinf)	% CI (90%) AUC	Proporción media de Cmax de Am-lodipina	% CI (90%) Cmax
Ejem-plo 2.2 n= 51 sujetos	0.93	0.85– 1.02	0.88	0.75– 1.04	0.99	0.96– 1.03	0.99	0.96– 1.03
Ejem-plo 2.3 n= 51 sujetos	0.93	0.85– 1.02	0.87	0.74– 1.02	1.01	0.98– 1.05	1.03	0.99– 1.06

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

5 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia la sal de hemi-fumarato del mismo,

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de
10 preferencia la sal de besilato de la misma,

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

2. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija es una forma de
20 dosificación sólida.

3. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de una tableta de una sola capa.

4. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de
25 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

el componente (a) está físicamente separado del componente (b).

5. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de una tableta de dos capas, la cual comprende una capa que comprende al componente (a), y una capa que comprende al
5 componente (b).

6. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante en una cantidad del 2 al 15 por ciento en peso de la tableta, definiéndose este porcentaje en peso antes
10 de cualquier recubrimiento de película opcional.

7. 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
15 obtener mediante granulación húmeda.

8. 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.

20 9. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 300 miligramos, en particular de 300 miligramos, de la base libre por forma de dosificación unitaria.

25 10. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo de 1 a 20 miligramos, en particular de 10 miligramos, por forma de dosificación unitaria.

5 11. El uso de la combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal,
10 enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica; en particular hipertensión.

12. Un método para la preparación de una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1, 2, y 4 a 10, comprendiendo este método los pasos de: (1) granular el componente (a) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación, para formar un granulado de Alisquireno; (2) granular el componente (b) con cuando menos un
20 aditivo farmacéuticamente aceptable, para formar un granulado de Amlodipina; (3) opcionalmente secar los granulados respectivos resultantes; (4) tamizar los granulados respectivos; (5) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con excipientes de fase externa; y (6) comprimir los granulados de Amlodipina y los
25 granulados de Alisquireno juntos para formar una tableta de dos

capas.

13. Un método para la preparación de una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 10, comprendiendo este método los
- 5 pasos de: (1) granular el componente (a) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación, para formar un granulado de Alisquireno; (2) granular el componente (b) con cuando menos un
- 10 aditivo farmacéuticamente aceptable, para formar un granulado de Amlodipina; (3) opcionalmente secar los granulados respectivos resultantes; (4) tamizar los granulados respectivos; (5) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con excipientes de fase externa; (6) mezclar los granulados respectivos; (7) tamizar el material del paso (6); (8) opcionalmente mezclar el material
- 15 tamizado obtenido de (7) junto con los aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales; (9) comprimir la mezcla del (8) para formar una tableta de una sola capa, y (10) opcionalmente recubrir con película la tableta de una sola capa obtenida.

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

- 5 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

 en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60 por ciento o menos después de 10 minutos, y del 98 por ciento o menos después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 50 por ciento o más después de 20 minutos, y del 70 por ciento o más después de 30 minutos, a un pH de 2, siendo esta
10 combinación farmacéutica de dosis oral fija, bioequivalente o cercana a alcanzar la bioequivalencia, a una combinación de dosis libre de Alisquireno y Amlodipina.
15

* * * * *

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

5 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia la sal de hemi-fumarato del mismo,

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de
10 preferencia la sal de besilato de la misma,

en donde el Alisquireno está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable,

en donde la Amlodipina está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, y

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

2. Una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de
25 preferencia la sal de hemi-fumarato del mismo,

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de preferencia la sal de besilato de la misma,

en donde:

5 - (1) el Alisquireno está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación;

10 - (2) la Amlodipina está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable;

 - (3) los granulados de Alisquireno y los granulados de Amlodipina respectivos opcionalmente se secan;

15 - (4) los granulados de Alisquireno y los granulados de Amlodipina respectivos se tamizan;

 - (5) opcionalmente los granulados respectivos se mezclan con los excipientes de la fase externa; y

20 - (6) los granulados de Amlodipina and los granulados de Alisquireno se comprimen juntos, opcionalmente con los excipientes de la fase externa, para formar una tableta de dos capas.

3. Una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

25 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de

Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia la sal de hemi-fumarato del mismo,

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de preferencia la sal de besilato de la misma,

en donde:

- (1) el Alisquireno está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación;

- (2) la Amlodipina está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable;

- (3) los granulados de Alisquireno y los granulados de Amlodipina respectivos resultantes opcionalmente se secan;

- (4) los granulados de Alisquireno y los granulados de Amlodipina respectivos se tamizan;

- (5) los granulados de Alisquireno y los granulados de Amlodipina respectivos se mezclan con los excipientes de la fase externa; y

- (6) los granulados de Alisquireno y los granulados de Amlodipina respectivos se mezclan;

- (7) el material del paso (6) se tamiza;

- (8) el material tamizado obtenido del (7)

opcionalmente se mezcla junto con los aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales;

- (9) la mezcla del (8) se comprime para formar una tableta de una sola capa; y

5 - (10) la tableta de una sola capa obtenida, opcionalmente se recubre con película.

4. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución
10 *in vitro* del componente (a) del 60 por ciento o menos después de 10 minutos, y del 98 por ciento o menos después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 50 por ciento o más después de 20 minutos, y del 70 por ciento o más después de 30 minutos, a un pH de 2.

15 5. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija es una forma de dosificación sólida.

6. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, en la
20 forma de una tableta de una sola capa.

7. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está físicamente separado del componente (b).

25 8. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 ó 7, en la forma de una tableta de dos capas, la cual comprende una capa que comprende al componente (a), y una capa que comprende al componente (b).

5 9. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

 - el Alisquireno está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, el cual
10 es un desintegrante;

 - la Amlodipina está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, el cual es un desintegrante.

 10. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en
15 donde:

 - el Alisquireno está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, el cual es un desintegrante;

20 - la Amlodipina está en la forma de granulados con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, el cual es un desintegrante; y

 - hay una fase externa que comprende un desintegrante como el aditivo farmacéuticamente aceptable.

25 11. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

- el Alisquireno está en la forma de granulados que comprenden un desintegrante, un diluyente, y un aglutinante, como los aditivos farmacéuticamente aceptables;

- la Amlodipina está en la forma de granulados que comprenden un desintegrante y un diluyente, como los aditivos farmacéuticamente aceptables.

12. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

- el Alisquireno está en la forma de granulados que comprenden un desintegrante, un diluyente, y un aglutinante, como los aditivos farmacéuticamente aceptables;

- la Amlodipina está en la forma de granulados que comprenden un desintegrante y un diluyente, como los aditivos farmacéuticamente aceptables; y

- hay una fase externa que comprende un desintegrante, un diluyente, y opcionalmente un derrapante, como los aditivos farmacéuticamente aceptables.

13. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

- en los granulados de Alisquireno, el aglutinante está presente en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al

20 por ciento, de preferencia del 0.5 por ciento al 15 por ciento, tal como del 0.7 al 5 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional); el diluyente está presente en una cantidad en el intervalo del 1 por ciento al 40 por ciento, de preferencia del 10 por ciento al 35 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional); y el desintegrante está presente en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 20 por ciento;

- en los granulados de Amlodipina, el diluyente está presente en una cantidad en el intervalo del 1 por ciento al 95 por ciento en peso de la tableta (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

14. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante en una cantidad del 2 al 15 por ciento en peso de la tableta, definiéndose este porcentaje en peso antes de cualquier recubrimiento de película opcional.

15. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante en una cantidad del 2 al 15 por ciento en peso de la tableta, un aglutinante en una cantidad del 0.5 al 15 por ciento en peso de la tableta, y un diluyente en una cantidad del 1 al 60 por ciento en peso de la tableta, definiéndose este porcentaje en peso antes de cualquier recubrimiento de película opcional.

16. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 8, 9 a 15, en donde hay un desintegrante en la capa que contiene el componente (a), en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento, siendo este porcentaje en peso definido antes de cualquier recubrimiento de película opcional.

17. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la reivindicación 16, en donde hay un desintegrante en la capa que contiene el componente (b), en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, siendo este porcentaje en peso definido antes de cualquier recubrimiento de película opcional.

18. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante en los granulados de alisquireno, y un desintegrante en los granulados de amlodipina.

19. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante en los granulados de alisquireno, un desintegrante en los granulados de amlodipina, y un desintegrante en la fase externa.

20. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de

acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante que se selecciona a partir de cualquiera de carboxi-metil-celulosa de calcio (CMC-Ca), carboxi-metil-celulosa de sodio (CMC-Na), PVP reticulada, ácido algínico, alginato de sodio, y goma guar, más preferiblemente PVP reticulada (CROSPOVIDONA), CMC reticulada (Ac-Di-Sol), y almidón de carboxi-metilo de sodio (PRIMOJEL y EXPLOTAB).

21. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende un desintegrante que es crospovidona.

22. 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.

23. 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.

24. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 300 miligramos, en particular de 300 miligramos, de la base libre por forma de dosificación unitaria.

25. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo de 1 a 20 miligramos, en particular de 10 miligramos, por forma de dosificación unitaria.

26. El uso de la combinación farmacéutica de dosis oral
5 fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo,
10 disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, en particular hipertensión.

27. Un método para la preparación de una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 9 a 25, comprendiendo este método los
15 pasos de: (1) granular el componente (a) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación, para formar un granulado de Alisquireno; (2) granular el componente (b) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, para formar un granulado de
20 Amlodipina; (3) opcionalmente secar los granulados respectivos resultantes; (4) tamizar los granulados respectivos; (5) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; y (6) comprimir los granulados de Amlodipina y los granulados de Alisquireno juntos para formar una
25 tableta de dos capas.

28. Un método para la preparación de una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 9 a 25, comprendiendo este método los pasos de: (1) granular el componente (a) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la presencia de un líquido de granulación, para formar un granulado de Alisquireno; (2) granular el componente (b) con cuando menos un aditivo farmacéuticamente aceptable, para formar un granulado de Amlodipina; (3) opcionalmente secar los granulados respectivos resultantes; (4) tamizar los granulados respectivos; (5) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; (6) mezclar los granulados respectivos; (7) tamizar el material del paso (6); (8) opcionalmente mezclar el material tamizado obtenido del (7) junto con los aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales; (9) comprimir la mezcla del (8) para formar una tableta de una sola capa, y (10) opcionalmente recubrir con película la tableta de una sola capa obtenida.

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

- 5 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Amlodipina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

 en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60 por ciento o menos después de 10 minutos, y del 98 por ciento o menos después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 50 por ciento o más después de 20 minutos, y del 70 por ciento o más después de 30 minutos, a un pH de 2, siendo esta
10 combinación farmacéutica de dosis oral fija, bioequivalente o
15 cercana a alcanzar la bioequivalencia, a una combinación de dosis libre de Alisquireno y Amlodipina.

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY

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 PAT052866-WO-PCT		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2009/057750		International filing date (day/month/year) 22.09.2009		Priority date (day/month/year) 22.09.2009
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/20				
Applicant Novartis AG				
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>11</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>6</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 2010-11-30		Date of completion of this report 13.01.2011		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80293 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Luangkhot, Nathalie Telephone No. +49 89 2399-7357		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2009/057750

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

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 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.
 - ☐ 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/US2009/057750

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>12, 13</u>
	No: Claims	<u>1-11</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

1) The documents cited in the International Search Report (ISR) were numbered respectively from D1-D8; this numbering results from the citation order in the ISR and will be used for the procedure. Unless otherwise specified, the cited passages of each document in the ISR will be considered.

- D1 VAIDYANATHAN S ET AL: "Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers."INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE NOV 2006 LNKD- PUBMED:17073832, vol. 60, no. 11, November 2006 (2006-11) , pages 1343-1356, XP002594084ISSN: 1368-5031
- D2 WO 2008/061622 A1 (NOVARTIS AG [CH]; STOWASSER FRANK [DE]; MONNIER STEPHANIE [FR]) 29 May 2008 (2008-05-29)
- D3 US 2006/018960 A1 (RIGASSI-DIETRICH PETRA G [CH] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26)
- D4 WO 2006/059217 A1 (RANBAXY LAB LTD [IN]; SINGH ROMI BARAT [IN]; SINGH NIDHI [IN]; BHIWGAD) 8 June 2006 (2006-06-08)
- D5 WO 03/032954 A1 (REDDYS LAB LTD DR [IN]; CORD JANET I [US]; CHAKOLE DINESH DAYARAMJI [I]) 24 April 2003 (2003-04-24)
- D6 WO 2007/022113 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; JOSHI YATINDRA [US]; WAGN) 22 February 2007 (2007-02-22)
- D7 WO 2008/002905 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CAO YU [US]; JOSHI YATIND) 3 January 2008 (2008-01-03)
- D8 "An Assessment of Long Term Safety of the Combination of Aliskiren / Amlodipine in Patients With High Blood Pressure"http://clinicaltrials.gov 8 December 2006 (2006-12-08) , XP002594286Retrieved from the Internet:URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00402103/2006_12_08 [retrieved on 2010-07-29]

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

International application No.

PCT/US2009/057750

2) Amendments filed with the letter of 13.12.2010

The amended claims 1-28 filed with the letter of 13.12.2010 add subject-matter which goes beyond the content of the original application as filed.

Amended claim 1 is now directed to oral fixed dose combination (this includes tablets, capsules,...) comprising [...] Aliskiren in the form of granulates and amlodipine in the form of granulates. There is no valid basis in the application for the combination of the feature "oral fixed dose" in general, i.e. being a capsule (for example), **and** the features "Aliskiren in the form of granulates" and "amlodipine in the form of granulates". The Examples, manufacturing process, claims 12 and 13 as originally filed are not considered as valid basis for this amendment because they are directed to the manufacture of **tablets**, not an oral fixed dose combination which can be a capsule comprising granulates of Aliskiren and granulates of Amlodipine. Original claim 4 is not a valid basis because it fails to say that components (a) and (b) are in form of granulates. Original claims 7 and 8 are not valid support because the omission of "component (a) is in form of granulate obtainable by wet granulation" and "of component (b) is on form of a granulate obtainable by roller compaction" adds subject-matter which goes beyond the content of the application as filed. Even if amended claim 1 includes original claims 7 and 8 it is questionable whether the subject-matter thereof would be novel and inventive.

The deletion of the in vitro dissolution profile in amended claims 2 and 3 adds unallowable subject-matter.

Amended claim 9 adds unallowable subject-matter for the same reason as presented herein for amended claim 1. Original claim 6, and the specifications on pages 12,14,15-18 are not a valid support for this amendment because they are directed to tablets (yet an oral fixed dose combination encompasses capsules), and further the amount of disintegrant is missing.

The same objections apply to amended claims 10-12, 20,21.

The applicant has not shown the support for amended claim 13.

Pages 12,14,15-18 are not valid support for amended claims 15-19 because it seems to be a mere undisclosed combination of different features.

Since they contravene Art.34(2)(b) PCT, they will not be examined with regard to patentability, and this International Preliminary Report on Patentability will be based on the set of claims as originally filed, i.e. **claims 1-13 as originally filed**.

Re Item V

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

3) Interpretation of claims

3a) Result to be achieved

The wording in claim 1 "wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution [...]" does not delimit the scope of the protection to be sought and is rather to be construed as an attempt to define the invention by a **result to be achieved**, in particular it only amounts to claiming the underlying technical problem.

Such definitions are **not allowable** (Art.6 PCT) because it appears possible to define the subject-matter in more concrete terms, viz. in terms of how the effect is to be achieved by incorporating for example the type and amount of excipients used,...

Hence applicant's attention is drawn with the fact such the said wording in claim 1 is **not recognized as a technical feature** that can confer novelty to the application, **but as a result to be achieved and therefore will be ignored when assessing novelty**.

Yet this wording should not be deleted from independent claims because a deletion thereof would add subject-matter which extends beyond the application as filed (Art.34(2)(b) PCT).

3b) The dissolution profiles of components a/ and b/ in claim 1 are defined as follows:
... the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% **or less** after 10 minutes and 98% **or less** after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % **or more** after 20 minutes, and 70% **or more** after 30 minutes at pH 2 (emphasis added).

The terms "or less" and "or more" permit an **extremely high number of unspecific dissolution profiles**, so that even if the dissolution profiles of components a/ and b/ were admitted as technical features sufficiently clearly defined, these should not be used as distinguishing feature for conferring novelty or inventive step, because these terms are not commensurate with the invention (Art.6 PCT): The range of possible dissolution profiles is so broad and so unspecific.

3c) Essential features missing

Claims 1-13 do not set out how the goal (to obtain dissolution profiles as described in claim 1) is achieved- they appear not to contain all the technical features essential to the invention (Art.6 PCT taken in combination with Rule 6.3(b) PCT).

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

International application No.

PCT/US2009/057750

The applicant should restrict to specific compositions.

4) Novelty and inventive step according to Art. 33(2) and 33(3) PCT

4a) Combination therapies of a) oral aliskiren and b/ oral amlodipine have been described in D1 (see abstract), D2 (see p.19 L.3,8 and p.20 L.21) and D8. D2 describes fixed combination (see p.22 L.12 or p.23 L.11-12), which can be in form of a matrix tablet, or multilayer tablet (see p.30 L.5-6). D8 describes fixed dose combination of aliskiren and amlodipine (300/5 mg and 300/10 mg).

Taken into consideration the interpretation of the claims (see herein §3) the present authority is of the opinion that the subject-matter of claims 1,2,4,5-11 is not novel in view of D2 and D8.

Further the subject-matter of claims 3 and 5, directed to a fixed dose combination in form of a monolayer and bilayer tablet, is not novel in view of D2.

4b) Dependent claims 2-13 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step, see documents D2-D3 and the corresponding passages cited in the search report.

4c) Should the applicant renders the subject-matter of the present application novel by pointing out the importance a technical feature that is not described explicitly in prior art or by introducing into the claims the use of a **specific ingredient or a specific amount** or whatever, inventive step may be recognized **only if he demonstrates that a surprising and/or synergistic effect** (with support of experimental data comparing the properties of present and prior art compositions) is attributed to the distinguishing technical feature that the skilled man in the art will not be able to deduct from the prior art.

In the absence of a **surprising effect** directly attributed to the distinguishing feature or **evidence of a particular prejudice**, inventive step cannot be acknowledged because the introduced/distinguishing technical feature will be considered as an **obvious alternative** that the skilled man in the art will perform by **routine**.

4d) Even if novelty was established for the subject-matter of claim 3 or claim 13, directed to a monolayer tablet and method of making it, it does not involve an inventive step for the following reasons:

D1, which can be taken as the closest prior art, teaches that aliskiren in combination with amlodipine shows no clinically relevant pharmacokinetic interactions (see abstract, conclusion, Figures 1a-3a, p.1348 col.1 §1), and concludes that aliskiren can be combined with other classes of antihypertensive agents without the need for dosage modification.

The difference consists in that the administration form of aliskiren and amlodipine is a free dose combination, whereas in the present application it is a fixed dose combination in form of a monolayer tablet. An effect of both forms is similar dissolution profiles as described in present claim 1.

Further effects could be the reaching or the close reaching of bioequivalence to the commercially listed medicaments such as Rasilez (for aliskiren) and Norvasc (for amlodipine), a similar robust galenical formulation leading to a valuable tablet having sufficient hardness, good stability, etc..

The objective problem to be solved may be seen in the provision of a fixed dose combination in form of a monolayer tablet (see present claims 3, 13), having dissolution profiles similar to those in the prior art, that is to say as described in present claim 1.

it is **doubtful** that **any** monolayer tablet or **any** method for making a monolayer tablet would solve the problem, that is to say provide dissolution profiles as required in claim 1. Thus the problem is not solved over the whole range and an inventive step cannot be acknowledged. See also the objections herein in §3b (too broad, not commensurate) and §3c (essential features missing).

The same reasoning could be done departing from D2 or D8, each taken alone as the closest prior art document.

Thus the subject-matter of claims 3 or 13 does not involve an inventive step in view of D1, D2 or D8 taken alone.

The applicant should restrict to the specific monolayer tablet formulations as described in the examples.

4e) The same reasoning is applied to claims 5 and 12:

Even if novelty was established for the subject-matter of claim 5 or claim 12, directed to a bilayer tablet and method of making it, it does not involve an inventive step for the following reasons:

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

International application No.

PCT/US2009/057750

D1, which can be taken as the closest prior art, teaches that aliskiren in combination with amlodipine shows no clinically relevant pharmacokinetic interactions (see abstract, conclusion, Figures 1a-3a, p.13-48 col.1 §1), and concludes that aliskiren can be combined with other classes of antihypertensive agents without the need for dosage modification.

The difference consists in that the administration form of aliskiren and amlodipine is a free dose combination, whereas in the present application it is a fixed dose combination in form of a bilayer tablet. An effect of both forms is similar dissolution profiles as described in present claim 1.

Further effects could be the reaching or the close reaching of bioequivalence to the commercially listed medicaments such as Rasilez (for aliskiren) and Norvasc (for amlodipine), a similar robust galenical formulation leading to a valuable tablet having sufficient hardness, good stability, etc..

The objective problem to be solved may be seen in the provision of a fixed dose combination in form of a bilayer tablet (see present claims 5,12), having dissolution profiles similar to those in the prior art as described in present claim 1.

The objective problem to be solved may be seen in the provision of a fixed dose combination in form of a bilayer tablet (see present claims 5, 12), having dissolution profiles similar to those in the prior art, that is to say as described in present claim 1.

it is **doubtful** that **any** bilayer tablet or **any** method for making a bilayer tablet would solve the problem, that is to say provide dissolution profiles as required in claim 1. Thus the problem is not solved over the whole range and an inventive step cannot be acknowledged. See also the objections herein in §3b (too broad, not commensurate) and §3c (essential features missing).

The same reasoning could be done departing from D2 or D8, each taken alone as the closest prior art document.

Thus the subject-matter of claims 5 or 12 does not involve an inventive step in view of D1, D2 or D8 taken alone.

4f) Even if the applicant restricts the independent claim to specific bilayer tablet formulations it would not involve an inventive step in view of D2 (Example 13) or D3 (Example 2)- disclosing aliskiren tablets- combined with D4 (e.g. Example 2, p.10 L. 28-30), D5 (e.g. Examples 10-11 etc.), D6 (e.g. Examples 1-7, §17) and D7 (e.g. Examples 1-8, §2-3) -disclosing mono- and bilayer amlodipine tablets): the skilled person willing to provide a bilayer tablet having similar dissolution profiles, bioavailability, stability, hardness,... (in order to **avoid** further heavy tests for the **FDA approval**) as those of aliskiren and amlodipine each formulated alone as described in

prior art documents D2-D3 and D4-D7, would take the tablet formulations of prior art documents of each drug, and assembly each part into a bilayer tablet. Thus an inventive step cannot be acknowledged in view of D2-D3 combined with D4-D7, or D5-D7 combined with D2-D3.

One can indeed reasonably expect that the dissolution profile of each drug formulated separately into each part of a **bilayer** tablet (as fixed dose combination) would be similar to the dissolution profile of each drug formulated into individual tablets (as free dose combination).

Due to the possible physico-chemical incompatibilities between drugs and admixtures thereof, the same conclusion can not be drawn for the dissolution profiles of a **monolayer** tablet containing two drugs, and two separate tablets containing one of the drugs as free dose combination. However the subject-matter of claim 3 should be restricted to a specific formulation for the reasons presented above.

It should be noted that even if D2 does not show in an explicit manner the dissolution profile of aliskiren, the amount and type of ingredients in the exemplified tablets (e.g. Example 13) are similar to those in D3 (e.g. Example 2). Thus it is inevitable and implicit, unless the applicant shows the contrary, that the dissolution profile of aliskiren in D2 is similar to the one in D3 (see Example 3, Tables 1-6), which is similar to the one in present claim 1.

The same conclusion could be drawn for D4, D6-D7 for which the dissolution profile of amlodipine should be similar to the tablet formulation of D5 (see Examples 10-11)

4g) Any information the applicant may wish to submit concerning the subject-matter of the invention, for example further details of its advantages or of the problem it solves, and for which there is no basis in the application as filed, should be confined to the letter of reply and not be incorporated into the application.

Re Item VII

Certain defects in the international application

5) Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, it seems that the relevant background art disclosed in the documents D1, D2, D6, D7 and D8 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

6) See severe clarity objections herein in §3.

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

International application No.

PCT/US2009/057750

7) The attention of the applicant is drawn to the fact that the application may not be amended in such a way that it contains subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.

In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, no matter whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66.8(a) PCT). Preferably these indications should be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

8) For the regional phase, the applicant is kindly requested to take account of the above objections, restrict to a reasonable generalization and give **convincing argumentations**.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical oral fixed dose combination comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the hemi-fumarate salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the besylate salt thereof,

wherein Aliskiren is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive,

wherein Amlodipine is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive; and

wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % or more after 20 minutes, and 70% or more after 30 minutes at pH 2.

2. A pharmaceutical oral fixed dose combination comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the hemi-fumarate salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the besylate salt thereof,

wherein;

- (1) Aliskiren is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid;
- (2) Amlodipine is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive;
- (3) the resulting respective Aliskiren granulates and Amlodipine granulate are optionally dried;
- (4) the respective Aliskiren granulates and Amlodipine granulates are sieved;
- (5) optionally the respective granulates are mixed with outer phase excipients; and
- (6) the Amlodipine granulates and the Aliskiren granulates are compressed together, optionally with the outer phase excipients, to form a bilayer tablet.

3. A pharmaceutical oral fixed dose combination comprising
- a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the hemi-fumarate salt thereof,
 - a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the besylate salt thereof,

wherein;

- (1) Aliskiren is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid;
 - (2) Amlodipine is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive;
 - (3) the resulting respective Aliskiren granulates and Amlodipine granulate are optionally dried;
 - (4) the respective Aliskiren granulates and Amlodipine granulates are sieved;
 - (5) the respective Aliskiren granulates and Amlodipine granulates are optionally mixed with outer phase excipients;
 - (6) the respective Aliskiren granulates and Amlodipine granulates are mixed,
 - (7) the material from step (6) is screened;
 - (8) the obtained sieved material from (7) is optionally blended together with further pharmaceutically acceptable additives;
 - (9) the blend from (8) is compressed to form a monolayer tablet, and
 - (10) the obtained monolayer tablet, is optionally film coated.
4. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the claims 2 or 3, wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % or more after 20 minutes, and 70% or more after 30 minutes at pH 2.
5. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination is a solid dosage form.
6. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of claims 1, 3, 4 or 5 in the form of a monolayer tablet.
7. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (a) is physically separated from component (b).

8. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of claims 1, 2, 4, 5 or 7, in the form of a bilayer tablet comprising a layer comprising component (a), and a layer comprising component (b).
9. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein;
 - Aliskiren is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive which is a disintegrant,
 - Amlodipine is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive which is a disintegrant.
10. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein;
 - Aliskiren is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive which is a disintegrant,
 - Amlodipine is in the form of granulates with at least one pharmaceutically acceptable additive which is a disintegrant, and
 - there is an outer phase comprising a disintegrant as pharmaceutically acceptable additive.
11. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein;
 - Aliskiren is in the form of granulates comprising a disintegrant, a diluent and a binder as pharmaceutically acceptable additives,
 - Amlodipine is in the form of granulates comprising a disintegrant, and a diluent as pharmaceutically acceptable additives.
12. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein;
 - Aliskiren is in the form of granulates comprising a disintegrant, a diluent and a binder as pharmaceutically acceptable additives,
 - Amlodipine is in the form of granulates is in the form of granulates comprising a disintegrant, and a diluent as pharmaceutically acceptable additives, and
 - there is an outer phase comprising a disintegrant, a diluent and optionally a gliant as pharmaceutically acceptable additives.
13. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein;
 - in the Aliskiren granulates the binder is present in an amount ranging from 0.1% to

- 20%, preferably from 0.5% to 15%, such as 0.7% to 5%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating), the diluent is present in an amount ranging from 1% to 40%, preferably from 10% to 35% by weight of the tablet (prior to any optional film coating), and the disintegrant is present in an amount ranging from 0.5 to 20%,
- in the Amlodipine granulates the diluent is present in an amount ranging from 1% to 95%, by weight of the tablet (prior to any optional film coating)
14. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant in an amount of 2 to 15 % by weight of the tablet, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating.
 15. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant in an amount of 2 to 15 % by weight of the tablet, a binder in an amount of 0.5 to 15 % by weight of the tablet, a diluent in an amount of 1 to 60 % by weight of the tablet, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating.
 16. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the claims 2, 4, 8, 9 to 15, wherein there is a disintegrant in the layer containing component (a) in an amount ranging from about 0.5% to about 20%, preferably from about 1% to about 15%, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating.
 17. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to claim 16, wherein there is a disintegrant in the layer containing component (b) in an amount ranging from about 1% to about 20%, preferably from about 2% to about 10%, said percentage of weight being defined prior to any optional film coating.
 18. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant in the aliskiren granulates and a disintegrant in the amlodipine granulates.
 19. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant in the aliskiren granulates, a disintegrant in the amlodipine granulates and a disintegrant in the outer phase.
 20. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant which selected from any of carboxymethylcellulose calcium (CMC-Ca), carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), crosslinked PVP, alginic acid, sodium alginate and guar gum, most preferably crosslinked PVP

(CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), and carboxymethylstarch-Na (PIRIMOJEL and EXPLOTAB).

21. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, comprising a disintegrant which is crospovidone.
22. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (a) is in the form of a granulate obtainable by wet granulation.
23. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (b) is in the form of a granulate obtainable by roller compaction.
24. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (a) is present in an amount ranging from 75 to 300 mg, in particular 300 mg, of the free base per unit dosage form.
25. The pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims, wherein component (b) is present in an amount ranging from 1 to 20 mg, in particular 10 mg, per unit dosage form.
26. Use of the pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure, in particular hypertension.
27. A method for the preparation of a pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of claims 1, 2 or 9 to 25, said method comprising the steps of (1) granulating component (a) with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b) with at least one pharmaceutically acceptable additive to form an Amlodipine granulate; (3) optionally drying resulting respective granulates; (4) sieving respective granulates; (5) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and (6) compressing the Amlodipine granulates and the Aliskiren granulates together to form a bilayer tablet.

28. A method for the preparation of a pharmaceutical oral fixed dose combination according to any of claims 1, 3 or 9 to 25, said method comprising the steps of (1) granulating component (a) with at least one pharmaceutically acceptable additive, optionally in the presence of a granulation liquid, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b) with at least one pharmaceutically acceptable additives to form an Amlodipine granulate; (3) optionally drying resulting respective granulates; (4) sieving respective granulates; (5) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; (6) mixing respective granulates; (7) screening the material from step (6); (8) optionally, blending the obtained sieved material from (7) together with further pharmaceutically acceptable additives; (9) compressing the blend from (8) to form a monolayer tablet and (10) optionally, film coating the obtained monolayer tablet.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 March 2010 (25.03.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/033954 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/057750
- (22) International Filing Date:
22 September 2009 (22.09.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/093,945 22 September 2008 (22.09.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): VALAZZA, Stephen [US/US]; 10 Porsche Drive, Matawan, New Jersey 07747 (US). WAGNER, Robert Frank [US/US]; 1 Cedarview Court, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). VIPPAGUNTA, Sudha [IN/US]; 194 Patriots Road, Morris Plains, New Jersey 07950 (US).
- (74) Agent: MAJKA, Joseph T.; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, Bldg. 101, East Hanover, New Jersey 07936 (US).
- (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, CP, 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, LI, LR, LS, LT, LU, LV, 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): AFIPO (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, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

21 October 2010

(54) Title: FIXED DOSE COMBINATION IN FORM OF A BILAYERED OR MUILAYERED TABLET OF ALISKIRIN AND AMLODIPINE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical oral fixed dose combination comprising a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, b) a therapeutically effective amount of Amlodipine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the pharmaceutical oral fixed dose combination shows an in vitro dissolution of component (a) of 60% or less after 10 minutes and 98% or less after 20 minutes, and a dissolution profile of component (b) of 50 % or more after 20 minutes, and 70% or more after 30 minutes at pH 2, said pharmaceutical oral fixed dose combination being bioequivalent, or close to reaching bioequivalence, to a free dose combination of Aliskiren and Amlodipine.

WO 2010/033954 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAIDYANATHAN S ET AL: "Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers." INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE NOV 2006 LNKD- PUBMED:17073832, vol. 60, no. 11, November 2006 (2006-11), pages 1343-1356, XP002594084 ISSN: 1368-5031	1-13
Y	* abstract page 1344, column 1, last paragraph - page 1344, column 2, paragraph 1 page 1355, column 1, paragraph 2; figures 1A,2A,3A; tables 1-4 page 1348, column 1, paragraph 1 ----- -/--	1-13
☒ 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 29 July 2010		Date of mailing of the international search report 01/09/2010
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 Luangkhot, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057750

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 2008/061622 A1 (NOVARTIS AG [CH]; STOWASSER FRANK [DE]; MONNIER STEPHANIE [FR]) 29 May 2008 (2008-05-29)	1-13
Y	the whole document page 3, paragraph 3-6 page 19, lines 3,8 page 20, lines 12-13,21 page 22, line 12 page 23, lines 9-13 page 30, line 6 page 32, lines 11-25 page 33, lines 9-19 examples 12-13; table 16	1-13
Y	US 2006/018960 A1 (RIGASSI-DIETRICH PETRA G [CH] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) the whole document paragraphs [0007] - [0012], [0082] - [0088]; examples 2,3; tables 1,2,6 claims 1-8,23,24	1-13
Y	WO 2006/059217 A1 (RANBAXY LAB LTD [IN]; SINGH ROMI BARAT [IN]; SINGH NIDHI [IN]; BHIWGAD) 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document page 2, lines 15-18 page 10, lines 26-30 page 4, lines 5-9 examples 2,3,4-6,7-8; table 1 claims 1,11,13	1-13
Y	WO 03/032954 A1 (REDDYS LAB LTD DR [IN]; CORD JANET I [US]; CHAKOLE DINESH DAYARAMJI [I]) 24 April 2003 (2003-04-24) the whole document page 1, lines 4-12 examples 1,3,4,5,7 pages 16,17; examples 10,11 claims 1,17,18	1-13
Y	WO 2007/022113 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; JOSHI YATINDRA [US]; WAGN) 22 February 2007 (2007-02-22) the whole document claims 1,3,8,13-21 examples 1-5 examples 6-7 paragraphs [0062] - [0065] paragraph [0017]	1-13
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/002905 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CAO YU [US]; JOSHI YATIND) 3 January 2008 (2008-01-03) the whole document claims 1-4,13-28 paragraphs [0002] - [0004] examples 1-5 examples 6-8	1-13
X	Anonymous: "An Assessment of Long Term Safety of the Combination of Aliskiren / Amlodipine in Patients With High Blood Pressure" Clinicaltrials.gov 8 December 2006 (2006-12-08), XP002594286 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0 0402103/2006_12_08 [retrieved on 2010-07-29]	1-13
Y	* Brief Summary *	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/057750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008061622 A1	29-05-2008	AR 063560 A1 AU 2007323465 A1 CA 2668828 A1 CL 31942007 A1 CN 101594857 A EC SP099385 A EP 2079463 A1 JP 2010508370 T KR 20090023918 A US 2010048716 A1 ZA 200902941 A	04-02-2009 29-05-2008 29-05-2008 13-06-2008 02-12-2009 31-07-2009 22-07-2009 18-03-2010 04-08-2009 25-02-2010 31-03-2010
US 2006018960 A1	26-01-2006	NONE	
WO 2006059217 A1	08-06-2006	NONE	
WO 03032954 A1	24-04-2003	NONE	
WO 2007022113 A2	22-02-2007	AR 055120 A1 AU 2006279670 A1 CA 2617367 A1 CN 101237859 A EC SP088188 A EP 1917002 A2 GT 200600371 A JP 2009504744 T KR 20080034159 A US 2008171086 A1 ZA 200800397 A	08-08-2007 22-02-2007 22-02-2007 06-08-2008 26-03-2008 07-05-2008 21-03-2007 05-02-2009 18-04-2008 17-07-2008 25-03-2009
WO 2008002905 A2	03-01-2008	AR 061627 A1 AU 2007265138 A1 CA 2654986 A1 CL 18702007 A1 CN 101478956 A EC SP088987 A EP 2037893 A2 JP 2009542709 T KR 20090021191 A US 2010003321 A1 ZA 200810053 A	10-09-2009 03-01-2008 03-01-2008 13-06-2008 08-07-2009 30-01-2009 25-03-2009 03-12-2009 27-02-2009 07-01-2010 25-11-2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027436

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 16:23:15

RECIBIDO DE : OLARTEPAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VL. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418332633	25/03/2011	6.026.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	VL. CREDITARIO	VL. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036957-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:57:47
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Eva: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 76

Sede Central: 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) 5270000 Fax: (571) 5370284 Línea: 010000-910135 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 16:23:16



No. 11-036957- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 16:57:47 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE/II Evt: 379 FASENACIONAL/II
Act: 411 PRESENTACION Folios: 76

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

☐

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 436/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

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 436/00)

☐

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 436/00)

☐

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

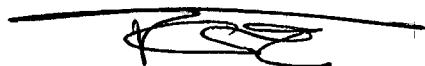
Doctor(a)
CLARTE GARCIA CARLOS PEYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 036957
	Solicitud internacional	PCT/US2009/057750
	Fecha inicio fase nacional	22/04/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	08207

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 12 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)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

2020
Bogotá D.C.,

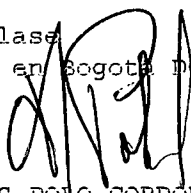
Doctor(a)
OLAPTE GARCIA CARLOS PEYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 36957
	Solicitud internacional	PCT/US2009/057750
	Fecha inicio fase nacional	22/04/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	14321
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

20 OCT. 2011

Cúmplase
Dado en Bogotá D.C.,



DORIS POLO CORDOBA
Director de Nuevas Creaciones (e)

jesanch1

Bogotá D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 11-36957- -2-0 FECHA: 2011-10-20 11:53:43
DEP: 2020 DIRECCION DE EVE: 379 FASENACIONALII
NUEVAS CREACIONES
TRA: 11 PATENTEIIII FOLIOS: 1
ACT: 330 COMUNICACIÓN

2020

Doctor
CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA
DIAGONAL 34 No. 5-28
BOGOTA D.C.--COLOMBIA

Asunto: Radicación: 11-36957- -2-0
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 330
 Folios: 1

Estimado(a) Doctor:

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, y que, mediante requerimiento con oficio N. 8207 fijado en lista el 20 de mayo de 2011, se solicitó el pago de las reivindicaciones adicionales, solicitud que no fue atendida, las reivindicaciones adicionales a las diez primeras no serán tenidas en cuenta para efectos posteriores de estudio.

Atentamente,

(ORIGINAL FIRMADO) *José Luis Salazar López*

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaboró: Jorge Enrique Sánchez
Revisó: José Luis Salazar
Aprobó: José Luis Salazar

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Radicación: 11-36957- -2-0 - 2011-10-20 11:53:43

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3,4,5,6 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel (57 1) 5880234
Conmutador: (57 1) 587 00 00 Fax: (57 1) 587 02 84
Call center: (571) 592 04 00 Línea gratuita nacional: 013000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Bogotá D.C. Colombia