



No. 11-180686- -00000-0000

Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIONES DE DOSIS FIJA FARMACEUTICAS SOLIDAS QUE
_____ COMPRENDEN IREESARTAN Y AMLODIPINA, SU PREPARACION Y SU
_____ APLICACION TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI

DOMICILIO _____ PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180686- -00000-0000

Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,
F-75013, Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Praveen KHULLAR**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India3. **Amol KULKARNI**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India5. **Yashwant PHADKE**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India7. **Mansing SHINGTE**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India2. **Vinay KOLHE**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India4. **Shirishbhai PATEL**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India6. **D SARAVANAN**
c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd.
GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A,
Verna,
Goa 403 722,
India

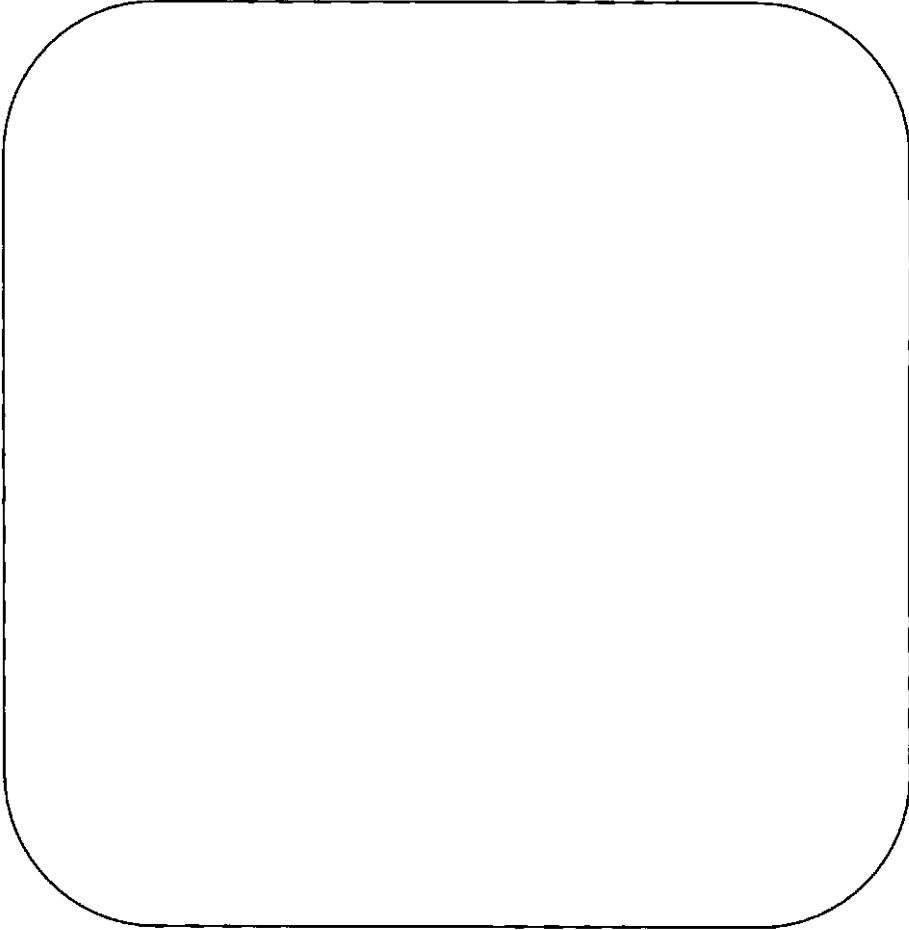
5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/007027Publicación Internacional No. WO 2011/001202 A1Fecha: 17 de septiembre de 2009Fecha: 06 de enero de 2011

6	Título (54) <u>COMPOSICIONES DE DOSIS FIJA FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN IRBESARTÁN Y AMLODIPINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 009/020</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>IN</u>	(32) Fecha <u>30 de junio de 2009</u>
			(31) Número de Solicitud <u>1341/DEL/2009</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>11-126458</u> Fecha: <u>28 de diciembre de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-126466</u> Fecha: <u>28 de diciembre de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-125019</u> Fecha: <u>23 de diciembre de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-125022</u> Fecha: <u>23 de diciembre de 2011</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00. ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$216.000.00. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poder, si fuere el caso de SANOFI . ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/001202 A1 ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1.  Publicación Internacional . WO 2011/001202 A1

Descripción:

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número 18

Figuras: Número 2

2.  **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3.  **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la anotación de la corrección del nombre de los inventores Shirishbay Patel y Yashwant Phadke.

4.  Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-
ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

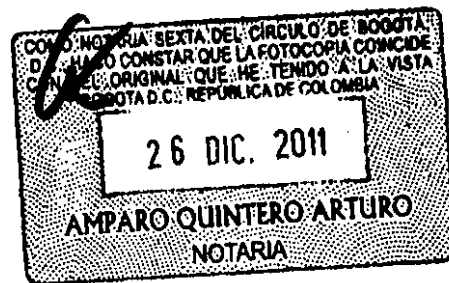
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

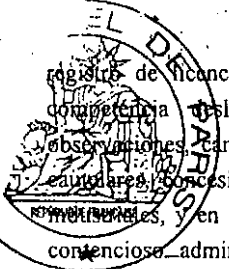
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence. by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary





registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

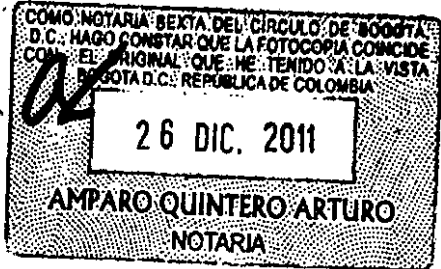
for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

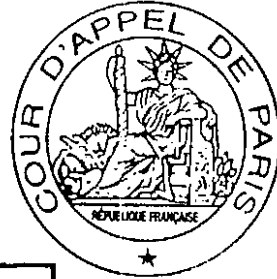
SANOFI
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur **Josiane MERLIER**.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le **24 JUIN 2011**

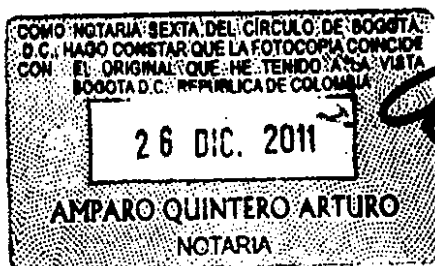
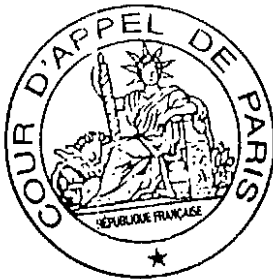
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris Martin

8. sous n° 45089

9. Sceau :

Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

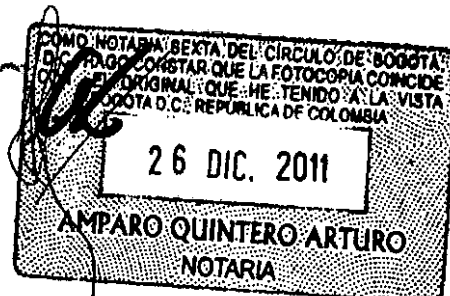
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

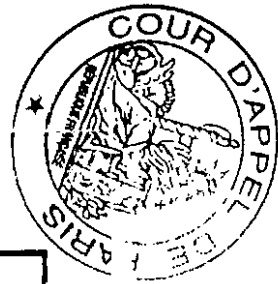
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 24 JUIN 2011

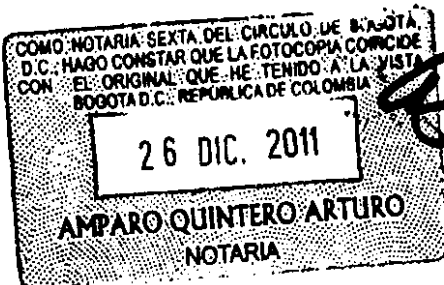
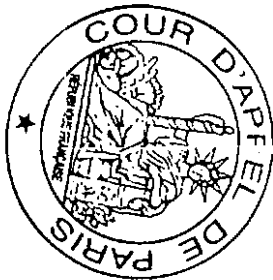
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

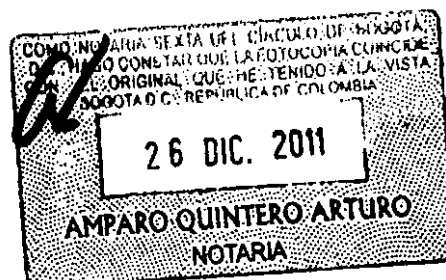
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFIDomiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de inversión, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
 Traductora e intérprete oficial
 Resolución 133 del 30/01/1992



109
admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)

Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaria**

CERTIFICADO

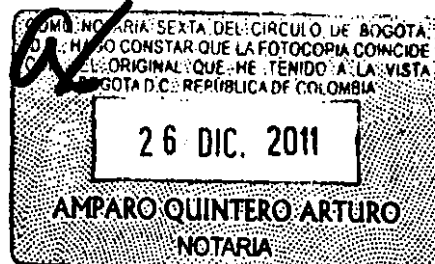
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de Paris (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, Paris 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

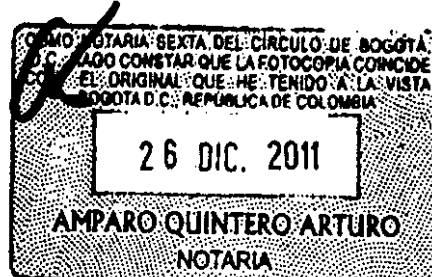
Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaria**

Jeannette Insighares Melo
Jeannette Insighares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



CERTIFICADO

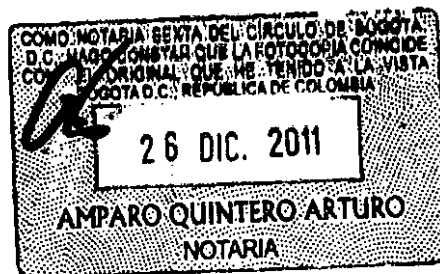
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

08259011
insigne
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
ASISTENCIAS INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
26 DIC. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/001202 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN). SHINGTE, Mansing [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN).

(21) International Application Number:

PCT/IB2009/007027

(74) Agent: DUGAST-ZRIHEN, Maryse; sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) International Filing Date:

17 September 2009 (17.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1341/DEL/2009 30 June 2009 (30.06.2009) IN

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KHULLAR, Praveen [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN). KOLHE, Vinay [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN). KULKARNI, Amol [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN). PATEL, Shirish [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN). PHADKE, Yeshwant [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722 (IN). SARAVANAN, D. [IN/IN]; c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121,

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

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

Published:

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

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL FIXED DOSE COMPOSITIONS COMPRISING IRBESARTAN AND AMLODIPINE, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION

(57) Abstract: The present invention is directed to solid stable pharmaceutical fixed dose compositions comprising irbesartan, amlodipine besilate and pharmaceutically acceptable excipients, to their preparation and to their therapeutic application.

WO 2011/001202 A1

**COMPOSICIONES DE DOSIS FIJA FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE
COMPRENDEN IRBESARTÁN Y AMLODIPINA, SU PREPARACIÓN Y SU
APLICACIÓN TERAPÉUTICA**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones de dosis fija farmacéuticas, estables, sólidas, que comprenden irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, a su preparación y a su aplicación terapéutica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La amlodipina es un bloqueante de los canales de calcio desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otros síntomas médicos como se describe en la patente de EE.UU. 4.572.909 y la patente de EE.UU. 4.879.303. Su nombre químico es 3-etil-5-metil-(+)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato.

15 La amlodipina se comercializa como la sal de monobencenosulfonato, besilato de amlodipina con el nombre comercial Norvasc® o Istin®. Está disponible como comprimidos orales en concentraciones de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. Los ingredientes inactivos en los comprimidos Norvasc® incluyen celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio.

20 El besilato de amlodipina es ligeramente soluble en agua y presenta una biodisponibilidad absoluta del 64-90%.

El irbesartán se describe en Bernhart et al., patente de EE.UU. N° 5.270.317, incorporada en la presente memoria como referencia.

25 El irbesartán, es un potente antagonista de los receptores de la angiotensina II de acción prolongada que es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca. Su nombre químico es 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[(2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-ona.

El irbesartán se comercializa con el nombre comercial Aprovel® o Karvea®.

30 El irbesartán es insoluble en agua. El irbesartán presenta un perfil parabólico de solubilidad con el pH en medio acuoso con una solubilidad mínima entre pH 2,0 y 6,0 y solubilidad máxima en HCl 0,1 N y tampón de fosfato de pH 7,5.

35 Con frecuencia se desea combinar múltiples ingredientes activos en una sola composición farmacéutica. La inclusión de múltiples ingredientes en una sola composición generalmente reduce los costes y proporciona la conveniencia del

consumo de una sola medicación más bien que múltiples medicaciones para el tratamiento de síntomas individuales.

Sin embargo, una combinación de ingredientes activos no está exenta de desventajas.

5 Algunas propiedades físicas de los fármacos y específicamente la estabilidad, presentan un reto en el desarrollo de formulaciones adecuadas para preparar un comprimido con niveles reducidos de impurezas totales con estabilidad a largo plazo.

El irbesartán es, por ejemplo, un material suelto, con densidades volumétrica y aparente relativamente bajas. También es un material pegajoso y abrasivo.

10 Estas propiedades hacen difícil formular una cantidad eficaz del fármaco en un comprimido pequeño con uniformidad de peso, dureza y otras propiedades deseables de los comprimidos. Además, el irbesartán presenta ciertas características de flujo indeseables, por ejemplo, es pegajoso y se puede adherir a superficies tales como las superficies de punzones y matrices para comprimidos, que causan problemas en la
15 formación de comprimidos, especialmente en una prensa para comprimidos de alta velocidad.

La solubilidad acuosa muy baja del irbesartán también presenta un reto, puesto que sólo se pueden añadir cantidades limitadas de excipientes para facilitar la humectación, disgregación y por último, la liberación rápida y completa de fármacos.

20 La adición de un segundo ingrediente activo tal como besilato de amlodipina, que es también un material suelto que presenta un flujo deficiente y baja solubilidad acuosa, puede contribuir además a problemas tales como preparación de comprimidos o uniformidad de las unidades posológicas.

Además, la estabilidad de una composición podía estar comprometida debido a
25 la incompatibilidad de un principio activo con un excipiente esencial o incluso entre un segundo principio activo mismo.

Con respecto a las formulaciones que contienen Besilato de amlodipina sólo, la patente internacional WO 2006/059217 describe que la amlodipina es altamente higroscópica y absorbe humedad, lo que conduce a la degradación. Una de las
30 principales rutas de degradación es mediante un proceso oxidativo catalítico, que depende del pH. Uno de los principales productos de degradación conocido en la técnica es el 3-etil-5-metil-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato y denominado Impureza D.

La patente internacional WO 2003/051364 describe comprimidos de Besilato de
35 amlodipina con estabilidad mejorada del ingrediente activo y reducidos en peso que

contienen celulosa microcristalina, un lubricante y un agente disgregante y el procedimiento para la preparación de dichos comprimidos.

La patente internacional WO 2008/062435 describe una forma farmacéutica sólida, estable, de besilato de amlodipina que comprende polioles y que presenta
5 niveles reducidos de impurezas totales sobre la estabilidad y especialmente impureza D.

Con respecto a las formulaciones que contienen Irbesartán, la patente europea EP747050 de Sanofi describe una composición farmacéutica en comprimidos que comprenden Irbesartán sólo o junto con un compuesto diurético tal como
10 Hidroclorotiazida (HCTZ) preparada por un procedimiento que comprende mezclar una composición extragranular con gránulos que comprenden o irbesartán sólo o los dos principios activos en presencia de lactosa y un antiadherente tal como dióxido de silicio. No se produce ningún problema de estabilidad.

La patente internacional WO 2005/070762 de Sepracor describe formulación oral
15 en cápsulas, que comprende la combinación de S-amlodipina e Irbesartán obtenida por simple mezcla de aproximadamente 25% en peso de los dos principios activos juntos en presencia de almidón de maíz y aproximadamente 65% en peso de lactosa. No se produce ningún problema de estabilidad.

Así, no hay forma farmacéutica sólida, estable, conocida, que comprenda la
20 combinación específica de Irbesartán y Besilato de amlodipina.

Además de la estabilidad, cuando se formula una combinación de dosis fija, sólida, el objetivo es proporcionar una forma farmacéutica de combinación conveniente para el paciente de ingredientes activos, que sea bioequivalente con la correspondiente combinación exenta de los mismos ingredientes activos.

25 Como se usa en la presente memoria, "combinación de dosis fija o FDC (por sus siglas en inglés)" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos presentados en una sola unidad posológica tal como un comprimido o forma farmacéutica oral.

Como se usa además en la presente memoria, "combinación exenta" se refiere a
30 una combinación de dos fármacos o ingredientes activos dosificados simultáneamente pero como dos unidades posológicas.

Como resultado de estas complejas propiedades biofarmacéuticas, el desarrollo de una forma farmacéutica de combinación fija de irbesartán y besilato de amlodipina que sea bioequivalente con una combinación exenta de los mismos está siendo un
35 reto.

De acuerdo con esto, sería deseable una formulación de dosificación sólida de combinación fija de Irbesartán y besilato de amlodipina que sea estable y bioequivalente con la correspondiente combinación exenta.

Otro reto al que se hace frente es la homogeneidad de la Amlodipina en una
5 mezcla lubricada ya que el contenido en Amlodipina en el peso total del comprimido debería ser muy bajo comparado con la alta cantidad de irbesartán.

El objeto de la presente invención es atenuar al menos parcialmente las desventajas ya mencionadas.

SUMARIO DE LA INVENCION

10 Este objeto se consigue con una composición de dosis fija, farmacéutica, oral, sólida, estable, que comprende irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el irbesartán está separado físicamente del besilato de amlodipina.

Esta forma farmacéutica sólida es particularmente ventajosa puesto que el
15 besilato de amlodipina no experimenta degradación y este producto de combinación muestra impurezas reducidas y controladas incluso menores que con respecto a productos de referencia individuales de la misma dosis cuando se someten a estudios de tensión y están en el paquete acabado.

Además, el perfil de disolución del irbesartán y el besilato de amlodipina no se ve
20 comprometido por comparación con el perfil de disolución de cada ingrediente activo sólo.

En una realización preferida, el irbesartán en forma de gránulos recubiertos se embebe en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina.

Preferiblemente, la composición sólida de la invención toma la forma de
25 comprimido monocapa, preferiblemente recubierto de película.

Preferiblemente, el comprimido está además envasado en material de envase adecuado tal como PVC, PVC / PVdC, PVC / PE / PVdC.

En una realización preferida de la composición según la invención, el irbesartán representa entre aproximadamente 20% y aproximadamente 70% en peso de la
30 composición total.

En una realización preferida de la composición según la invención, el besilato de amlodipina representa entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% en peso de la composición total.

En una realización preferida de la composición según la invención los
35 excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en

diluyente, disgregante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, dicha composición sólida está exenta de lactosa.

En una realización preferida de la composición según la invención la cantidad de Irbesartán está comprendida entre 150 mg y 300 mg del peso total del comprimido,
5 preferiblemente 300 mg o 150 mg.

En una realización preferida de la composición según la invención la cantidad de besilato de amlodipina está comprendida entre 5 mg y 10 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7 mg o 14 mg.

En una realización preferida de la composición según la invención la
10 composición sólida está en forma de comprimido en el que el peso total del comprimido está entre 400 mg y 600 mg, preferiblemente 500 mg.

En una realización preferida la composición tiene menos del 1,50% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina y menos de 0,50% (p/p) de impurezas totales para Irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

15 Según otro objeto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende irbesartán y besilato de amlodipina, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

- i. granular irbesartán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con disolución acuosa que contiene un aglutinante, para formar gránulos,
- 20ii. secar los gránulos;
- iii. mezclar por separado besilato de amlodipina con excipientes farmacéuticamente aceptables,
- iv. mezclar los gránulos de irbesartán de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipina de la etapa iii);
- 25v. lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después de una etapa de pre-lubricación y
- vi. comprimir la mezcla en comprimidos.

Preferiblemente, el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la etapa i y iii) del proceso está exento de lactosa.

30 En una realización preferida del proceso comprende además la etapa de recubrir el comprimido y envasar en material de envase adecuado tal como PVC, PVC / PVdC, PVC / PE / PVdC.

Preferiblemente, la etapa de pre-lubricación comprende el mezclamiento de la mezcla de la etapa (iv) durante 10 a 25 min, preferiblemente 20 min antes de realizar
35 la etapa de lubricación.

Según otro objeto, la invención se refiere al uso de Irbesartán y besilato de amlodipina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en el que dicho medicamento está en la composición de dosis fija, sólida, estable, como se describió anteriormente.

- 5 Preferiblemente, el uso referido a un tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos no controlados lo suficiente usando amlodipina como monoterapia de Bloqueantes de los Canales de Calcio (CCB, por sus siglas en inglés) o irbesartán como antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARB).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 La Fig. 1 muestra el perfil de disolución de Irbesartán en medio de rutina, es decir, HCl 0,1 N.

La Fig. 2 muestra el perfil de disolución de amlodipina en medio de rutina, es decir, HCl 0,1 N.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 15 **Composiciones preferidas de Irbesartán y Besilato de amlodipina.**

Los dos principios activos están presentes en una sola forma farmacéutica unitaria, tal como comprimidos o gránulos, en los que el irbesartán está físicamente separado del besilato de amlodipina.

- 20 Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención con besilato de amlodipina se seleccionan de diluyentes adecuados tales como celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y lubricantes adecuados tales como estearato de magnesio.

- 25 Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención con Irbesartán se seleccionan de diluyentes adecuados tales como Celulosa microcristalina, antiapelmazantes adecuados tales como dióxido de sílica, lubricantes adecuados tales como estearato de magnesio, aglutinantes adecuados tales como hipromelosa.

- 30 En la composición de la invención, la composición de porción de Amlodipina es similar a la composición de referencia de formulación de Amlodipina Norvasc® y la porción de Irbesartán es similar a la composición de referencia de Aprovel® excepto sin Lactosa monohidratada.

- 35 En una realización preferida, la composición está exenta de lactosa como diluyente. Por supuesto, la ausencia de este excipiente permite conseguir mejores resultados en términos de estabilidad global de besilato de amlodipina y reducir específicamente la cantidad de impureza D.

En una forma preferida del comprimido, el irbesartán está presente en la forma de gránulos recubiertos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina junto con excipientes. El irbesartán está granulado con un aglutinante tal como HPMC para facilitar la granulación y se añade amlodipina en la porción extragranular antes de la etapa de compresión.

En otra forma preferida, el irbesartán y la amlodipina están granulados por separado usando el respectivo aglutinante adecuado antes de mezclar con lubricantes y más compresión.

Así, la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa, preferiblemente recubierto de película.

En otra forma preferida, los gránulos de irbesartán y los gránulos de amlodipina junto con excipientes están separados por una capa inerte. Así, la composición sólida toma la forma de un comprimido tricapa, preferiblemente recubierto de película. En esa realización, la capa inerte comprende preferiblemente diluyentes adecuados.

La forma preferida es una forma monocapa en la que se pone una barrera física alrededor del ingrediente activo irbesartán. La barrera física sirve para reducir o eliminar el contacto físico entre irbesartán como el ingrediente activo protegido y el besilato de amlodipina, los otros ingredientes activos de la combinación.

Las composiciones preferidas de la presente invención contienen uno o más de los siguientes componentes en el intervalo de concentración indicado (% en peso): irbesartán, 50 a 70% lo más preferiblemente, 60%, besilato de amlodipina, 1 a 10%, lo más preferiblemente 2 a 6%, diluyente, 20 a 30%, lo más preferiblemente aproximadamente 25%, aglutinante, 1 a 5%, lo más preferiblemente 2 a 3%; disgregante, 3 a 6%, lo más preferiblemente aproximadamente 5%; antiadherente o antiapelmazante, 0,25 a 5,0% lo más preferiblemente 0,7 a 2%, lubricante, 0,5 a 1,5, lo más preferiblemente aproximadamente 1%.

La cantidad de cada ingrediente (principio activo y aditivos) en la formulación farmacéutica sólida de la invención puede variar específicamente dentro de los intervalos siguientes.

.	Componente	% Contenido Total en la formulación			
		concentración de 150 / 5 mg	concentración de 150 / 10 mg	concentración de 300 / 5 mg	concentración de 300 / 10 mg
Intragranular					
1	Irbesartán	60,00	60,00	60,00	60,00
2	Diluyente	26,40	21,60	26,40	26,40
3	disgregante	4,80	4,80	480	4,80
4	aglutinante	2,00	2,00	2,00	2,00
5	Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Extragranular					
6	Besilato de Amlodipina equivalente a Amlodipina	2,80	5,60	1,40	2,80
7	diluyente	2,00	4,00	3,40	2,00
8	Antiadherente o antiapelmazante	1,00	1,00	1,00	1,00
9	lubricante	1,00	1,00	1,00	1,00
10	Material de recubrimiento	4,00	4,00	4,00	4,00

La distribución de tamaños de partícula de Irbesartán es importante debido a que los finos de los gránulos de Irbesartán ayudan a la uniformidad de la Amlodipina. La distribución de tamaños de partícula de los gránulos de Irbesartán depende principalmente de la absorción de fluido durante la granulación y el tiempo de amasado. La distribución preferida de los tamaños de los gránulos de Irbesartán está en el intervalo de 65 a 85% pasando por 60 BSS, es decir, con un tamaño o un diámetro menor que 250 µm.

El pH final observado para la composición de fórmula de Irbesartán y Amlodipina de la invención es alrededor de 6,0, donde como pH del producto de referencia individual se encontró que era mayor que 6,0 es decir, entre pH 6,0 y 7,0. La composición de Amlodipina favorece el pH por encima de 6, pero por debajo de pH 6,0 se acelera el proceso de degradación de la amlodipina.

Por lo tanto, en la presente invención las composiciones seleccionadas pueden alcanzar pH 6 cuando se comprimen en comprimidos.

El material de envases principal final usado es paquete de ampollas, es decir, paquetes de ampollas Opaque Triplex (300 mic PVC/30 mic PE/90 g/m² PVdC),
5 Opaque duplex (250 mic PVC y 60 mic PVdC) y Alu-Alu. Estos materiales impedirán el aumento de la generación de Impureza-D en amlodipina, inhibiéndose de ese modo la exposición directa a la luz solar en el medicamento.

La principal impureza que se tiene que controlar en la composición de la invención es la Impureza D conocida en la técnica como 3-etil-5-metil-2-[(2-
10 aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6- metilpiridin-3,5-dicarboxilato.

En las composiciones según la invención, se encuentra menos del 1,5 % (p/p) de impurezas totales para Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR, pero se encuentra más del 1,6% de impureza cuando irbesartán y amlodipina no están separados físicamente. En una realización preferida se encuentra menos del 1,0% y
15 más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina en la composición de la invención después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Además se encuentra menos del 1,5% (p/p) [real 0,097% p/p] de Impureza D para la Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR en las composiciones según la invención, pero se encuentra más del 1,6% de impureza D cuando Irbesartán
20 y amlodipina no están separados físicamente. En una realización preferida se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,15% (p/p) de impureza D para la Amlodipina en la composición de la invención después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Esto muestra que las composiciones específicas de la invención presentan una
25 disminución del impacto sobre el perfil de degradación del besilato de amlodipina.

Por otra parte, se encuentra menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR. Esto demuestra que la composición específica de la invención no presenta impacto sobre el perfil de degradación del Irbesartán. Además, no hay cambio en las propiedades físicas de los
30 comprimidos tales como color, forma, dureza y tiempo de disgregación.

Propiedades físicas

Realizaciones de estabilidad

Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención se sometieron a estudios de estabilidad acelerada en las siguientes condiciones; 40°C/ 75% de humedad relativa HR, 30°C / 75% de HR y 25°C/ 60% de HR. Estas se evaluaron sobre la base de ensayo, disolución in vitro, contenido de humedad y sustancias relacionadas, medido entre los momentos de tiempo inicial y a los 6 meses, para el irbesartán así como para el besilato de amlodipina.

Los resultados proporcionan una disminución significativa en los niveles de impurezas totales en la Amlodipina, principalmente Imp D, cuando Irbesartán y Amlodipina están separados físicamente.

Específicamente, se encontró que los niveles de impurezas en la Amlodipina son bastante bajos y dentro del límite objetivo en la fórmula en que se añadió Irbesartán granulado y Amlodipina en la porción extragranular. Esta composición muestra niveles de impurezas mucho menores que el de los productos de referencia.

Realizaciones de disolución

La "realización de disolución" de un comprimido que contiene la combinación de Irbesartán y besilato de amlodipina se compara con la realización de disolución de cada producto de referencia en condiciones de disolución multimedia tales como HCl 0,1 N, Tampón de acetato de pH 4,5, tampón de fosfato de pH 6,8 y tampón de fosfato de pH 7,5. El progreso de la disolución se controla en diversos momentos de tiempo entre el momento inicial y los 60 minutos.

Los perfiles de disolución se refieren al % en peso de liberación de irbesartán o amlodipina, basado en el peso total de irbesartán o amlodipina contenido en el comprimido, que se disuelve en 60 minutos en las diferentes condiciones multimedia (véanse las figs. 1 y 2 para medio de rutina, es decir, HCl 0,1 N).

Los resultados demuestran que las realizaciones de disolución del comprimido que contiene la combinación de irbesartán y besilato de amlodipina de la invención son equivalentes a las realizaciones de disolución de los comprimidos que contienen cada ingrediente activo irbesartán o amlodipina sólo.

Método de preparación

El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende irbesartán y besilato de amlodipina, comprende las siguientes etapas:

i. granular irbesartán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos,

Preferiblemente los excipientes aceptables se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio. Preferiblemente el
5 aglutinante aceptable, se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

ii. secar los gránulos;

iii. mezclar separadamente besilato de amlodipina con excipientes farmacéuticamente aceptables para una mejor distribución uniforme de Amlodipina.
10 Preferiblemente, los excipientes aceptables se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, dióxido de silicio.

iv. mezclar los gránulos de irbesartán de la etapa i) con la mezcla de besilato de amlodipina de la etapa iii);

v. lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después de una etapa
15 de prelubricación y

vi. comprimir la mezcla en comprimidos.

En una realización preferida del procedimiento, se realiza una etapa de prelubricación antes de la etapa v) para conseguir buena homogeneidad tanto para Irbesartán como Amlodipina. Preferiblemente, la etapa de prelubricación comprende el
20 mezclamiento de la mezcla de la etapa (iv) durante 10 a 25 min, preferiblemente 20 min antes de realizar la etapa de lubricación.

Por supuesto, puesto que el Irbesartán está presente en la porción intragranular y se mezcla Amlodipina con otros excipientes extragranulares como Celulosa Microcristalina y dióxido de silicio, es necesaria la distribución homogénea de
25 Amlodipina en la mezcla final.

Por lo tanto, mezclar apropiadamente el material intragranular y extragranular es una etapa importante para conseguir la homogeneidad de la Amlodipina en la mezcla final, que se puede realizar durante la etapa de prelubricación por mezclamiento de gránulos de Irbesartán con material extragranular hasta que se consigue la
30 uniformidad del contenido para la Amlodipina, entre 90 y 110% de la etiqueta reivindicada con DER (Desviación Estándar Relativa) menor que 5%, que reveló la distribución uniforme de Besilato de Amlodipina en la mezcla lubricada.

En una realización preferida, el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en el procedimiento está exento de lactosa.

35 El procedimiento comprende además la etapa de recubrir el comprimido y

envasar preferiblemente en paquete de ampollas opaque triplex.

Realización de eficacia.

Un objeto de la invención es el uso de la composición de la invención que contiene Irbesartán y besilato de amlodipina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en el que dicho medicamento está en composiciones de dosis fija, sólidas, estables, como se describió anteriormente

En una realización preferida, las composiciones de la invención se administran a un paciente con una hipertensión de leve a moderada, como tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos no controlados de manera suficiente en monoterapia con amlodipina (Bloqueantes de los Canales de Calcio, CCB) o irbesartán (antagonista de los receptores de la angiotensina II, ARB).

Se designó factorial parcial de 8 semanas, controlado con placebo, aleatorizado, de doble ciego, de la fase III, para evaluar las combinaciones de comprimidos de 150 mg de Irbesartán / 5 mg de Amlodipina y 300 mg de Irbesartán / 5 mg de Amlodipina frente a monoterapia de 5 mg de Amlodipina, 150 mg y 300 mg de Irbesartán, después de 8 semanas de tratamiento en pacientes con hipertensión esencial principal no complicada.

Este estudio tiene por objeto demostrar que la eficacia antihipertensiva de la composición de dosis fija de Irbesartán y amlodipina, 150/5 mg o 300/5 mg, es mayor que la correspondiente dosis de monoterapia de amlodipina o irbesartán.

La invención se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas. Sin embargo, son posibles muchas variaciones dentro del alcance de la invención.

Ejemplos.

C1, C2, C3 representan formulaciones comparativas. I1, I2, I3 representan formulaciones de la invención en las que el irbesartán está separado físicamente de la amlodipina.

300 mg de Aprovel® 300 mg de Karvea® representan la fórmula C1 como producto de referencia para Irbesartán sólo.

10 mg de Istin o 10 mg de Norvasc® representan la fórmula C2 como producto de referencia para Besilato de amlodipina sólo.

Ejemplo 1.

Preparación de composición C3 en la que el Irbesartán y la Amlodipina se granulan juntos

Tabla 1

Nombre de ingredientes	Cantidad (mg/compr.)
Fase Intragranular	
Irbesartán	300,00
Besilato de Amlodipina	14,00
Celulosa Microcristalina	142,00
Croscarmelosa de Sodio	24,00
Hipromelosa	10,00
Agua Purificada	c.s
Fase Extragranular	
Dióxido de Silicio Coloidal	5,00
Estearato de Magnesio	5,00
Peso total de comprimido núcleo (mg)	500,00
Opadry Blanco II	10,00
Peso total de comprimido recubierto (mg)	510,00

5

Esta fórmula C3 se puede preparar por cualquier proceso de granulación adecuado conocido en la técnica.

Ejemplo 2.

Preparación de composición de la invención I1 en la que Irbesartán está en la porción Intragranular y se añade Amlodipina en la extragranular

10

También se hace referencia a esta combinación bajo Producto de ensayo.

Tabla 2

Etapa Nº	Componente	Función	(%) Cant /unidad	Cantidad / unidad (mg)	
				150 mg /5 mg	300 mg /10 mg
Fase Interna					
1.	Irbesartán	Sustancia activa	60,00	150,00	300,00
2.	Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	Diluyente/Aglutin ante	26,40	66,00	132,00
3.	Croscarmelosa de sodio	Disgregante	4,80	12,00	24,00
4.	Hipromelosa (HPMC 6 cps)	Aglutinante	2,00	5,00	10,00
5.	Agua purificada ^a	Disolvente para granulación	c.s.	c.s.	c.s.
Fase Externa					
6.	Besilato de Amlodipina equivalente a Amlodipina	Sustancia activa	2,80	7,00 5,00	14,00 10,00
7.	Celulosa Microcristalina (Avicel PH 112)	Diluyente	2,00	5,00	10,00
8.	dióxido de silicio	Antiapelmazante /antiadherente	1,00	2,50	5,00
9.	Estearato de magnesio	Lubricante	1,00	2,50	5,00
Peso de Comprimido Núcleo			100%	250 mg	500 mg
10.	Opadry Blanco 03B28796 ^b	Agente de recubrimiento	4,00	10,00	20,00
11.	Agua purificada ^a	Disolvente para recubrimiento	c.s.	c.s.	c.s.
Peso de Comprimido Recubierto				260 mg	520 mg

Proceso de extragranulación de elaboración de la combinación de Irbesartán y besilato de amlodipina en comprimido según la fórmula I1.

Etapa -1: Mezclar Irbesartán, Celulosa microcristalina y Croscarmelosa de sodio en mezclador forzado - granulador

5 Etapa -2: Granular la mezcla seca de la etapa 1 con disolución acuosa de hipromelosa.

Etapa 3: Secar los gránulos húmedos y moler los gránulos secos a través de un tamiz de 1,00 a 2,00 mm.

10 Etapa 4: Añadir material extragranular, es decir, Besilato de Amlodipina, Celulosa Microcristalina y Dióxido de silicona y mezclar en una mezcladora de bajo cizallamiento.

Etapa 5: Añadir Estearato de Magnesio al material de la etapa 4 y mezclar en una mezcladora de bajo cizallamiento.

Etapa 6: Comprimir la mezcla lubricada usando herramientas adecuadas.

15 Etapa 7: Finalmente recubrir los comprimidos recubiertos para conseguir 2 – 4% de ganancia de peso.

Ejemplo 3.

Preparación de la composición de la invención I2 en la que Irbesartán y Besilato de amlodipina están separados físicamente por ambas granulaciones separadas.

20

Tabla 3

Etapa N°	Nombre de ingredientes	Cantidad (mg/comp.)
Granulación de Irbesartán		
01	Irbesartán	300,00
02	Celulosa Microcristalina	50,00
03	Croscarmelosa de Sodio	20,00
04	Hipromelosa	7,00
05	Agua Purificada	c.s
Granulación de Besilato de Amlodipina		
06	Besilato de Amlodipina	14,00
07	Povidona K30	9,00
08	Hidrogenofosfato de Calcio	60,00
09	Celulosa Microcristalina	40,00
10	Crospovidona	6,00
11	Agua Purificada	c.s

Fase Extragranular		
12	Celulosa Microcristalina	10,00
13	Dióxido de Silicio Coloidal	5,00
14	Estearato de Magnesio	5,00
Peso total de comprimido núcleo (mg)		526,00
15	Opadry II Blanco	10,00
Peso total de comprimido recubierto (mg)		536,00

Ejemplo 4.

Preparación de composición de la invención I3 en comprimido de tres capas en el que la capa de Irbesartán y la capa de Besilato de amlodipina están físicamente

5 separadas por una capa inerte

Tabla 4

Etapa .Nº	INGREDIENTES	Cant / Compr. (mg)
Capa de Irbesartán – peso de 500 mg		
1.	Irbesartán	300,0
2.	Lactosa monohidratada	102,0
3.	Celulosa microcristalina	54,0
4.	Croscarmelosa de sodio	24,0
5.	Hipromelosa	10,0
6.	Agua purificada	c s
7.	Dióxido de silicio coloidal	5,0
8.	Estearato de magnesio	5,0
Capa Inerte – peso de 200 mg		
9.	Celulosa microcristalina	169,75
10.	Almidón parcialmente pregelatinizado	30,0
11.	Rojo de óxido de hierro (colorante)	0,25
Capa de amlodipina – peso de 220 mg		
12.	Besilato de amlodipina	14,0
13.	Povidona K30	20,0
14.	Celulosa microcristalina	60,0

15.	Crospovidona	6,0
16.	Hidrogenofosfato de calcio, anhidro	106,0
17.	Agua purificada	C s
18.	crospovidona	11,0
19.	Estearato de magnesio	3,0
Peso promedio del comprimido		920 mg

Ejemplo 5.

Estudios de estabilidad

- Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención se sometieron a estudios de estabilidad acelerada en las siguientes condiciones; 40°C/ 75% de humedad relativa HR, 30°C / 75% de HR y 25°C/ 60% de HR. En éstas se evaluaron sobre la base de ensayo, disolución in vitro, contenido de humedad y sustancias relacionadas, medido entre los momentos de tiempo inicial y a los 6 meses, para irbesartán así como besilato de amlodipina.
- Este ensayo se realiza en las siguientes condiciones.
- Se envasaron los comprimidos en el paquete de ampollas opaque triplex – alu y se envasó además en los envases de cartón y se cargaron los envases de cartón para estabilidad como para las directrices ICH, y se sacaron muestras a cada intervalo de fases de estabilidad y se sometieron a análisis.
- Se proporcionan los resultados de estabilidad a +40°C/75% de HR en la tabla 5.

Tabla 5

Ej.	Condiciones	Impurezas Totales	Impureza-D		Impurezas Totales	
		de irbesartán en % p/p de la composición total	de Amlodipina en %p/p de la composición total		de amlodipina en %p/p de la composición total.	
		6 meses	inicial	6 meses	inicial	6 meses
C1	Irbesartán Aprovel 300 mg	0,14	NA	NA	NA	NA
C2	Besilato de amlodipina Producto de ensayo Istin 10 mg	NA	0,06	0,38	0,05	0,99
C3	Irbesartán + Besilato de amlodipina GRANULACIÓN COMBINADA	0,15*	0,49*	1,60*	0,70*	2,33*
I1	Irbesartán + Besilato de amlodipina SEPARACIÓN por extragranulación Producto de ensayo	0,171	0,017	0,097	0,066	0,329
I2	Irbesartán + Besilato de amlodipina SEPARACIÓN por granulación	0,08**	0,06**	0,16**	0,15**	0,33**
I3	Irbesartán + Besilato de amlodipina SEPARACIÓN por capa triple	0,034**	0,026**	0,188**	0,046**	0,388**

* 2 meses
** 3 meses

La formulación que contiene Irbesartán y Amlodipina granulados juntos muestra mayor nivel de imp D durante los estudios de estabilidad a 40°C / 75% de HR a 2 meses, por lo tanto se interrumpió el estudio de estabilidad además.

De los resultados anteriores, se puede concluir que hay un incremento en los niveles de impureza total en la Amlodipina y principalmente Imp D cuando se granulan juntos Irbesartán y Amlodipina.

Cuando están separados físicamente Irbesartán y Amlodipina, se encontró que los niveles de impurezas en la Amlodipina son bastante bajos.

Por lo tanto, la fórmula I1 en que se añadió Irbesartán granulado y Amlodipina en la porción extragranular muestra los mejores resultados de niveles de impurezas, es decir, específicamente mucho menores que los de los productos de referencia (10 mg de Istin).

En las composiciones según la invención I1, I2, I3, se encontró menos del 1,5% (p/p) de las impurezas totales para la Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR, aunque se encuentra más del 1,6% de impurezas cuando no están físicamente separados irbesartán y amlodipina (C3). En una realización preferida, se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina en la composición de la invención (I1, I2, I3) después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Además, se encuentra menos del 1,5% (p/p) de Impureza D para la Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR, en las composiciones según la invención (I1, I2, I3), aunque se encuentra más del 1,6% de impureza D cuando no están físicamente separados irbesartán y amlodipina (C3). En realizaciones preferidas, se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,15% (p/p) de impureza D para la Amlodipina en la composición de la invención (I1, I2, I3), después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

En una realización más preferida, se encuentra menos del 0,15% (p/p) de impureza D para Amlodipina y se encuentra menos del 1,5% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR en la composición de la invención (I1).

Esto demuestra que las composiciones específicas de la invención presentan una disminución del impacto sobre el perfil de degradación del besilato de amlodipina.

Por otra parte, se encuentra menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR. Esto demuestra que la composición específica de la invención no presenta un impacto sobre el perfil de

degradación del Irbesartán.

Ejemplo 4

Perfiles de Disolución de Bioequivalencia

Los perfiles de disolución de los productos de la invención se comparan con los
5 perfiles de disolución de los productos de las referencias. Estos estudios se realizan
por las condiciones del estudio de perfiles de disolución multimedia establecidos como
sigue.

Los perfiles de disolución se realizan con peso de comprimido promedio de 260
mg [para 150/5 mg y 150/10 mg] o 520 mg [para concentración 300/5 y 300/10 mg] de
10 Irbesartán y Amlodipina FCT usando el aparato II de la USP, poniendo un comprimido
en 900 ml de medio de disolución a 37°C y midiendo la cantidad de Irbesartán o
Amlodipina disuelta de manera progresiva [usando HPLC, longitud de onda 240 nm]
en diferentes momentos del tiempo tales como 10, 15, 30, 45 y 60 min hasta que se
consiguió la extensión del 90% de fármaco disuelta.

15 Los resultados como se ilustran en las figuras 1 y 2, muestran que las
realizaciones de disolución del comprimido que contiene la combinación de irbesartán
y besilato de amlodipina de la invención son equivalentes a las realizaciones de
disolución de los comprimidos que contienen cada ingrediente activo irbesartán o
amlodipina sólo.

20 **Ejemplo 5.**

Fase III estudios clínicos

El primer estudio se realizó con la combinación fija de irbesartán y amlodipina,
150/5 y 300/5 mg y con irbesartán 150 y 300 mg.

Se espera que el tratamiento asociado de irbesartán y amlodipina proporcione
25 eficacia mejorada en pacientes no controlados adecuadamente por la monoterapia con
irbesartán sólo.

El segundo estudio se realizó con la combinación fija de 150/5 y 150/10 mg de
irbesartán y amlodipina y con 5 y 10 mg de amlodipina.

Se espera que el tratamiento asociado de irbesartán y amlodipina proporcione
30 eficacia mejorada en pacientes no controlados adecuadamente por la monoterapia con
irbesartán sólo.

Los resultados demostrarán que el efecto antihipertensivo cuando se evalúa
por la medida domiciliaria de la tensión arterial (HBPM, por sus siglas en inglés) de la
combinación fija de irbesartán y amlodipina, 150/5 mg, es superior al de 5 mg de
35 amlodipina sola en pacientes hipertensos controlados de manera insuficiente por la

monoterapia con 5 mg de amlodipina.

Se aleatorizan 244 pacientes en cada estudio clínico. Esto dará 122 pacientes aleatorizados y 103 pacientes para evaluación en cada grupo de tratamiento.

5 Todos los tratamientos se administraron por vía oral, una vez al día por la mañana.

Criterio de eficacia

Se realizaron medidas de la **Tensión Arterial Domiciliaria TA** usando para todos los pacientes el mismo aparato de medición de la TA no invasivo, automático, validado, según un procedimiento clásico: Dos veces al día durante 7 días, 2
10 mediciones por la mañana y 2 mediciones por la noche.

Se realizan estos periodos de HBPM la semana antes de V2, V3 y V4.

Las **mediciones de la TA en Consulta** se realizan en cada visita. Todos los investigadores usaron el mismo aparato de medición de la TA no invasivo, automático, validado.

15 **Criterio de eficacia principal:** La SBP domiciliaria como criterio principal está basada en las mediciones hechas por el paciente durante los últimos 7 días de cada periodo de medición.

Las mediciones por la mañana y por la noche del primer día de cada periodo de medición se descuentan en este criterio ya que se consideran como un entrenamiento.

20 El principal criterio se calcula basándose en el promedio de todas las mediciones disponibles de cada uno de un máximo de 24 mediciones (4 mediciones por día durante 6 días). Este promedio se calcula sólo si se registra un mínimo de 12 mediciones correctas durante los 6 últimos días de cada periodo de medición.

25 A partir del primer estudio, los resultados demostrarán que la eficacia antihipertensiva de la combinación fija 300/5 mg de irbesartán/amlodipina es superior a la de monoterapia con 300 mg de irbesartán, disminuyendo la Tensión Arterial Sistólica evaluada por medición de la tensión arterial domiciliaria (HBPM) después de 10 semanas de tratamiento (W10).

30 A partir del segundo estudio, los resultados demostrarán que el efecto antihipertensivo cuando se evalúa por la medición de la tensión arterial domiciliaria (HBPM) de la combinación fija de 150/5 mg de irbesartán y amlodipina es superior a la de 5 mg de amlodipina sola en pacientes hipertensos controlados de manera insuficiente por monoterapia con 5 mg de amlodipina.

REIVINDICACIONES

- 1) Una composición de dosis fija farmacéutica, oral, sólida, estable, que comprende irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el irbesartán está separado físicamente del besilato de amlodipina.
- 2) La composición según la reivindicación 1, en la que el irbesartán en la forma de gránulos recubiertos está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina.
- 3) La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa, preferiblemente recubierto de película.
- 4) La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el comprimido se envasa además en material de envase adecuado tal como PVC, PVC / PVdC, PVC / PE / PVdC.
- 5) La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el irbesartán representa entre aproximadamente 20% y aproximadamente 70% en peso de la composición total.
- 6) La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el besilato de amlodipina representa entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% en peso de la composición total.
- 7) La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, disgregante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos.
- 8) La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición sólida está exenta de lactosa.
- 9) La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la cantidad de Irbesartán está comprendida entre 150 mg y 300 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 300 mg o 150 mg.
- 10) La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la cantidad de besilato de amlodipina está comprendido entre 5 mg y 10 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7 mg o 14 mg.
- 11) La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la forma de un comprimido, en la que el peso total del comprimido está entre 400 mg y 600 mg, preferiblemente 500 mg.

- 12)** La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que tiene menos del 1,50% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina y menos de 0,50% (p/p) de impurezas totales para Irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR.
- 13)** Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende irbesartán y besilato de amlodipina, en que el procedimiento comprende las etapas de:
- i. granular irbesartán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con disolución acuosa que contiene un aglutinante, para formar gránulos,
 - ii. secar los gránulos;
 - 10 iii. mezclar por separado besilato de amlodipina con excipientes farmacéuticamente aceptables,
 - iv. mezclar los gránulos de irbesartán de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipina de la etapa iii);
 - v. lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después de una etapa de pre-lubricación y
 - 15 vi. comprimir la mezcla en comprimidos.
- 14)** El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la etapa i y iii) del proceso está exento de lactosa.
- 20 **15)** El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, que comprende además la etapa de recubrir el comprimido y envasar en material de envase adecuado tal como PVC, PVC / PVdC, PVC / PE / PVdC.
- 16)** El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que la etapa de prelubricación comprende el mezclamiento de la mezcla de la etapa
- 25 (iv) durante 10 a 25 min, preferiblemente 20 min antes de realizar la etapa de lubricación.
- 17)** Uso de Irbesartán y besilato de amlodipina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en el que dicho medicamento está en la composición de dosis fija, sólida, estable, según una cualquiera de las
- 30 reivindicaciones 1 a 12.
- 18)** Uso según la reivindicación 17, como tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos no controlados suficientemente usando amlodipina como monoterapia de Bloqueantes de los Canales de Calcio (CCB) o irbesartán como antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARB).

Resumen:

La presente invención se refiere a composiciones de dosis fija farmacéuticas, estables, sólidas, que comprenden irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, a su preparación y a su aplicación terapéutica.

10

15

20

25

30

35 WPCL0751/ID.207401

Figura 1

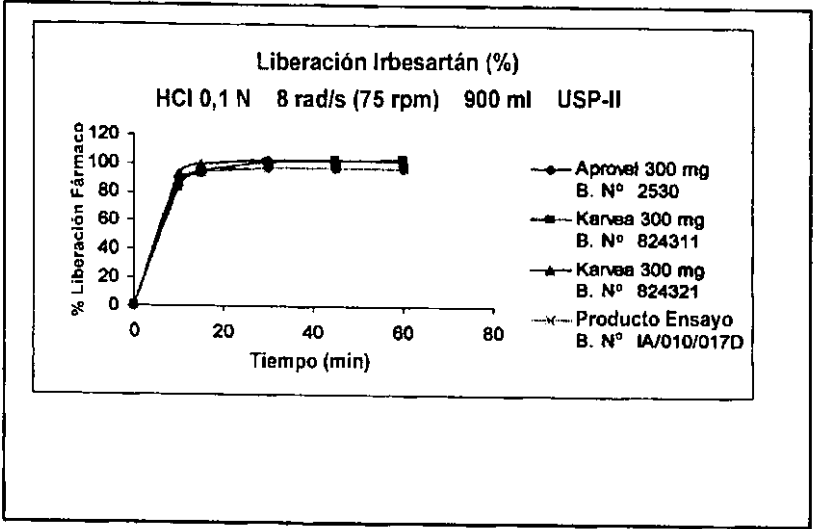
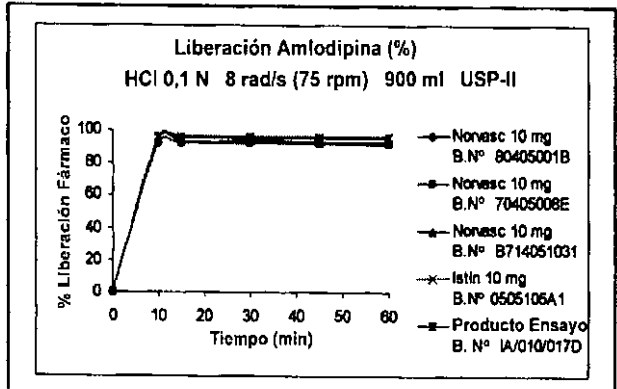


Figura 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/007027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/50 A61K31/4178 A61K31/4422 A61P9/12 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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/044862 A1 (HANALL PHARMACEUTICAL CO LTD [KR]; KIM SUNG WUK [KR]; JUN SUNG SOO [KR]) 17 April 2008 (2008-04-17) page 8, line 2 - line 7 page 21, line 23 - line 25 page 23, line 14 - line 17 page 27; examples 14, 23; table 5	1-18
A	WO 2005/070462 A2 (SEPRACOR INC [US]; GROGAN DONNA R [US]; BUSH LARRY R [US]) 4 August 2005 (2005-08-04) page 38; table 3 ----- -/--	1-18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 10 May 2010		Date of mailing of the international search report 25/05/2010
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 Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/007027

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 200627 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-263482 XP002581681 & WO 2006/034631 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO LTD) 6 April 2006 (2006-04-06) abstract -----	1-18

40
41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2009/007027

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008044862	A1	17-04-2008	NONE	
WO 2005070462	A2	04-08-2005	WO 2005070463 A2	04-08-2005
WO 2006034631	A1	06-04-2006	CN 1765362 A	03-05-2006

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

DUGAST-ZRIHEN, Maryse
sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 11 May 2011 (11.05.2011)	
Applicant's or agent's file reference FR2009/028	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2009/007027	International filing date (day/month/year) 17 September 2009 (17.09.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address PATEL, Shirish c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd. GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A Verna, Goa 403 722 India	State of Nationality IN	State of Residence IN
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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

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

Name and Address PATEL, Shirishbay c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd. GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A Verna, Goa 403 722 India	State of Nationality IN	State of Residence IN
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 910 06 10	Authorized officer Seymany Malathib e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8473
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2009/007027

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

DUGAST-ZRIHEN, Maryse
sanofi-aventis
Département Brevets
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year)
11 May 2011 (11.05.2011)

Applicant's or agent's file reference
FR2009/028

International application No.
PCT/IB2009/007027

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
17 September 2009 (17.09.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address PHADKE, Yeshwant c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd. GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A Verna, Goa 403 722 India	State of Nationality IN	State of Residence IN
	Telephonc No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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

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

Name and Address PHADKE, Yashwant c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd. GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A Verna, Goa 403 722 India	State of Nationality IN	State of Residence IN
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

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

☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Seymany Malathib
Facsimile No. +41 22 910 06 10	e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8473

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/020	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1341/DEL/2009	(32) Fecha 30/06/2009	(33) País IN
		(72) Inventor(es) PRAVEEN KHULLAR Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 30/01/2012		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 06/01/2011
	Fecha de presentación de la solicitud: 17/09/2009		N° publicación: WO 2011/001202 A1
	No. de solicitud PCT/IB2009/007027		
(54) Título: COMPOSICIONES DE DOSIS FIJA FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN IRBESARTÁN Y AMLODIPINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA			

Resumen:

La presente invención se refiere a composiciones de dosis fija farmacéuticas, estables, sólidas, que comprenden irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, a su preparación y a su aplicación terapéutica.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126458
		Bogotá D.C., Diciembre 28 de 2011 - 11:27:04

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470816	28/12/2011	19.709.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00 162.000.00
			\$162.000.00
=====			

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180686- -00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

COLO:00751-841-035-7.

44
46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126466
		Bogotá D.C., Diciembre 28 de 2011 - 11:27:04

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470816	28/12/2011	19.709.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. 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. 11-180686-00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

0020:00751-841-035-7

45
47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 125019
		Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470901	23/12/2011	12.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
			=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180686-00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

COLO: 00751- 841-035-7

46
48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 125022
		Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470901	23/12/2011	12.939.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00
			=====

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-180686- -00000-0000
Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

COLO: 00751-241038-7.



No. 11-180686- -00000-0000

Fecha: 2011-12-29 11:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐