

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ FORMULACIONES FARMACEUTICAS SOLIDAS DE RAMIPRIL
Y BESILATO DE AMLODIPINO Y SU PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO _____ FRANKFURT AM MAIN, ALEMANIA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO radicación  No. 12-143299- -00000-0000 Fecha: 2012-08-23 16:05:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 35
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/IB2010/051616	Fecha 2010/04/14
	Publicación Internacional No.	WO 2011/104588 A3	Fecha 2011/09/01
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE RAMIPRIL Y BESILATO DE AMLODIPINO Y SU PREPARACIÓN		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/020, A61K 031/403, A61K 045/006, A61P 009/012		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Brüningstrasse 50	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Frankfurt Am Main 65929	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O
	PAÍS DE RESIDENCIA	Alemania	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. JAISWAL	Nilesh	Hindú
	2. KHULLAR	Praveen	Hindú
	3. KULKARNI	Amol	Hindú
	4. PRAJAPATI	Dilip	Hindú
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
	1. India		Goa 403 722
	2. India		Goa 403 722
	3. India		Goa 403 722
	4. India		Goa 403 722
			c/o Sanofi Synthenlabo India ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate,
			c/o Sanofi Synthenlabo India ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate,
			c/o Sanofi Synthenlabo India ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate,
			c/o Sanofi Synthenlabo India ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN INDIA		CÓDIGO PAÍS IN	(31) NÚMERO 417/DEL/2010
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/02/24			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-0083434 No. 12-0085212	Fecha: 2012/08/15 Fecha: 2012/08/21
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>Luz Clemencia De Paez</i> <i>TP 23555 CS5</i>	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>19</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>19</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales a 10, por valor de \$270.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/104588 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/051616

(22) International Filing Date:

14 April 2010 (14.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

417/DEL/2010 24 February 2010 (24.02.2010) IN

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt Am Main
(DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **JAISWAL, Nilesh**
[IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo India ltd GIDC, Plot L
121, Phase III A Verna Industrial Estate, Goa 403 722
(IN). **KHULLAR, Praveen** [IN/IN]; c/o Sanofi Synthe-
labo India ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Indus-
trial Estate, Goa 403 722 (IN). **KULKARNI, Amol**
[IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo India ltd GIDC, Plot L
121, Phase III A Verna Industrial Estate, Goa 403 722
(IN). **PRAJAPATI, Dilip** [IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo
India ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial
Estate, Goa 403 722 (IN).

(74) Agent: **DUGAST-ZRIHEN, Maryse**; c/o Sanofi-Aventis
Patent Department 174, Avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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))
- 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:

19 April 2012

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF RAMIPRIL AND AMLODIPINE BESYLATE, AND THEIR PREPARATION

(57) Abstract: The present invention is directed to solid stable pharmaceutical fixed dose compositions comprising ramipril, am-
lodipine besilate and pharmaceutically acceptable excipients, and to their preparation.

WO 2011/104588 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/104588 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01)

(74) Agent: **DUGAST-ZRIHEN, Maryse**; c/o Sanofi-Aventis
Patent Department 174, Avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) International Application Number:
PCT/IB2010/051616

(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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
14 April 2010 (14.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
417/DEL/2010 24 February 2010 (24.02.2010) IN

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
[DE/DE]; Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt Am Main
(DE).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **JAISWAL, Niles**
[IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo India Ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate, Goa 403 722 (IN). **KHULLAR, Praveen** [IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo India Ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate, Goa 403 722 (IN). **KULKARNI, Amol** [IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo India Ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate, Goa 403 722 (IN). **PRAJAPATI, Dilip** [IN/IN]; c/o Sanofi Synthelabo India Ltd GIDC, Plot L 121, Phase III A Verna Industrial Estate, Goa 403 722 (IN).

Published:

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

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF RAMIPRIL AND AMLODIPINE BESYLATE, AND THEIR PREPARATION

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



WO 2011/104588 A2

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE RAMIPRIL Y BESILATO DE AMLODIPINO Y SU PREPARACIÓN

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas estables sólidas que comprenden ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, a su preparación y a su aplicación terapéutica. Esto significa que en esta composición, los dos ingredientes activos están juntos en una forma de dosificación única.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

El amlodipino es un bloqueante del canal de calcio desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas tal como se describe en las patentes de EE.UU. 4.572.909 y 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.

El amlodipino se comercializa como la sal de monobencenosulfonato, besilato de amlodipino con el nombre comercial Norvasc® o Istín®. Está disponible en forma de comprimidos orales en presentaciones de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. Los ingredientes inactivos en los comprimidos de Norvasc® incluyen celulosa microcristalina, fosfato dicálcico dibásico anhidro, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.

El besilato de amlodipino es ligeramente soluble en agua y tiene una biodisponibilidad absoluta de 64-90%.

El ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y sus sales fisiológicamente aceptables se describen en la patente de EE.UU. No.5.061.722. Químicamente, se designa como éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,6aS)-1{-(S)-N-([(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil)}octahidro-ciclopentapirrol-2-carboxílico y se usa para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco y nefropatía. El ramipril es susceptible de degradarse por hidrólisis a ramipril diácido [ácido (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]amino]propanoil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico ("Impureza E"). Este es un metabolito activo de ramipril y por lo tanto puede no requerir necesariamente control en la formulación. También es susceptible a ciclación a ramipril dicetopiperazina [(2S)-2-[(3S,5aS,8aS,9aS)-3-metil-1,4-dioxodecahidro-2H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il]-4-fenilbutanoato de etilo ("Impureza D"). Estas impurezas están definidas en la Farmacopea Europea.

Siempre es deseable combinar múltiples ingredientes activos en una única composición farmacéutica. La inclusión de múltiples ingredientes en una composición única generalmente reduce costes y proporciona la comodidad de consumir una medicación única en vez de medicaciones múltiples para tratar síntomas individuales.

La ventaja inherente de la terapia de combinación de dosis fija reside en su observancia en aumento debido a que se requieren pocas pastillas. El tratamiento terapéutico se simplifica y hay un mayor potencial de resultados mejorados.

Sin embargo, una combinación de ingredientes activos no está exenta de inconvenientes y desafíos a los que hacer frente en el desarrollo de la formulación.

Algunas propiedades físicas de los fármacos y específicamente la fotoestabilidad y la estabilidad química, suponen un gran desafío en el desarrollo de formulaciones adecuadas para preparar un comprimido con niveles reducidos de impurezas totales en estabilidad a largo plazo.

El amlodipino es, por ejemplo, con densidades aparentes relativamente bajas. Los ingredientes activos presentan flujo deficiente y solubilidad acuosa baja, pueden además contribuir a problemas en la formación de comprimidos o de uniformidad de las unidades de dosificación. Es también un material pegajoso y altamente cohesivo. El besilato de amlodipino es débilmente básico en la naturaleza y con tendencia a la degradación en condiciones de humedad y bajo la exposición a la luz. El principal degradante bajo la exposición a la luz es la Impureza D que es un foto degradante y se forma en condiciones oxidativas. La formación del foto-degradante es mayor cuando el pH del microambiente disminuye.

El ramipril tiene algunas características de flujo indeseables, por ejemplo es pegajoso y se puede adherir a superficies tales como las caras de la perforadora y moldes del comprimido, causando problemas en la formación del comprimido, especialmente en las prensas de comprimidos de alta velocidad. El ramipril es débilmente ácido en la naturaleza y es muy sensible a la degradación en condiciones alcalinas, oxidativas y cuando hay presente humedad. La degradación del ramipril se cree que se produce principalmente mediante dos rutas: (a) hidrólisis a ramipril-diácido; y (b) ciclación o condensación a ramipril-dicetopiperazina (ramipril-DKP), que se forma más cuando el pH del microambiente aumenta. Además, la estabilidad de una composición podría verse comprometida debido a la incompatibilidad de un ingrediente activo con un excipiente esencial o incluso entre un mismo segundo ingrediente activo.

Además, la estabilidad de una composición podría verse afectada debido a la incompatibilidad de los ingredientes activos con uno o más excipientes esenciales.

En el documento US 2008/0096863, se ha encontrado que se puede preparar una composición estable de una combinación de amlodipino y un inhibidor ACE tal como Ramipril usando agentes basificantes sin necesidad de separación física de los dos ingredientes activos y sin comprometer la estabilidad.

Así, hay una necesidad de una nueva forma de dosificación sólida estable que comprenda la combinación específica de Ramipril y besilato de Amlodipino.

También hay una necesidad de formular una combinación de dosis fija estabilizada simplificada de Ramipril y Amlodipino que pueda tener una mejor viabilidad de fabricación a escala industrial y al mismo tiempo también presentar mejor estabilidad que el producto individual específicamente con respecto a la Dicetopiperazina de Ramipril (DKP) y la impureza D del Amlodipino.

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

Tal como se usa en la presente memoria, "combinación de dosis fija o FDC" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos presentada en una unidad de dosificación única tal como un comprimido o una forma de dosificación oral

Además de como se usa en la presente memoria, "combinación libre" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos dosificados simultáneamente pero como dos unidades de dosificación.

Como resultado de estas propiedades biofarmacéuticas complejas, se ha convertido en un desafío el desarrollo de una forma de dosificación de combinación fija de Ramipril y besilato de Amlodipino que sea equivalente a una de sus combinaciones libres.

De acuerdo con esto, sería deseable una formulación sólida de dosificación de combinación fija de Ramipril y besilato de Amlodipino que sea estable y bioequivalente a la combinación libre correspondiente.

Las composiciones farmacéuticas de tal combinación de Amlodipino y Ramipril son difíciles de preparar debido a la incompatibilidad de los ingredientes activos.

El ramipril puede mostrar más problemas relacionados con la estabilidad durante la formulación que el Amlodipino. El ramipril muestra tendencia a ser inestable en formulaciones farmacéuticas, siendo los factores que determinan la estabilidad de las formulaciones con ramipril el pH de la formulación que depende de los excipientes usados, el procedimiento de fabricación y almacenamiento; temperatura elevada, humedad y compresión.

Otro reto que afrontar es la homogeneidad del Amlodipino en una mezcla lubricada, ya que el contenido de Amlodipino en el peso total del comprimido debería ser muy bajo en comparación con la elevada cantidad de Ramipril.

El objeto de la presente invención es superar al menos parcialmente los inconvenientes anteriormente mencionados que son básicamente 1) Fabricar una formulación simplificada físicamente no separable 2) proporcionar una formulación mejorada específicamente sin ningún agente basificante para alcanzar la estabilidad del producto.

COMPENDIO DE LA INVENCION

El objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral estable de dosis fija que comprende Ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ramipril en forma de gránulos recubiertos está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino.

En una realización preferida, la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa con un pH de 4,7 a 5,0, preferiblemente 4,9, preferiblemente el comprimido se envasa adicionalmente en un paquete de blíster dúplex.

En una realización preferida de la composición, el Ramipril representa entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 20% en peso de la composición total, preferiblemente aproximadamente 2,5% o aproximadamente 10% en peso de la composición total.

En una realización preferida, el besilato de amlodipino representa entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% en peso de la composición total y preferiblemente aproximadamente 7,0%.

En una realización preferida los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas, y en donde en pH de la mezcla excipiente es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

En una realización preferida la cantidad de ramipril está comprendida entre 2,5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 2,5mg o 10mg.

En una realización preferida la cantidad de besilato de amlodipino está comprendida entre 5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7mg.

En una realización preferida la composición sólida está en forma de un comprimido en el que el peso total del comprimido está entre 80mg y 100mg, preferiblemente 100mg.

En una realización preferida la composición tiene menos de aproximadamente 3,19% (p/p) de Ramipril DKP e Impureza D de Amlodipino de menos de aproximadamente 0,14% (p/p) después de 6 meses a 40°C & 75% HR.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

- 1) granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos,
- 2) secar los gránulos;
- 3) mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 4) mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa iii);
- 5) lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
- 6) comprimir la mezcla en comprimidos.

En una realización preferida el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usado en la etapa 1 y 3) del procedimiento se selecciona del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en el que el pH de la mezcla excipiente es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2

En una realización preferida los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxipropil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio

En una realización preferida, el procedimiento comprende además la etapa de recubrir el comprimido y envasarlo en un paquete blíster dúplex adecuado.

En una realización preferida, el procedimiento de la invención comprende la etapa de

- 1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxipropil metil celulosa
 - 1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.
 - 2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina
 - 3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad.
 - 3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.
 - 3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.
 - 4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio.
 - 5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

Otro objeto de la invención es el uso de una mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas, teniendo la mezcla un pH de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2, para fabricar una composición farmacéutica sólida oral estable e dosis fija que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa con un pH de 4,7 a 5,0, preferiblemente 4,9.

En una realización preferida los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio.

En una realización preferida el ramipril está en forma de gránulos recubiertos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino.

Otro objeto de la invención es el uso de Ramipril y besilato de Amlodipino en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial y la prevención de otras enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares y cardíacos e insuficiencia renal en donde dicho medicamento es una composición sólida estable de dosis fija según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La composición farmacéutica sólida oral estable de dosis fija de la invención comprende Ramipril, besilato de Amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el Ramipril está físicamente separado del besilato de amlodipino y se desarrolla sin adición de ningún agente basificante.

En una realización específica, el pH de la combinación está entre 4,7-5,0 o es preferiblemente aproximadamente 4,9.

Esta forma de dosificación sólida de combinación de dosis fija es particularmente ventajosa porque el besilato de amlodipino no sufre degradación y este producto de combinación muestra impurezas reducidas y controladas incluso menores que con relación a los productos de referencia individuales con la misma dosis cuando son expuestos a un envase terminado.

La preparación de formulaciones farmacéuticas estables de ramipril es complicada porque es susceptible a ciertos tipos de degradación que depende del pH.

La formación de Ramipril DKP es totalmente dependiente del pH de la formulación, especialmente a valores de pH muy bajos. La bibliografía publicada dice que el aumento del pH del microambiente del Ramipril minimiza la formación de impurezas DKP.

Mientras con Amlodipino, la Impureza D fotodegradante del Amlodipino se forma más en ambiente alcalino y menos en ambiente débilmente ácido. El pH de los comprimidos de Istín es 7,2 mientras que el pH de Cardace es ~4,2-4,3. (Frente a pH 4,7-5,0 en los comprimidos de Ramipril+Amlodipino).

La inclusión de besilato de Amlodipino extragranular (específicamente mezclado en seco) que es básico en la naturaleza en el producto FDC confería el pH del comprimido FDC de entre 4,7-5,0. Así, se mejoró la estabilidad del Ramipril en la formulación de combinación.

Del mismo modo, debido a la naturaleza ácida del ramipril, se mejoró la estabilidad del amlodipino con respecto a la formación de Impureza D /un fotodegradante que se forma más en ambiente alcalino y menos en ambiente ácido).

Por lo tanto de esta forma, el efecto sinérgico estabilizante del pH de los dos principios activos y la selección apropiada del grado compresible directo (bajo grado de humedad) de los excipientes permite la formulación de un producto de combinación sensible a la degradación. El resultado era que la Impureza D del Amlodipino y Ramipril DKP se encontraron que eran menores que en sus productos innovadores individuales.

Se prefieren las composiciones de Ramipril y besilato de Amlodipino.

Los dos principios activos están presentes en una forma de dosificación de una unidad tales como comprimidos o pelets, en donde el Ramipril está separado físicamente del besilato de amlodipino.

Había una necesidad de formular los dos principios activos en forma de dosificación de comprimidos debido a las ventajas probadas y bien conocidas sobre la forma de dosificación en cápsulas que ya son comercializadas con el nombre comercial de cápsulas RAMISTAR-A, cápsulas NAPRIX-A y cápsulas STAMACE por Lupin Laboratories de India, Libb's Laboratories de Brasil y Dr. Reddy's Laboratories de India respectivamente. Las formas de dosificación en comprimidos no requieren condiciones de fabricación especializadas como baja humedad durante el procesado debido a la presencia de gelatina en las carcasas de la cápsula.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas, y en donde en pH de la mezcla excipiente es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención con besilato de amlodipino & ramipril se seleccionan de diluyentes adecuados tales como celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y lubricantes adecuados tales como estearilfumarato de sodio.

En una forma preferida del comprimido, el ramipril está presente en forma de gránulos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino añadido extra granularmente junto con los excipientes.

El ramipril se granula con un aglutinante tal como HPMC y los gránulos se secan y se mezclan con excipientes junto con el amlodipino añadido extra granularmente.

Las composiciones preferidas de la presente invención contienen uno o más de los componentes siguientes en el intervalo de concentraciones indicado (% en peso): Ramipril (2,5-10%), besilato de amlodipino (7%), diluyente aproximadamente 35%-50% desintegrante aproximadamente 40-45%, aglutinante aproximadamente 0,4-2% y lubricante aproximadamente 0,2-0,6%

Las composiciones más preferidas de la presente invención contienen uno o más de los componentes siguientes en el intervalo de concentraciones indicado (% en peso): Ramipril (2,5-10%), besilato de amlodipino (7%), diluyente aproximadamente 36,73%-45,56%, desintegrante aproximadamente 44%, aglutinante aproximadamente 0,44 -1,77% y lubricante aproximadamente 0,5%.

El pH final observado para la fórmula de la invención de comprimidos de combinación de dosis fija de Ramipril y Amlodipino es de 4,7 a 5,0 preferiblemente aproximadamente 4,9, mientras que el pH del producto de referencia individual se ha encontrado que es; 7,2 para el besilato de amlodipino (comprimidos Istin) ~4,2-4,3 para Ramipril (Cardace).

El material de envasado primario final usado es envasado en blíster, es decir, dúplex (300micPVC/90gsmPVdC). Estos materiales evitarán la generación en aumento de la Impureza D en el amlodipino, inhibiendo de esta forma la exposición directa de la luz del sol en el producto de fármaco.

Comportamientos de estabilidad.

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

El Ramipril y el Besilato de Amlodipino son bien conocidos en la técnica anterior por su inestabilidad química y por lo tanto tendencia a la degradación. Basado en estudios de compatibilidad extensivos de excipientes de fármacos y de caracterización de excipientes, se formularon juntos los dos principios activos inestables en una forma de dosificación estable, en donde se observó que la formulación de ensayo de formulación era mejor que los productos de referencia individuales con respecto a las impurezas

En las composiciones según la invención, se encontró 3,19 % (p/p) de Impureza Ramipril DKP (degradante potencial) después de 6 meses a 40°C/75% HR, con respecto al producto de referencia individual Cardace que era 3,29% cuando el Ramipril y el amlodipino estaban físicamente separados. Cuando se compararon los perfiles de impureza del producto de ensayo con las marcas comercializadas como Ramistar-A y/o Stamace, entonces se observó que la impureza Ramipril DKP y la impureza D de Amlodipino eran significativamente menores en la formulación de ensayo.

Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención fueron sometidas a estudios de estabilidad acelerada en las siguientes condiciones; 40°C & 75 % humedad relativa HR y 25°C & 60 % HR. Estos se evaluaron en base al ensayo, disolución in vitro, contenido de humedad y sustancias relacionadas medidas entre el tiempo de inicio y 6 meses para el Ramipril, así como para el besilato de amlodipino.

Las composiciones específicas de la invención tienen un impacto decreciente en el perfil de degradación del besilato de amlodipino.

Los resultados proporcionan un descenso significativo en la Imp D de Amlodipino D & Ramipril DKP cuando el Ramipril y el Amlodipino están ambos separados físicamente.

Específicamente, se investigó que niveles los niveles de impurezas en el Amlodipino son bastante bajos, dentro del límite objetivo en la fórmula en que se añadía Ramipril granulado y Amlodipino en la porción extragranular. Esta composición muestra niveles de impurezas mucho menores que los de los productos de referencia. La adición de Amlodipino extra-granularmente impartía estabilidad significativa a la formulación porque esto conduce a minimizar el contacto partícula a partícula entre los dos principios activos, que son por otra parte individualmente altamente inestables si se formulan con excipientes apropiados.

La formulación de dos ingredientes activos individuales en una única forma de dosificación era un reto desde el punto de vista de la inestabilidad química.

Esto se consiguió mediante la selección apropiada de mezcla de excipientes o placebo en proporciones adecuadas y mezclados con los ingredientes activos. Era el Ph del placebo el que jugaba un papel importante en la creación de un pH deseado en el microambiente alrededor de los principios activos que estabilizaba el producto.

Por ello, se usaron en la formulación mezclas de placebos diferentes de diferentes pH y se mostró la estabilidad para estudiar el efecto del "pH de la mezcla de placebos" frente al porcentaje de degradantes potenciales en el producto de combinación de dosis fija.

Los resultados de estabilidad indican claramente una contribución significativa del pH del placebo en la estabilidad de la formulación. La elección del pH adecuado del placebo en la formulación depende ahora del nivel de impurezas en el producto (es decir, Impureza D originada del Amlodipino y Ramipril DKP del Ramipril).

Se eligió finalmente el uso del placebo que impartía un pH entre 6,1 y 6,3, preferiblemente 6,2 ya que el nivel de Ramipril DKP era menor en comparación a las formulaciones que tienen un pH de Placebo de 6,4 & 6,7 .

Había una contribución significativa de pH del microambiente alrededor de los principios activos que era responsable de la estabilización del producto de combinación y esta interferencia no se podía anticipar.

Se añadió el peso unitario de los comprimidos de placebo a 50 ml de agua purificada y se agitó manualmente usando una varilla de vidrio limpia y se anotó el pH usando un pH-metro calibrado adecuado.

Comportamientos de homogeneidad y uniformidad.

Después de la estabilización del producto, era un reto el desarrollo de una formulación robusta y escalable.

De hecho, el propósito era entonces alcanzar homogeneidad y uniformidad, es decir, igualar las densidades aparentes de los gránulos de Ramipril y la porción extra granular de la formulación para alcanzar una homogeneidad adecuada del principio activo (especialmente Amlodipino).

Debido a que se encontró que la densidad aparente de Amlodipino y la celulosa microcristalina era de 0,313 g/ml y 0,347 g/ml respectivamente, era difícil igualarla con la de los gránulos de Ramipril cuya densidad se encontró que era de 0,277 g/ml.

Por lo tanto, había una necesidad de aumentar la densidad aparente de los gránulos de Ramipril.

Esto se hizo mezclando con un excipiente de densidad aparente mucho mayor (en la presente memoria como almidón pregelatinizado) de forma que la densidad aparente de los gránulos de Ramipril y el almidón pregelatinizado alcanza un valor próximo a la densidad aparente de la porción extra granular (en la presente memoria besilato de Amlodipino+ celulosa microcristalina).

A continuación, para alcanzar una homogeneidad adecuada y mejorar la distribución de los principios activos, se eligió la metodología de mezcla co-tamizado basada en las densidades aparentes. Los resultados con este método eran mejores que con el método "geométricamente" de mezcla.

Comportamientos de disolución.

El "comportamiento de disolución" de un comprimido que contiene la combinación de ramipril y besilato de amlodipino se compara con el comportamiento

de la disolución de cada producto de referencia en condiciones multimedia de disolución tales como HCl 0,1 N, tampón acetato pH 4,5 y tampón fosfato pH 6,8. El progreso de la disolución se monitorizó a distintos tiempos entre el punto inicial y 60 minutos.

Los resultados muestran que los comportamientos de disolución del comprimido que contiene la combinación de Ramipril y besilato de amlodipino del a invención son equivalentes a los comportamientos de disolución de los comprimidos que contienen cada ingrediente activo ramipril o amlodipino solos.

Bioequivalencia.

El estudio de bioequivalencia se alcanzó entre el Producto de Ensayo: Comprimidos de Combinación de Dosis Fija de 10 mg de Ramipril y 5 mg de Besilato de Amlodipino del a invención y combinación de dosis libre del Producto de Referencia: Comprimidos de 10 mg de Cardace® (Ramipril) de Aventis Pharma Ltd., India y comprimidos de 5 mg de ISTIN® (Besilato de Amlodipino) de Pfizer, UK, en ayunas en sujetos humanos varones normales, saludables, adultos, en un estudio cruzado aleatorizado.

Metodología:

En este estudio participaron un total de 46 sujetos varones adultos, saludables. Los sujetos se confinaron en las instalaciones al menos 10 horas antes de la dosificación hasta 48 horas posteriores a la dosificación durante cada periodo. Después de ayuno de toda la noche de al menos 10 horas, se administró a los sujetos el fármaco de estudio (una dosis oral única del producto de ensayo o ambos productos de referencia mediante un programa aleatorizado) con 240 mL de agua en cada periodo. Se recogieron de los sujetos un total de 29 muestras de sangre (cada una de 6 mL) durante cada periodo de estudio desde la pre-dosificación a 216,00 horas (post-dosificación). Se recogieron las muestras a 72,00, 120,00, 168,00 y 216,00 horas con posterioridad a la dosis de forma ambulatoria. El análisis de las concentraciones de plasma de Ramipril, Ramiprilat y Amlodipino se realizó mediante un método analítico LC-MS/MS validado. Se usó un método no compartimental para calcular los parámetros farmacocinéticos usando un perfil tiempo concentración de fármaco. Se realizó la comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones para evaluar la bioequivalencia de Ramipril, Ramiprilat y Amlodipino.

Conclusión

Basado en el análisis estadístico de Ramipril, Ramiprilat y Amlodipino se concluye que el Producto de Ensayo: COMPRIMIDOS 10/5 mg DE RAMIPRIL & AMLODIPINO es bioequivalente con el Producto de Referencia (1): Cardace

(Comprimidos I.P de Ramipril) y el Producto de Referencia (2): ISTIN [Amlodipino (como besilato)] en términos de velocidad y extensión de absorción en ayunas.

Método de fabricación.

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

1. granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos y secar los gránulos,
2. mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables,
3. mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa 2 con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa 3);
4. lubricar la mezcla de la etapa 3); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
5. Comprimir la mezcla en comprimidos.

Preferiblemente en la etapa 1) los excipientes aceptables se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio. Preferiblemente el aglutinante aceptable se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

En una realización preferida, para conseguir la homogeneidad de los comprimidos, el procedimiento comprende las etapas siguientes

- 1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
 - 1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.
 - 2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina
 - 3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad.
 - 3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.
 - 3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.
 - 4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio.

5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

Ejemplos.

Ejemplo 1.Composición usando el placebo de pH 6,2

Etapas Nº	Ingredientes	Mezcla	pH *	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	Principios Activos	} 4,8-4,9	10,00
2	Besilato de Amlodipino			7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	Placebo/ excipientes	} 6,2	1,77
4	Almidón Pregelatinizado			44,00
5	celulosa microcristalina			36,73
6	estearilfumarato de sodio			0,50

* Cantidad de material tomado y dispersado en 50 ml de agua purificada

Procedimiento:

1. Anadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Mezclar geométricamente el Ramipril con almidón pregelatinizado.
3. Mezclar geométricamente el Besilato de Amlodipino & celulosa microcristalina & mezclar con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 minutos en un mezclador para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

Tabla No.1

<u>Periodo/Condición de estabilidad</u>	<u>Comprimidos de Ramipril+Amlodipino</u>	
	<u>Impureza D de Amlodipino</u>	<u>Impureza Ramipril DKP</u>
<u>Inicial</u>	<u>No detectado</u>	<u>0,12%</u>
<u>6 M a 40°C & 75% HR</u>	<u>0,1%</u>	<u>3,19%</u>

El estudio del efecto del pH del placebo sobre la estabilización de los dos principios activos en los ensayos adicionales de la formulación se realizó usando diferentes proporciones de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

Ejemplo 2 : Composition usando placebo de pH 6,40

S. No.	Ingredientes	Mezcla	pH *	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	Principios	} 4,8-4,9	10,00
2	Besilato de Amlodipino	Activos		7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	Placebo/ excipientes	} 6,4	1,77
4	Almidón Pregelatinizado			44,00
5	celulosa microcristalina			16,73
6	Estearilfumarato de sodio			0,50

* Cantidad de material tomado y dispersado en 50 ml de agua purificada

Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Mezclar geométricamente los gránulos de Ramipril con celulosa microcristalina
3. Mezclar geométricamente el Besilato de Amlodipino & almidón pregelatinizado & se mezclan con los materiales de la etapa 2 & se mezcla durante 25 minutos en un mezclador para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

Tabla No.2

Periodo/Condición de estabilidad	Comprimidos de Ramipril+Amlodipino	
	Impureza D de Amlodipino	Impureza Ramipril DKP
Inicial	No detectado	0,17%
6 M a 40°C & 75% HR	0,13%	9,8%

Ejemplo 3: Composición usando placebo de pH 6,7

S. No.	Ingredientes	Mezcla	pH *	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	Principios Activos	} 4,8-4,9	10,00
2	Besilato de Amlodipino			7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	Placebo/ excipientes	} 6,7	1,77
4	Almidón Pregelatinizado			10,00
5	celulosa microcristalina			70.73
6	estearilfumarato de sodio			0,50

* Cantidad de material tomado y dispersado en 50 ml de agua purificada

Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Mezclar geométricamente el Ramipril con almidón pregelatinizado.
3. Mezclar geométricamente el Besilato de Amlodipino & celulosa microcristalina & mezclar con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 25 minutos en un mezclador para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

Tabla No.3

Periodo/Condición de estabilidad	Comprimidos de Ramipril+Amlodipino	
	Impureza D de Amlodipino	Impureza Ramipril DKP
Inicial	No detectado	No detectado
6 M a 40°C & 75% HR	0,1%	3,46%

Los resultados de estabilidad de los ejemplos no. 1, 2 y 3 indican claramente una contribución significativa del pH del placebo en la estabilidad de la formulación. La elección del pH adecuado del placebo en la formulación ahora depende del nivel de impurezas en el producto (es decir, Impureza D que se origina a partir de Amlodipino y Ramipril DKP a partir de Ramipril) Se eligió finalmente el uso del placebo que imparte un pH de 6,2 ya que el nivel de Ramipril DKP era el menos en comparación con las formulaciones que tienen pH del Placebo de 6,4 & 6,7

Había una contribución significativa del pH del microambiente alrededor de los principios activos que era responsable de la estabilización del producto de combinación.

Después de la estabilización del producto, los experimentos siguientes muestran como alcanzar la homogeneidad y uniformidad y desarrollo de una formulación robusta y escalable.

Ejemplo 4 :

S. No.	Ingredientes	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	2,5
2	Besilato de Amlodipino	7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	0,44
4	Almidón Pregelatinizado	$4,40 \times 10^{-2}$ (44,0)
5	celulosa microcristalina	45,56
6	estearilfumarato de sodio	0,50

Procedimiento:

1. Añadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Co-tamizar los gránulos de Ramipril con celulosa microcristalina a través de un tamiz de malla #30.
3. Co-tamizar el Besilato de Amlodipino & almidón pregelatinizado & se mezclan con los materiales de la etapa 2 & se mezcla durante 5 minutos en un mezclador para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

En los ejemplos 4 y 5 las cantidades de API y los excipientes son diferentes del ej 1 a 3.

Tabla No.4:

	Uniformidad de contenido en los comprimidos de 2,5/5 mg de Ramipril+Amlodipino	
	Contenido de Amlodipino	contenido de Ramipril
Media	94,2%	108,6%
% RSD	5,0%	3,5%

Para conseguir una homogeneidad adecuada y mejorar la distribución de los principios activos se han empleado diferentes metodologías de mezcla basadas en las densidades aparentes.

El propósito aquí era igualar las densidades aparentes de los gránulos de Ramipril y la porción extra granular de la formulación para alcanzar la homogeneidad adecuada del principio activo (especialmente Amlodipino).

Debido a que se encontró que la densidad aparente de Amlodipino y la celulosa microcristalina era de 0,313 g/ml y 0,347 g/ml respectivamente, el propósito era igualarla con la de los gránulos de Ramipril cuya densidad se encontró que era de 0,277 g/ml.

Por lo tanto, el aumento de densidad aparente de los gránulos de Ramipril se realizó mezclando con un excipiente de densidad aparente mucho mayor (en la presente memoria como almidón pregelatinizado) de forma que la densidad aparente de los gránulos de Ramipril y el almidón pregelatinizado alcance un valor próximo a la densidad aparente de la porción extra granular (en la presente memoria besilato de Amlodipino+ celulosa microcristalina).

Los ensayos siguientes con esta metodología muestran como alcanzar una buena homogeneidad en la formulación.

Ejemplos 5:

S. No.	Ingredientes	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	2,50
2	Besilato de Amlodipino	7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	0,44
4	Almidón Pregelatinizado	$4,40 \times 10^{-2}$ (44,0)
5	celulosa microcristalina	45,56
6	estearilfumarato de sodio	0,50

Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.
3. Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina & mezclarlos con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador para alcanzar la homogeneidad.
4. Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.
5. Mezclar la etapa 2,3 y 4 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.

- 6. Lubricar la mezcla de la etapa 5 usando estearilfumarato de sodio.
- 7. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

Tabla No.5:

	Uniformidad de contenido en los comprimidos de 2,5/5 mg de Ramipril+Amlodipino	
	Contenido de Amlodipino	contenido de Ramipril
Media	100,3%	99,1%
% RSD	1,2%	1,6%

Ejemplo 6: Perfiles de Disolución de Bioequivalencia.

Los perfiles de disolución de los productos de la invención se comparan con los perfiles de disolución de los productos de referencia. Estos estudios se realizaron con las condiciones del estudio de perfiles de disolución multimedia establecidas a continuación.

Perfil de disolución Multi Media de comprimidos de 10/5 mg de Ramipril+Amlodipino

Tabla no. 6

Liberación de fármaco Amlodipino (%)					
Puntos de tiempo (Min)	5	10	15	30	45
0,1N HCl 75 rpm 900 ml Pala					
Istin 5mg	95	97	97	96	97
Istin 5mg	97	97	97	96	96
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	87	86	86	88	87
Tampón Acetato pH 4,5 75 rpm 900 ml Pala					
Istin 5mg	90	94	94	94	93
Istin 5mg	94	94	94	93	95
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	91	93	92	91	92
Tampón Fosfato pH 6,8 75 rpm 900 ml Pala					
Istin 5mg	79	87	87	88	90
Istin 5mg	80	88	89	90	91
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	79	87	89	87	89
Liberación de fármaco Ramipril (%)					
Puntos de tiempo (Min)	5	10	15	30	45

0,1N HCl 75 rpm 900 ml Pala					
Cardace 10mg	95	95	96	96	96
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	104	104	104	106	106
Tampón Acetato pH 4,5 75 rpm 900 ml Pala					
Cardace 10mg	95	96	96	96	96
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	99	100	100	100	101
Tampón Fosfato pH 6,8 75 rpm 900 ml Pala					
Cardace 10mg	96	96	97	97	97
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	98	99	99	100	100

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida oral de dosis fija que comprende Ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ramipril en forma de gránulos recubiertos está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa con un pH de 4,7 a 5,0, preferiblemente 4,9.
3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde el comprimido está además envasado en un paquete de blíster dúplex.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde Ramipril representa entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 20% en peso de la composición total, preferiblemente aproximadamente 2,5% o aproximadamente 10% en peso de la composición total.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el besilato de amlodipino representa entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% en peso de la composición total y preferiblemente aproximadamente 7,0%.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en donde el pH de la mezcla de excipientes es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.
7. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la cantidad de ramipril está comprendida entre 2,5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 2,5mg o 10mg.
8. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la cantidad de besilato de amlodipino está comprendida entre 5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7mg.
9. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma de un comprimido en donde el peso total del comprimido está entre 80mg y 100mg, preferiblemente 100mg.
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que tiene menos de aproximadamente 3,19% (p/p) de Ramipril DKP e Impureza D de

Amlodipino de menos de aproximadamente 0,14% (p/p) después de 6 meses a 40°C & 75% HR.

11. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde el procedimiento comprende las etapas de:

- 1) granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos,
- 2) secar los gránulos;
- 3) mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 4) mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa iii);
- 5) lubricar la mezcla de la etapa iv); optionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
- 6) Comprimir la mezcla en comprimidos.

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usado en la etapa 1 y 3) del procedimiento se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en el que el pH de la mezcla excipientes es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2

13. El procedimiento de la reivindicación 12 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxipropil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio

14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que además comprende la etapa de recubrir el comprimido y envasarlo en un paquete blister dúplex adecuado.

15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 que comprende la etapa de

- 1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxipropil metil celulosa
 - 1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.
 - 2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina

3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad.

3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.

3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.

4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio.

5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

16. Uso de una mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas, teniendo la mezcla un pH de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2, para fabricar una composición farmacéutica sólida oral estable e dosis fija que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa con un pH de 4,7 a 5,0, preferiblemente 4,9.

17. Uso según la reivindicación 16 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxipropil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio

18. Uso según la reivindicación 16 o 17 en donde el ramipril está en forma de gránulos recubiertos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino.

19. Uso de Ramipril y besilato de Amlodipino en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial y la prevención de otras enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares y cardíacos e insuficiencia renal en donde dicho medicamento es una composición sólida estable de dosis fija según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

Resumen:

La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas estables sólidas de dosis fija que comprenden ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, y a su preparación

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

15743
72247

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

domiciliado (s) en/of Brünigstrasse 50, 65929 Frankfurt, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 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, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; 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 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, 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, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary 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 07. MAR. 2007
en/in _____
por/by Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Firma [Signature] Signature [Signature]

Nummer 264/2007 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, dass er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,

2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

werden hiermit beglaubigt.

have signed this document.

Sie sind mir persönlich bekannt.

They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, dass die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 02. März 2007 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on March 2, 2007, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 09. März 2007



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR

Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.

Gebühr § 150 Kost.O.

Steuer 19 %

13,50 EUR

13,-- EUR

5,04 EUR

31,54 EUR

====

APOSTILLE



(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
2. Diese öffentliche Urkunde
3. ist unterschrieben von Klaus Peter Friedrich
4. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
5. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

Notars

Notar

Bestätigt



5. in Frankfurt/Main
6. am 14.03.07
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 2565
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

i.V. Franke

TRADUCCION OFICIAL No. 12028

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la compañía Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, domiciliada en Brüningstrasse 50, 65929, Frankfurt, Alemania, nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y DANIEL PEÑA, tpa 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Hay dos firmas ilegibles de los representantes legales de dicha compañía, señores Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer.

Número 264/2007 del Protocolo notarial

El notario hace constar que preguntó a los comparecientes por una actuación previa en el sentido del Art. 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de legalizaciones, lo cual fue respondido negativamente:

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes reconocidas por mí de los señores

- 1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domiciliado en Niedernhausen
- 2. Apoderado especial Dieter Breuer, domiciliado en Frankfurt.

A ambos los conozco en persona.

Certifico igualmente que las personas 1. y 2. están facultadas para representar conjuntamente a la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH domiciliada en Frankfurt am Main

Según inscripción en el Registro de Comercio – HR B 40661 – la cual el notario tuvo a la vista el 02 de marzo de 2007 y, respectivamente, según poder presentado.

Frankfurt am Main, 09 de marzo de 2007

Fdo.: firma ilegible
Notario

(sello redondo en tinta)
Klaus Peter Friedrich – Notario de Frankfurt am Main

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 091
1978

Cálculo de Costas:

Valor: 10.000,-- Euros	
Derechos Art. 141, 32, 45 KostO	23,50 Euros
Derechos Art. 150 KostO	13,-- Euros
IVA 19%	<u>5,04 Euros</u>
	31,54 Euros

Fdo.: firma ilegible
Notario

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por Klaus Peter Friedrich
3. Actuando en calidad de notario oficialmente nombrado
4. Lleva el sello del notario

Certificado

5. en Frankfurt/Main
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 91 Ea A 2565
9. Sello
(Hilo y oblea notarial)
El Presidente del Tribunal Regional
De Frankfurt am Main

6. el 14.03.2007

10. Firma
Fdo.: firma ilegible
p.e. Franke

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 15 de mayo de 2007.
C. 2115

LUZ ARIACABE HERNANDEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 de 2004
Ministerio de Justicia

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAY 17 P 12:14

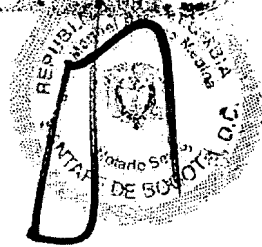
BOGOTÁ
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

852917

COLOMBIA
QUE YA FIRMAR APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA
BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
del Amparo de
Herrero
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARÍA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ. 17 MAY 2007



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

Poder conferido el : 07 de marzo de 2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

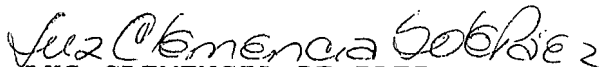


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogota, D.C. 03 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.

Comparecieron:

Emilia Guerrero
Wilfrido Soto
María de Jesús

Quien(es) exhibi(eron) la(s) C.C.

4320171721929
05456344173175

Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es claro.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Guerrero
Luz Clemencia Sobrera



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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0083434

Bogotá D.C., Agosto 15 de 2012 - 08:05:57

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	194851215	14/08/2012	32.045.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-143299- -00000-0000

Fecha: 2012-08-23 16:05:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

COLO: 15743 - 841-001-9

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

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

Agosto 15 de 2012 - 08:06:09

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0085212
		Bogotá D.C., Agosto 21 de 2012 - 11:55:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367	RE
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO	
RECIBO DE CA	999999999	66428	03/07/2012		165.000.00	
RECIBO DE CA	999999999	75263	24/07/2012		5.000.00	
RECIBO DE CA	999999999	83382	15/08/2012		100.000.00	

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	270.000.00
			\$270.000.00
=====			

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-143299- -00000-0000
Fecha: 2012-08-23 16:05:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

0010:15743-841-0019



No. 12-143299- -00000-0000

Fecha: 2012-08-23 16:05:34
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 35

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT

☐
☐
☐
☐
☐

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

☐