



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-37959

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO

COMPRIMIDO BICAPA QUE COMPRENDE TELMISARTAN W

AMLODIPINO

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 9/20

A 61K 31/4184

A 61K 31/4422

71 SOLICITANTE

A 61P 9/00 A 61P 3/10 A 61P 25/28
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,

PA 05 06 2007

(Resolución)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-037959-00000-0000

Fecha 2007-04-17 15:05:54 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 1° PATENTEEYI Evs 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 76

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE.

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I

☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: **Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania**

Domicilio: **55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania**

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual
Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 88 60**
E-mail: **clientes@camva.com**
Domicilio: **Bogotá, Colombia**

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número **438 019** T P **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Wolfram EISENREICH**
Kirchstrasse 16/1,
89081 Ulm,
Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/EP2005/011598**

Fecha **29 de octubre de 2005**

Publicación Internacional No **WO 2006/048208 A1**

Fecha. **11 de mayo de 2006**

6

Título (54)

**COMPRESO BICAPA QUE COMPRENDE TELMISARTAN Y
AMLODIPINO**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

5 de noviembre de 2004

(31) Número de Solicitud

04026234 7

9

Comprobante de pago No.: 07-28.119

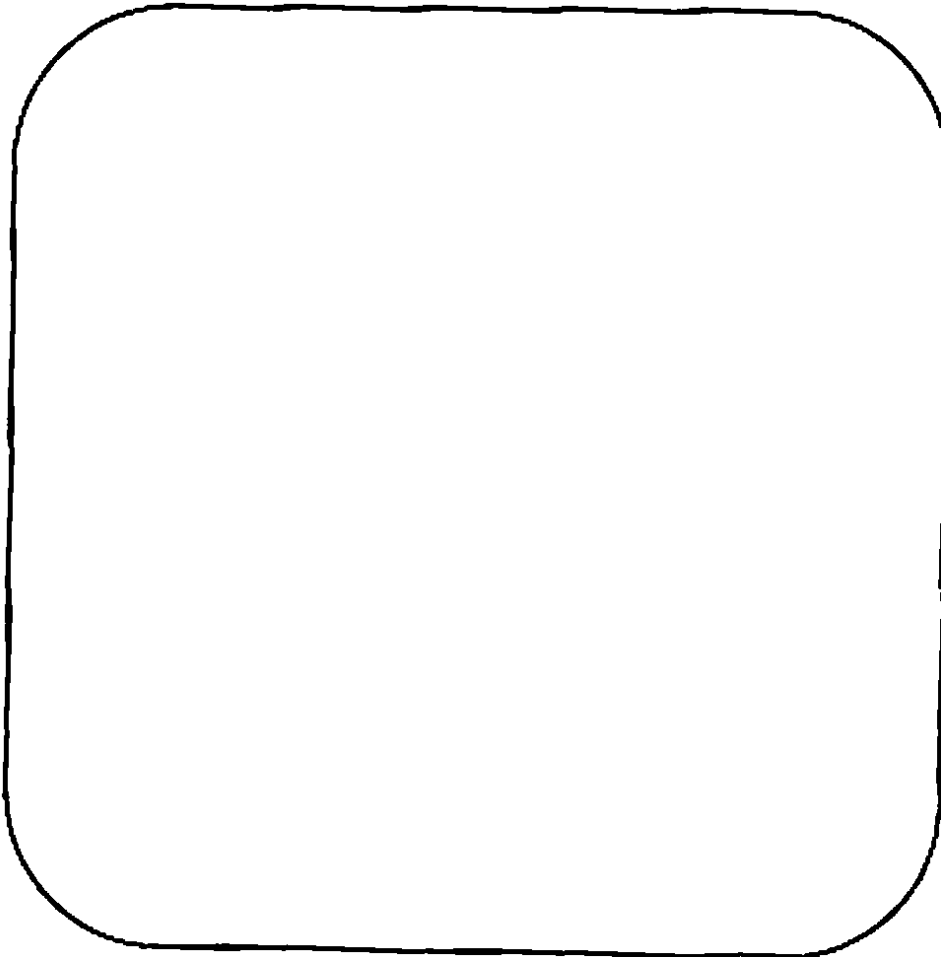
Fecha: 9 de abril de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar 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:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C C. 438 019 de Usaquén T P 31 929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/048208 A1**

Descripción

Páginas 27 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ **Extracto de publicación.**

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen

está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD BUHR

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL. GENERAL DE COLOMBIA



Dirección para la Nación

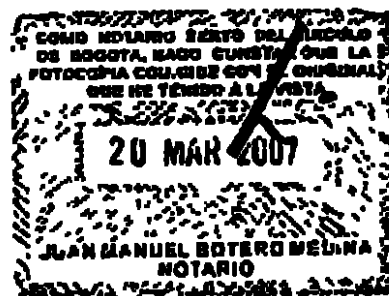
US \$ 6.-

Fondo Rotatorio

US \$ 100.-

Tasa consular

US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60 **PAGADO**



COMO NOTARIO SEATO DEL CIVIL
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

20 MAR 2007

JUAN MANUEL BOTERO M.D. MA
NOTARIO

1-24-51 334 CED

RELATIONS

P. J. ...

RECEIVED
JAN 10 1968
FBI - NEW YORK

FBI - NEW YORK
JAN 10 1968

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 Consulado de Colombia, en el extranjero, y al 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 (amnos) 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, enseñas, 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 proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 comes, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of 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, 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, collude, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce and ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

In/en INTERNATIONAL GMBH

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

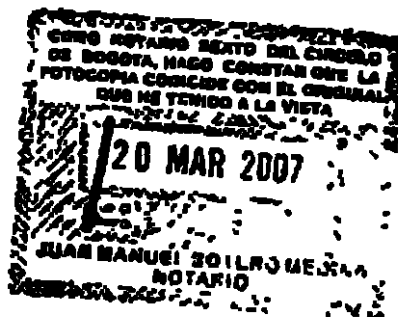
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, certifying the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de F.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UP Nr. 2859 / 95 V

Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren.

1 Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..

2 Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit

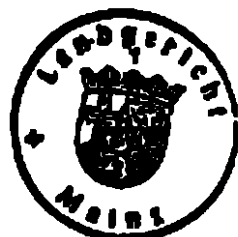
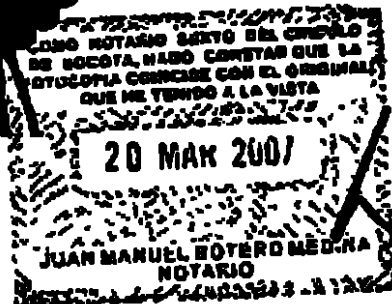
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregi-
ster des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International
GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen
unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als
Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 [1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors
Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des hei-
gedruckten Dienst - ~~siegel~~ - siegels werden hierdurch
bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte
zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legitima-
tion

(Wert: DM 5,00,-)

JVKostO. v. 20.7.1987

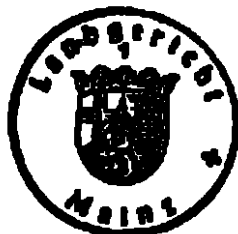
BGBI I S. 881

DM 5,00,-

15. DEZ. 1995

Mainz, den

Amtsnotar



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des Landgerichts

Dr. Hans Paul F. Müllerberg

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Aleman, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

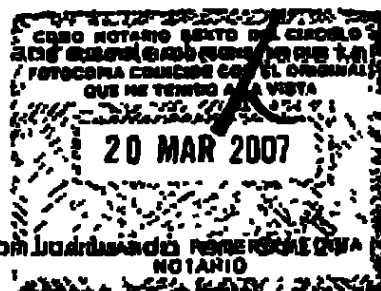
IA continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERNERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23535; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNACIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Prolixulo notarial No. 2639/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas
mi por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chlm., domiciliado en 55411 Bingen
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen
- a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Buehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HK B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblas roja en relieve:)

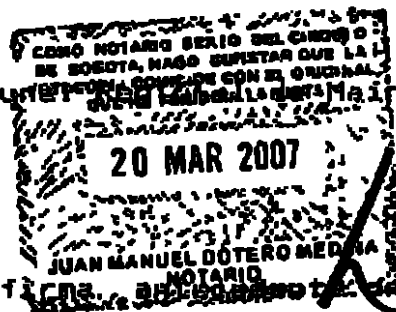
El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal de Notarías Mainz)



910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma, apoderada del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

-112.44711-
REPOSICION
Remoción No. 203 Mainz

El Presidente del Tribunal Regional

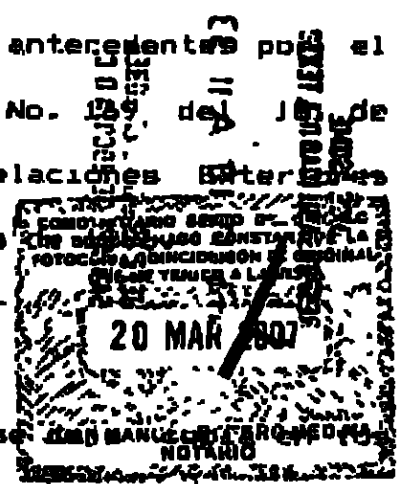
(E) ldo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tutenberg)

Cuotas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gaceta Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriormente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 129, del 13 de
diciembre de 1978, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--



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

Santafé de Bogotá. 6 de enero de 1996.

[Handwritten signature]
LUZ ARRIAGA DEL REAL
NOTARIO
BOGOTÁ, D.C.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C. _____
CONCIDE CON LA REGISTRADA CON EL (LLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1400 ENE 10 A 11:33

JEFE DE AGENTIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE HACIENDA
EXTERIOR

[Handwritten signature]
07/01/96

CUYA FIRMA
INDICADO EN
LAS ENTENCIONES

COMO NOTARIO SEXTO EN
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL
QUE SE TIENE A LA VISTA

20 MAR 2001

JUAN MANUEL
NC

TELEFONO 1271 111 JAMESB
 TEL. 1277 CAV/ CO
 1231740 371 CAV/ UP

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO WSKI
 CARRETA 40, No 72 35
 BOGOTA 8, COLOMBIA

CONSEJO ELECTORAL NACIONAL CAV
 TELEFONO 571 (1) 1130118
 CARLOS CAVELEYES

Señor Jefe de la
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 Superintendencia de Industria y Comercio
 E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.824 de Bogotá

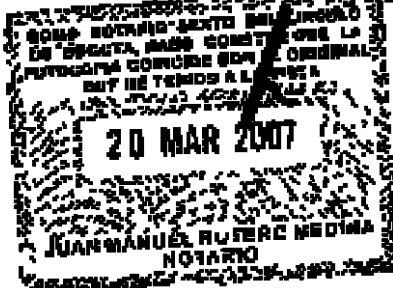
Acepto:

Emilio Ferrero

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

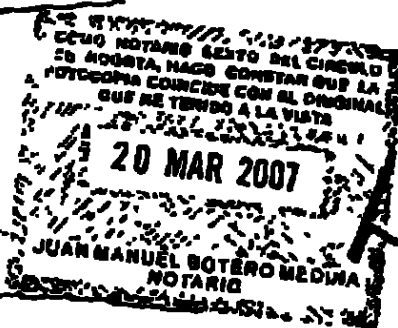
Bogotá, D. C. 11 ENE 1996
Ante M. PABLO MENDEZ BARRIAS
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparación(es) [Firma]

quien(es) exhibió(n) el documento 2877924
938019

y la(s) Libreta(s) Militar(es) [Firma]

domiciliado(s) en Bogotá y declararon que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento son la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia su firma está diligenciada.

[Firma]



[Firma]



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



THIS PUBLICATION IS AVAILABLE THROUGH THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT) AND THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT) AND THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
11 May 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/048208 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/28 (2006.01) A61P 9/08 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4122 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(72) Inventor; and

(73) Inventor/Applicant (for US only): EISENMEICH, Wolfram (DE/DE); Kirscher, 167, 89081 Ulm (DE).

(74) Common Representative: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE)

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/011596

(22) International Filing Date: 29 October 2005 (29.10.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Date:

04026234.7 5 November 2004 (05.11.2004) EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AT, AU, AL, AM, AR, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SI, SK, SL, SM, SY, TT, TM, TN, TR, TZ, UA, UK, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and so be republished in the event of receipt of amendments

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AR, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CO, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GU, GE, GU, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MY, NA, NE, NG, NI, NL, NU, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE only: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE/DE) Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE)

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (DU/DE), Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: BILAYER TABLET COMPRISING TELMISARTAN AND AMLODIPINE

(57) Abstract: A bilayer tablet comprises a first layer formulated for instant release of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan from a dissolving tablet matrix and a second layer formulated for instant release of the calcium channel blocker amlodipine from a disintegrating or eroding tablet matrix



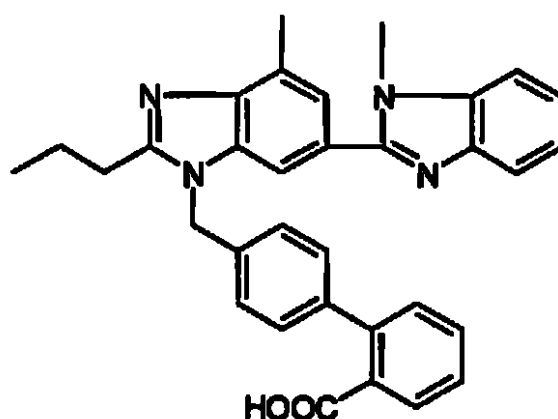
2006/048208 A1

BILAYER TABLET COMPRISING TELMISARTAN AND AMLODIPINE

The present invention relates to a pharmaceutical tablet comprising a first layer of the
 5 angiotensin II receptor antagonist telmisartan in a dissolving tablet matrix and a
 second layer of the calcium channel blocker amlodipine in a disintegrating or eroding
 tablet matrix.

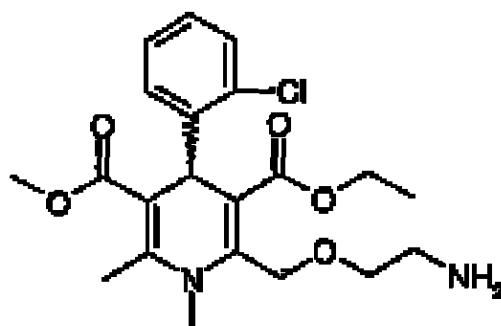
Background of the Invention

10 Telmisartan is an angiotensin II receptor antagonist developed for the treatment of
 hypertension and other medical indications as disclosed in EP-A-502314. Its
 chemical name is 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-
 benzimidazol-1-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acid having the following structure:



15 Telmisartan is manufactured and supplied in the free acid form. It is characterized by
 its very poor solubility in aqueous systems at the physiological pH range of the
 gastro-intestinal tract between pH 1 to 7. As disclosed in WO 00/43370, crystalline
 telmisartan exists in two polymorphic forms having different melting points. Under the
 20 influence of heat and humidity, the lower melting polymorph B transforms irreversibly
 into the higher melting polymorph A.

Amlodipine was first disclosed in EP-A-89167. It belongs to the group of calcium
 channel blockers and its chemical name is 3-ethyl-5-methyl-2-(2-
 25 aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-
 pyridinedicarboxylate, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, M_R 408,88, having the following structure:



Pharmaceutically amlodipine is used as maleate ($C_{24}H_{29}ClN_2O_4$; M_R 524,96),
benzenesulfonate or besylate ($C_{25}H_{31}ClN_2O_6S$; M_R 587,10; EP-A-244944) and
5 mesylate salt ($C_{21}H_{29}ClN_2O_6S$; M_R 502,01).

"Calcium channel blockers" are also called "calcium antagonists" or "calcium
blockers". They are medications that decrease the heart's pumping strength and
relax blood vessels. They are used to treat high blood pressure, angina (chest pain
10 or discomfort caused by reduced blood supply to the heart muscle) and some
arrhythmias.

Object of the invention

15 The mechanisms of action of telmisartan and amlodipine are considered to cooperate,
favourably in the treatment of hypertension particularly in patients where the target
blood pressure cannot be achieved with one of the medications only. There is an
increasing desire for a fixed dose combination product comprising the active ingre-
dients telmisartan and amlodipine. However, both telmisartan and amlodipine are
20 chemical compounds difficult to handle. Therefore, an oral fixed dose combination
dosage form which combines the features of pharmacologic efficacy, adequate drug
stability and a reliable and robust method of manufacture has to overcome a number
of technical problems. It is an object of the present invention to provide such a fixed
dose combination dosage form.

There are various types of fixed dose combination dosage forms conceivable but it cannot be predicted which of these dosage forms combines product stability, pharmacological efficacy and reliable manufacture best. Generally, combinations of two active pharmaceutical ingredients could be formulated as oral solid or oral liquid dosage forms such as tablets, capsules, coated or sugar-coated tablets, granules, oral solutions, emulsions or suspensions, syrups and lozenges. In view of experiences with liquid dosage forms of telmisartan oral liquid dosage forms are not considered a preferred embodiment according to the present invention. An instant release oral solid dosage form containing two drugs could be prepared by either making a powder mixture or a co-granulate of the two active ingredients with the necessary excipients. However, for a combination of telmisartan and amlodipine, this approach turns out not to result in a dosage form with sufficient product stability. A telmisartan formulation with acceptable in vivo performance has to comprise basic components like for example sodium hydroxide or meglumine whereas amlodipine is surprisingly not stable enough when it gets in direct contact with excipients to be used in a telmisartan formulation. The ester bonds in the amlodipine molecule appear to be subject to hydrolysis when exposed to an alkaline milieu. Therefore, the standard approach of directly mixing the active components with the necessary excipients cannot be applied to a fixed dose combination of telmisartan and amlodipine and more sophisticated techniques are needed to separate the basic telmisartan formulation from the amlodipine drug substance. Under these circumstances perlonget, coating or bilayer tablet technology could be used

The perlonget approach is to produce separate film-coated tablets for telmisartan and amlodipine in such a size and shape that these can be filled into capsules. It turns out that large capsule sizes like 0 or bigger would be required for the high dose combinations, which is not preferable with regard to patients' compliance.

Another approach is to apply a film coat to the pure amlodipine drug substance or to granules/pellets containing amlodipine. Surprisingly the so coated particles are not stable in the alkaline and hygroscopic milieu of the telmisartan formulation.

15 The present invention is based on the recognition, that the dosage form, which combines adequate drug stability, optimum drug release of both active ingredients, pharmacological efficacy and reliable manufacture for a combination of telmisartan and amlodipine best, is a bilayer tablet

5

Summary of the invention

10 In accordance with the present invention problems associated with the preparation of a fixed dose combination drug comprising telmisartan and amlodipine can best be handled by means of a bilayer pharmaceutical tablet comprising a first layer of telmisartan, preferably in substantially amorphous form, in a dissolving tablet matrix and a second layer of amlodipine in a disintegrating or eroding tablet matrix.

15 The tablet according to the present invention provides a largely pH-independent dissolution of the poorly water-soluble telmisartan, thereby facilitating dissolution of the drug at a physiological pH level, and adequate stability and drug release of amlodipine. The tablet structure also overcomes the stability problem caused by the incompatibility of amlodipine with basic constituents of the telmisartan formulation.

20

Definitions

As used herein, the term "substantially amorphous" refers to a product comprising amorphous constituents in a proportion of at least 90%, preferably at least 95%, as determined by X-ray powder diffraction measurement.

25 The term "dissolving tablet matrix" refers to a pharmaceutical tablet base formulation having instant release (fast dissolution) characteristics that readily dissolves in a physiological aqueous medium.

30 The term "disintegrating or eroding tablet matrix" refers to a pharmaceutical tablet base formulation having instant release characteristics that readily disintegrates or erodes in a physiological aqueous medium.

Description of the invention

A fixed dose combination according to the present invention represents a pharmaceutical bilayer tablet comprising a first layer of telmisartan in substantially amorphous form and a second layer of amlodipine in a disintegrating or eroding
5 tablet matrix.

The active ingredient telmisartan is generally supplied in its free acid form, although pharmaceutically acceptable salts such as the sodium salt may also be used. Since during subsequent processing telmisartan is normally dissolved and transformed into
10 a substantially amorphous form, its initial crystal morphology and particle size are of little importance for the physical and biopharmaceutical properties of the bilayer tablet formulation obtained. It is, however, preferred to remove agglomerates from the starting material, e.g. by sieving, in order to facilitate wetting and dissolution during further processing.

15 Substantially amorphous telmisartan may be produced by any suitable method known to those skilled in the art, for instance, by freeze drying of aqueous solutions, coating of carrier particles in a fluidized bed, and solvent deposition on sugar pellets or other carriers. Preferably, however, the substantially amorphous telmisartan is prepared by the specific spray-drying method described in WO 03/059327.

20

A bilayer tablet according to the present invention generally contains 10 to 160 mg, preferably 20 to 80 mg or 40 to 80 mg, of telmisartan, and 1 to 20 mg, preferably 2.5 to 10 mg, of amlodipine.

Preferred dose strengths of telmisartan are 20 mg, 40 mg and 80 mg; preferred dose
25 strengths of amlodipine are 2.5 mg, 5 mg and 10 mg.

Presently preferred forms are bilayer tablets comprising 20/10 mg, 40/10 mg, 80/10 mg, 20/5 mg, 40/5 mg, 80/5 mg, 20/2.5 mg, 40/2.5 mg and 80/2.5 mg of telmisartan and amlodipine, respectively.

30 The first tablet layer contains telmisartan in substantially amorphous form dispersed in a dissolving tablet matrix having instant release (fast dissolution) characteristics

The dissolving tablet matrix may have neutral or basic properties, although a basic tablet matrix is preferred.

In such a preferred embodiment, the dissolving matrix of the tablet layer comprises a basic agent, a water-soluble diluent and, optionally, other excipients and
5 adjuvants.

Specific examples of suitable basic agents are alkali metal hydroxides such as NaOH and KOH; basic amino acids such as arginine and lysine; and meglumine (N-methyl-D-glucamine), NaOH and meglumine being preferred.

10 Specific examples of suitable water-soluble diluents are carbohydrates such as monosaccharides like glucose; oligosaccharides like sucrose, anhydrous lactose and lactose monohydrate; and sugar alcohols like sorbitol, mannitol, erythritol and xylitol. Sorbitol is a preferred diluent.

The other excipients and/or adjuvants are, for instance, selected from binders,
15 carriers, fillers, lubricants, flow control agents, crystallization retarders, solubilizers, coloring agents, pH control agents, surfactants and emulsifiers, specific examples of which are given below in connection with the second tablet layer composition. The excipients and/or adjuvants for the first tablet layer composition are preferably chosen such that a non-acidic, fast dissolving tablet matrix is obtained

20 The first tablet layer composition generally comprises 3 to 50 wt.%, preferably 5 to 35 wt.%, of active ingredient; 0.25 to 20 wt.%, preferably 0.40 to 15 wt.%, of basic agent; and 30 to 95 wt.%, preferably 60 to 80 wt.% of water-soluble diluent (filler). Other (optional) constituents may, for instance, be chosen from one or more of the
25 following excipients and/or adjuvants in the amounts indicated:

10 to 30 wt.%, preferably 15 to 25 wt.%, of binders, carriers and fillers, thereby replacing the water-soluble diluent;

0.1 to 5 wt.%, preferably 0.5 to 3 wt.%, of lubricants;

30 0.1 to 5 wt.%, preferably 0.3 to 2 wt.%, of flow control agents;

1 to 10 wt.%, preferably 2 to 8 wt.%, of crystallization retarders;

1 to 10 wt.%, preferably 2 to 8 wt.%, of solubilizers,

0.05 to 1.5 wt.%, preferably 0.1 to 0.8 wt.%, of coloring agents;
0.5 to 10 wt.%, preferably 2 to 8 wt.%, of pH control agents;
0.01 to 5 wt.%, preferably 0.05 to 1 wt.%, of surfactants and emulsifiers.

- 5 The second tablet layer composition comprises amlodipine dispersed in a disintegrating or eroding tablet matrix having instant release (fast dissolution) characteristics. The disintegrating or eroding tablet matrix may have weakly acidic, neutral or weakly basic properties, a neutral tablet matrix being preferred.
- 10 In a preferred embodiment, the disintegrating or eroding matrix comprises one or more fillers, a disintegrant, a lubricant and, optionally flow control agents, binders or polymers, other excipients and adjuvants.

- Preferred fillers for the second layer are selected from the group consisting of
- 15 pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, cellulose, mannitol, erythritol, lactose monohydrate, dibasic calcium phosphate anhydrous, sorbitol, and xylitol. Particularly preferred are pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous and lactose monohydrate.

- 20 Preferred lubricants are sodium stearyl fumarate and magnesium stearate. Particularly preferred is magnesium stearate.

- Preferred disintegrants are selected from the group consisting of croscarmellose sodium (crosslinked carboxymethylcellulose sodium), sodium starch glycolate, crospovidone
- 25 (crosslinked polyvinylpyrrolidone), corn starch, pregelatinized starch, low-substituted hydroxypropylcellulose and microcrystalline cellulose. Particularly preferred are sodium starch glycolate and crospovidone.

- Preferred binders are selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone
- 30 (Povidone), copolymers of vinylpyrrolidone with other vinyl derivatives (Copovidone), microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose,

- 8 -

hydroxypropylcellulose and pregelatinized starch. Particularly preferred are hydroxypropylmethylcellulose and povidone.

Particularly preferred fillers of the second tablet layer composition are pregelatinized starch and/or microcrystalline cellulose as these fillers can additionally serve the purpose of a binder or disintegrant.

Preferred flow control agents are colloidal silicon dioxide and talc. Particularly preferred is colloidal silicon dioxide.

10

The other excipients and adjuvants, if used, are for example coloring agents including dyes and pigments such as iron oxides.

15

The second tablet layer composition generally comprises 0.5 to 20 wt.%, preferably 1 to 10 wt.% of amlodipine and 50 to 99.5 wt.%, preferably 80 to 99 wt.% of fillers.

20

The other excipients and/or adjuvants are, for instance, selected from binders (0 to 7 wt. %, preferably 1 to 5 wt. %), disintegrants (0 to 10 wt. %, preferably 1 to 5 wt. %), lubricants (0.25 to 3 wt. %, preferably 0.5 to 2 wt. %), flow control agents (0.25 to 3 wt. %, preferably 0.5 to 2 wt. %) and coloring agents (0.05 to 3 wt. %, preferably 0.1 to 1 wt. %), specific examples of which are also given below. The excipients and/or adjuvants for the second tablet layer composition are preferably chosen such that a neutral, disintegrating or eroding tablet matrix is obtained.

25

As solvent for the granulation liquid, which, as a volatile component, does not remain in the final product, methanol, ethanol, isopropyl alcohol or purified water can be used; preferred solvents are ethanol and purified water.

The layers can be differentiated by using different colors.

30

For preparing a bilayer tablet according to the present invention, the first and second tablet layer compositions may be compressed in the usual manner in a bilayer tablet press, e.g. a high-speed rotary press in a bilayer tableting mode. However, care

should be taken not to employ an excessive compression force for the first tablet layer. Preferably, the ratio of the compression force applied during compression of the first tablet layer to the compression force applied during compression of both the first and second tablet layers is in the range of from 1:10 to 1:2. For instance, the first tablet layer may be compressed at moderate force of 4 to 8 kN, whereas the main compression of first plus second layer is performed at a force of 10 to 20 kN. During bilayer tablet compression adequate bond formation between the two layers is achieved by virtue of distance attraction forces (intermolecular forces) and mechanical interlocking between the particles.

The bilayer tablets obtained release the active ingredients rapidly and in a largely pH-independent fashion, with complete release occurring within less than 60 min and release of the major fraction occurring within less than 15 min.

In accordance with the present invention, a substantially increased dissolution rate of the active ingredients and, in particular, of telmisartan is achieved. Normally, at least 70% and typically at least 90% of the drug load are dissolved after 30 min.

The bilayer tablets of the present invention tend to be slightly hygroscopic and are therefore preferably packaged using a moisture-proof packaging material such as aluminium foil blister packs, or polypropylene tubes and HDPE bottles which preferably contain a desiccant.

A preferred method of producing the bilayer tablet according to the present invention comprises

- (i) providing a first tablet layer composition by
 - a) preparing an aqueous solution of telmisartan, at least one basic agent and, optionally, a solubilizer and/or a crystallization retarder;
 - b) spray-drying said aqueous solution to obtain a spray-dried granulate;
 - c) mixing said spray-dried granulate with a water-soluble diluent to obtain a premix;
 - d) mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend for the first layer;

- e) optionally, adding other excipients and/or adjuvants in any of steps a) to d),
- (ii) providing a second tablet layer composition by
- a) a direct compression process comprising the steps of
- 5 - blending the active ingredient amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, one or more fillers, flow control agents and disintegrants and/or other excipients in a mixer;
- optionally dry screening the mixture through a screen in order to segregate cohesive particles and to improve content uniformity;
- 10 - blending the mixture with remaining excipients such as a lubricant in a mixer in order to obtain the final composition;
- b) a wet granulation process comprising the steps of
- blending the active ingredient amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, one or more fillers, binders, disintegrants and
- 15 optionally other excipients in a mixer;
- granulating the mixture by adding granulation liquid, preferably water;
- wet screening of the granules through a screen in order to segregate bigger agglomerates;
- drying of the granules in a fluidized bed dryer or a vacuum tray dryer;
- 20 - optionally dry screening of the granules through a screen in order to segregate cohesive particles and to improve content uniformity;
- blending the granules with remaining excipients such as lubricant(s) in a mixer in order to obtain the final composition.
- c) a dry granulation process comprising the steps of
- 25 - blending the active ingredient amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with either a portion of the filler(s), disintegrant(s), binder(s), flow control agent(s) and lubricant(s) or all the excipients in a mixer;
- compaction of the mixture on a suitable roller compactor;
- 30 - reducing the ribbons obtained in the previous step to small granules by suitable milling or sieving steps;

- optionally blending the granules with remaining excipients in a mixer in order to obtain the final composition.
- (iii) compressing the first and second tablet layer composition from step (i) and (ii) on a suitable tablet press to form a bilayer tablet

5

To provide a first tablet layer composition an aqueous alkaline solution of telmisartan is prepared by dissolving the active ingredient in purified water with the help of one or more basic agents like sodium hydroxide and meglumine. Optionally, a solubilizer and/or a recrystallization retarder may be added. The dry matter content of the

10

starting aqueous solution is generally 10 to 40 wt.%, preferably 20 to 30 wt.%. The aqueous solution is then spray-dried at room temperature or preferably at increased temperatures of, for instance, between 50 and 100°C in a co-current or countercurrent spray-drier at a spray pressure of, for instance, 1 to 4 bar. Generally speaking, the spray-drying conditions are preferably chosen in such a manner that a

15

spray-dried granulate having a residual humidity of ≤ 5 wt.%, preferably ≤ 3.5 wt.%, is obtained in the separation cyclone. To that end, the outlet air temperature of the spray-drier is preferably kept at a value between about 80 and 90°C while the other process parameters such as spray pressure, spraying rate, inlet air temperature, etc are adjusted accordingly.

20

The spray-dried granulate obtained is preferably a fine powder having the following particle size distribution:

d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, preferably $\leq 10 \mu\text{m}$

d_{50} : $\leq 80 \mu\text{m}$, preferably 20 to 55 μm

25

d_{90} : $\leq 350 \mu\text{m}$, preferably 50 to 150 μm

After spray-drying, the active ingredient telmisartan as well as the excipients contained in the spray-dried granulate are in a substantially amorphous state with no crystallinity being detectable. From a physical point of view, the spray-dried granulate

30

is a solidified solution or glass having a glass transition temperature T_g of preferably $> 50^\circ\text{C}$, more preferably $> 80^\circ\text{C}$.

Based on 100 parts by weight of active ingredient telmisartan, the spray-dried granulate preferably contains 5 to 200 parts by weight of basic agent and, optionally, solubilizer and/or crystallization retarder.

5 The water-soluble diluent is generally employed in an amount of 30 to 95 wt.%, preferably 60 to 80 wt.%, based on the weight of the first tablet layer composition.

The lubricant is generally added to the premix in an amount of 0.1 to 5 wt.%, preferably 0.3 to 2 wt.%, based on the weight of the first tablet layer composition.

10 Mixing is carried out in two stages, i.e. in a first mixing step the spray-dried granulate and the diluent are admixed using, e.g., a high shear mixer or a free fall blender, and in a second mixing step the lubricant is blended with the premix, preferably also under conditions of high shear. The method of the invention is however not limited to these mixing procedures and, generally, alternative mixing procedures may be employed in steps c), d), and also in the subsequent steps f) and g), such as, e.g., container mixing with intermediate screening.

15

To provide a second tablet layer composition comprising amlodipine, several different manufacturing methods can be used, for example the direct compression, wet granulation or roller compaction process.

20 The present invention is preferably directed to a method of manufacturing the second tablet layer composition of amlodipine by a direct compression process comprising the steps of

25 (1) producing a composition consisting of the active ingredient amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, one or more fillers like e.g. microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous or pregelatinized starch, a disintegrant like sodium starch glycolate or croscopolldone, a flow control agent like colloidal silicon dioxide and/or other excipients by mixing the components in a mixer;

30 (2) optionally dry screening the composition of step (1) through a screen in order to segregate cohesive particles and to improve content uniformity; and

(3) mixing the composition of step (2) and remaining excipients such as the lubricant magnesium stearate in a mixer.

In case of wet granulation amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is premixed in a high shear granulator with suitable fillers such as microcrystalline cellulose, lactose monohydrate or dibasic calcium phosphate anhydrous, and wet binding agents such as hydroxypropylmethylcellulose or povidone, disintegrants such as croscopvidone and optionally other suitable excipients. Agglomeration of the powder is promoted through the addition of the granulation liquid (for example purified water or ethanol). After high shear granulation the granulate is wet screened through an appropriate sieve and subsequently dried using a fluid bed dryer or a vacuum tray dryer. The dried granules are optionally dry screened through an appropriate sieve. After addition of the lubricant (for example magnesium stearate) and/ or other excipients, the mixture is blended in a free fall blender or a high shear mixer.

Alternative methods for wet granulation of active ingredient and excipients with the granulation liquid are fluid bed granulation or one pot granulation.

In case of roller compaction, or in other words dry granulation, either a mixture of amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a part of the excipients used in the direct compression process, or the complete mixture containing all excipients, is processed through a conventional roller compactor to form ribbons, which are thereafter screened down to granules which are optionally mixed with other excipients, like glidants, lubricants and antiadherents.

First and second tablet layer compositions as described above can be compressed into bilayer tablets of the target tablet weight with appropriate size and crushing strength, using an appropriate tablet press. Optional an appropriate external lubricant spray system for the dies and punches can be used during manufacturing of tablets in order to improve lubrication.

For the production of bilayer tablets according to the present invention, the separate tablet layer compositions can be compressed in a bilayer tablet press, e.g. a rotary press in the bilayer tableting mode, in the manner described above. In order to avoid any cross-contamination between the tablet layers (which could lead to decomposition of amlodipine), any granulate residues have to be carefully removed during
5 tableting by intense suction of the die table within the tableting chamber.

A method described above can be used for the manufacture of a tablet according to the present invention to treat hypertension either alone or in combination with the
10 treatment or prevention of a condition selected from the group consisting of chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, transient ischaemic attack, congestive heart failure, cardiovascular disease, diabetes, insulin resistance, impaired glucose tolerance, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome (syndrome X), obesity, dyslipidemia,
15 hypertriglyceridemia, elevated serum concentrations of C-reactive protein, elevated serum concentrations of lipoprotein(a), elevated serum concentration of homocysteine, elevated serum concentration of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, elevated serum concentration of lipoprotein-associated phospholipase (A2), reduced serum concentration of high density lipoprotein (HDL)-cholesterol,
20 reduced serum concentration of HDL(2b)-cholesterol, reduced serum concentration of adiponectin, cognitive decline and dementia.

Particularly preferred is the additional treatment or prevention of chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, congestive heart failure,
25 diabetes, dyslipidemia or dementia.

In order to further illustrate the present invention, the following non-limiting examples are given:

Formulation Examples

Example 1: Telmisartan 80 mg / Amlodipine 10 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	80.000	16.667	
Sodium hydroxide	6.720	1.400	
Povidone	24.000	5.000	
Meglumine	24.000	5.000	
Sorbitol	337.280	70.267	
Magnesium stearate	8.000	1.667	
Purified water *			
Total Telmisartan-layer	480.000	100.000	
Amlodipine mesylate	12.800		6.400
Microcrystalline cellulose	100.000		50.000
Dibasic calcium phosphate	79.700		39.850
Sodium starch glycolate	6.000		3.000
Magnesium stearate	1.500		0.750
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	680.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 2: Telmisartan 80 mg / Amlodipine 5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	80.000	18.667	
Sodium hydroxide	6.720	1.400	
Povidone	24.000	5.000	
Meglumine	24.000	5.000	
Sorbitol	337.280	70.267	
Magnesium stearate	8.000	1.667	
Purified water *	-	-	
Total Telmisartan -layer	480.000	100.000	
Amlodipine besylate	5.944		3.472
Microcrystalline cellulose	100.000		60.000
Dibasic calcium phosphate	85.556		42.778
Sodium starch glycolate	6.000		3.000
Magnesium stearate	1.500		0.750
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	680.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 3. Telmisartan 80 mg / Amlodipine 2.5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	80.000	16.667	
Sodium hydroxide	6.720	1.400	
Povidone	24.000	5.000	
Meglumine	24.000	5.000	
Sorbitol	337.280	70.267	
Magnesium stearate	8.000	1.667	
Purified water *			
Total Telmisartan -layer	480.000	100.000	
Amlodipine mesylate	3.200		1.600
Microcrystalline cellulose	100.000		50.000
Dibasic calcium phosphate	89.300		44.650
Sodium starch glycolate	6.000		3.000
Magnesium stearate	1.500		0.750
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	680.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 4: Telmisartan 40 mg / Amlodipine 10 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	18.887	
Sodium hydroxide	3.960	1.400	
Povidone	12.000	5.000	
Meglumine	12.000	5.000	
Sorbitol	168.840	70.267	
Magnesium stearate	4.000	1.887	
Purified water *			
Total Telmisartan -layer	240.800	100.000	
Amlodipine maleate	12.840		5.210
Microcrystalline cellulose	200.000		80.000
Pregeletinized starch	171.160		42.790
Sodium starch glycolate	12.000		3.000
Colloidal silicon dioxide	2.000		0.500
Magnesium stearate	2.000		0.800
Total Amlodipine-layer	400.000		100.000
Total 2-layer tablet	640.800		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 5: Telmisartan 40 mg / Amlodipine 5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	16.667	
Sodium hydroxide	3.360	1.400	
Povidone	12.000	5.000	
Meglumine	12.000	5.000	
Sorbitol	166.640	70.267	
Magnesium stearate	4.000	1.667	
Purified water *	*	*	
Total Telmisartan -layer	240.000	100.000	
Amlodipine maleate	6.420		3.210
Microcrystalline cellulose	100.000		50.000
Pregeatinized starch	85.680		42.790
Sodium starch glycolate	6.000		3.000
Colloidal silicon dioxide	1.000		0.500
Magnesium stearate	1.000		0.500
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	440.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 6: Telmisartan 40 mg / Amlodipine 2.5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	16.667	
Sodium hydroxide	3.380	1.400	
Povidone	12.000	5.000	
Meglumino	12.000	5.000	
Sorbitol	188.640	70.267	
Magnesium stearate	4.000	1.667	
Purified water *	.	.	
Total Telmisartan -layer	240.000	100.000	
Amlodipine malate	3.210		3.210
Microcrystalline cellulose	50.000		50.000
Pregelatinized starch	42.790		42.790
Sodium starch glycolate	3.000		3.000
Colloidal silicon dioxide	0.500		0.500
Magnesium stearate	0.500		0.500
Total Amlodipine-layer	100.000		100.000
Total 2-layer tablet	340.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 7: Telmisartan 20 mg / Amlodipine 10 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	20.000	16.667	
Sodium hydroxide	1.660	1.400	
Povidone	5.000	5.000	
Meglumine	6.000	5.000	
Sorbitol	84.320	70.287	
Magnesium stearate	2.000	1.667	
Purified water *	.	.	.
Total Telmisartan -layer	120.000	100.000	
Amlodipine maleate	12.840		6.420
Lactose monohydrate	100.000		50.000
Microcrystalline cellulose	74.160		37.080
Povidone	6.000		3.000
Croscapdone	5.000		2.500
Sodium stearyl fumarate	2.000		1.000
Purified water *	.		.
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	320.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 8: Telmisartan 20 mg / Amlodipine 5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	20.000	16.867	
Sodium hydroxide	1.880	1.400	
Povidone	6.000	5.000	
Meglumine	6.000	5.000	
Sorbitol	84.320	70.267	
Magnesium stearate	2.000	1.667	
Purified water *	.	.	
Total Telmisartan -layer	120.000	100.000	
Amlodipine maleate	6.420		3.210
Lactose monohydrate	100.000		50.000
Microcrystalline cellulose	80.580		40.290
Povidone	6.000		3.000
Croscapvidone	5.000		2.500
Sodium stearyl fumarate	2.000		1.000
Purified water *	.		.
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	320.000		

* Volatile component, does not remain in final product

34

Example 9. Telmisartan 20 mg / Amlodipine 2.5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	20.000	16.667	
Sodium hydroxide	1.680	1.400	
Povidone	6.000	5.000	
Moglumine	6.000	5.000	
Sorbitol	64.320	70.267	
Magnesium stearate	2.000	1.667	
Purified water *	.	.	
Total Telmisartan -layer	120.000	100.000	
Amlodipine maleate	3.210		1.605
Lactose monohydrate	100.000		50.000
Microcrystalline cellulose	83.790		41.895
Povidone	6.000		3.000
Croscopovidone	5.000		2.500
Sodium stearyl fumarate	2.000		1.000
Purified water *	.		.
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	320.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 10: Telmisartan 40 mg / Amlodipine 10 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	18.867	
Sodium hydroxide	3.380	1.400	
Povidone	12.000	5.000	
Meglumine	12.000	5.000	
Sorbitol	168.840	70.267	
Magnesium stearate	4.000	1.667	
Purified water *			
Total Telmisartan-layer	240.000	100.000	
Amlodipine maleate	12.840		3.210
Microcrystalline cellulose	212.000		53.000
Pregelatinized starch	169.160		42.280
Iron oxide yellow	2.000		0.500
Colloidal silicon dioxide	2.000		0.500
Magnesium stearate	2.000		0.500
Total Amlodipine-layer	400.000		100.000
Total 2-layer tablet	640.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 11 Telmisartan 40 mg / Amlodipine 5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	16.667	
Sodium hydroxide	3.380	1.400	
Povidone	12.000	5.000	
Meglumine	12.000	5.000	
Sorbitol	166.640	70.267	
Magnesium stearate	4.000	1.667	
Purified water *			
Total Telmisartan-layer	240.000	100.000	
Amlodipine besylate	6.944		3.472
Microcrystalline cellulose	120.000		60.000
Pre-gelatinized starch	70.056		35.028
Iron oxide red	1.000		0.500
Colloidal silicon dioxide	1.000		0.500
Magnesium stearate	1.000		0.500
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	440.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 12: Telmisartan 40 mg / Amlodipine 2.5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	16.667	
Sodium hydroxide	3.380	1.400	
Povidone	12.000	5.000	
Meglumine	12.000	5.000	
Sorbitol	188.640	70.267	
Magnesium stearate	4.000	1.667	
Purified water *			
Total Telmisartan-layer	240.000	100.000	
Amlodipine mesylate	3.200		1.600
Microcrystalline cellulose	120.000		60.000
Pregelatinized starch	73.300		36.650
Iron oxide red	0.500		0.250
Colloidal silicon dioxide	1.000		0.500
Magnesium stearate	2.000		1.000
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	440.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 13: Telmisartan 40 mg / Amlodipine 5 mg 2-layer tablets

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan- layer	% of Amlodipine- layer
Telmisartan	40.000	23.529	
Poloxamer	8.000	4.706	
Meglumine	40.000	23.529	
Mannitol	80.500	47.353	
Magnesium stearate	1.500	0.883	
Purified water *			
Total Telmisartan-layer	170.000	100.000	
Amlodipine meslate	6.420		3.210
Microcrystalline cellulose	100.000		50.000
Pregelatinized starch	91.580		45.790
Colloidal silicon dioxide	1.000		0.500
Magnesium stearate	1.000		0.500
Total Amlodipine-layer	200.000		100.000
Total 2-layer tablet	370.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Claims

1. A pharmaceutical tablet comprising a first layer of telmisartan in a dissolving tablet matrix and a second layer of amlodipine in a disintegrating or eroding tablet matrix.
5
2. The tablet of claim 1, wherein telmisartan is in a substantially amorphous form.
3. The tablet of claim 1, wherein the dissolving tablet matrix has instant release characteristics.
10
4. The tablet of claim 1, wherein the dissolving tablet matrix comprises a basic agent, a water-soluble diluent and, optionally, other excipients and adjuvants
- 15 5. The tablet of claim 4, wherein the basic agent is selected from alkali metal hydroxides, basic amino acids and meglumine.
6. The tablet of claim 4, wherein the water-soluble diluent is selected from mono-saccharides like glucose; oligosaccharides like sucrose and lactose, and sugar
20 alcohols like sorbitol, mannitol, and xylitol.
7. The tablet of claim 4, wherein the other excipients and adjuvants are selected from binders, carriers, fillers, lubricants, flow control agents, crystallization retarders, solubilizers, coloring agents, pH control agents, surfactants and
25 emulsifiers.
8. The tablet of claim 1, wherein the first tablet layer composition of telmisartan is produced by spray-drying an aqueous solution comprising telmisartan and a basic agent to obtain a spray-dried granulate, mixing said spray-dried granulate
30 with a water-soluble diluent to obtain a premix and mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend.

9. The tablet of claim 1, wherein the disintegrating or eroding tablet matrix of the second layer comprises one or more fillers, a disintegrant, a lubricant and, optionally, a binder, a flow control agent or other excipients and adjuvants.
- 5 10. The tablet of claim 9, wherein the second tablet layer composition of amlodipine is manufactured by direct compression, wet granulation or a roller compaction process.
- 10 11. The tablet of claim 1, wherein the first layer contains 10-160 mg, preferably 20-80 mg or 40-80 mg telmisartan.
12. The tablet of claim 1, wherein the second layer contains 1-20 mg, preferably 2.5-10 mg amlodipine.
- 15 13. The tablet of claim 1 packaged in a moisture proof packaging material such as aluminium foil blister packs, or polypropylene tubes and HDPE bottles.
- 20 14. A method for the manufacture of a tablet of claim 1 to treat hypertension either alone or in combination with the treatment or prevention of a condition selected from the group consisting of chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, transient ischemic attack, congestive heart failure, cardiovascular disease, diabetes, insulin resistance, impaired glucose tolerance, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome (syndrome X), obesity, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, elevated serum
- 25 concentrations of C-reactive protein, elevated serum concentrations of lipoprotein(a), elevated serum concentration of homocysteine, elevated serum concentration of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, elevated serum concentration of lipoprotein-associated phospholipase (A2), reduced serum concentration of high density lipoprotein (HDL)-cholesterol, reduced serum
- 30 concentration of HDL(2b)-cholesterol, reduced serum concentration of adiponectin, cognitive decline and dementia.

41

WO 2006/048208

PCT/EP2005/011596

- 30 -

15 The method of claim 14 wherein the condition treated or prevented is chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, congestive heart failure, diabetes, dyslipidemia or dementia.

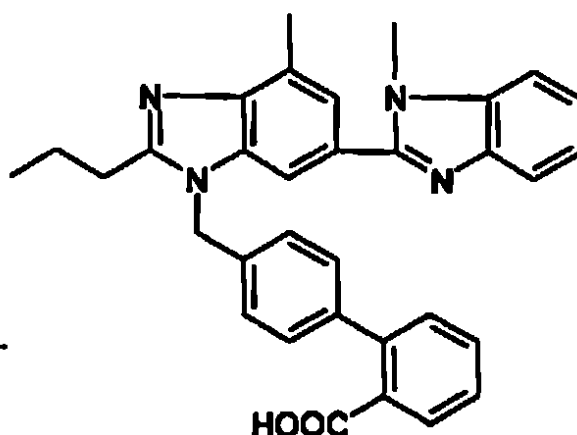
5

COMPRIMIDO BICAPA QUE COMPRENDE TELMISARTÁN Y AMLODIPINO

La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico que comprende una primera capa del antagonista del receptor de la angiotensina II telmisartán en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa del bloqueante del canal del calcio amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido

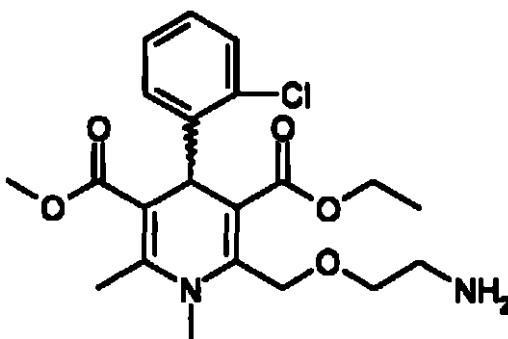
Antecedentes de la invención

El telmisartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas como se describe en el documento EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-(2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-benzimidazol-1-ilmetil)-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura



El telmisartán se fabrica y se suministra en la forma de ácido libre. Se caracteriza por su muy escasa solubilidad en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastro-intestinal entre pH 1 a 7. Como se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, el polimorfo B de punto de fusión más bajo se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de punto de fusión más alto.

El amlodipino fue descrito por primera vez en el documento EP-A-89167. Pertenece al grupo de los bloqueantes del canal del calcio y su nombre químico es dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridina, $C_{28}H_{25}ClN_2O_3$, M_R 408,88, teniendo la siguiente estructura.



El amlodipino se usa farmacéuticamente como sal maleato ($C_{24}H_{25}ClN_2O_6$; M_R 524,96), bencenosulfonato o besilato ($C_{25}H_{21}ClN_2O_7S$, M_R 587,10; EP-A-244944) y mesilato ($C_{21}H_{23}ClN_2O_6S$; M_R 502,01)

Los "bloqueantes del canal del calcio" se llaman también "antagonistas del calcio" o "bloqueantes del calcio". Hay medicamentos que reducen la fuerza de bombeo del corazón y relajan los vasos sanguíneos. Dichos medicamentos se usan para tratar la tensión arterial elevada, la angina (dolor o malestar en el pecho causado por la reducción del aporte sanguíneo al músculo cardíaco) y algunas arritmias.

Objeto de la invención

Los mecanismos de acción de telmisartán y amlodipino se considera que cooperan favorablemente en el tratamiento de la hipertensión particularmente en pacientes en los que no se puede conseguir la tensión arterial deseada con uno de los medicamentos solamente. Existe un deseo creciente de un producto de asociación a dosis fija que comprenda los ingredientes activos telmisartán y amlodipino. Sin embargo, tanto el telmisartán como el amlodipino son compuestos químicos difíciles de manejar. Por tanto, una forma farmacéutica oral de una asociación a dosis fija que combine las características de eficacia farmacológica, estabilidad adecuada del fármaco y un método de fabricación seguro y robusto tiene que resolver muchos problemas técnicos. Es un objetivo de la presente invención proporcionar dicha forma farmacéutica de una asociación a dosis fija.

Hay diferentes tipos posibles de formas farmacéuticas de asociación a dosis fijas pero no se puede predecir cuál de estas formas farmacéuticas combina mejor la estabilidad del producto, la eficacia farmacológica y la fabricación segura. Generalmente, las asociaciones de dos ingredientes activos farmacéuticos se pueden formular como formas farmacéuticas sólidas orales o líquidas orales, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos o recubiertos con azúcar, gránulos, soluciones orales, emulsiones o suspensiones, jarabes y comprimidos para chupar. A

la vista de las experiencias con las formas farmacéuticas líquidas de telmisartán, no se consideran las formas farmacéuticas líquidas orales una realización preferida según la presente invención. Una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata que contiene dos fármacos se puede preparar o bien elaborando una mezcla en polvo o bien mediante una co-granulación de los dos ingredientes activos con los necesarios excipientes. Sin embargo, para una asociación de telmisartán y amlodipino, este método no produce una forma farmacéutica con suficiente estabilidad del producto. Una formulación de telmisartán con funcionamiento aceptable *in vivo* tiene que comprender componentes básicos como por ejemplo hidróxido de sodio o meglumina mientras que el amlodipino sorprendentemente no es bastante estable cuando se pone en contacto con los excipientes que se usan en una formulación de telmisartán. Los enlaces éster en la molécula de amlodipino parece que están sujetos a hidrólisis cuando se exponen a un medio alcalino. Por tanto, el método estándar de mezclar directamente los componentes activos con los necesarios excipientes no se pueden aplicar a una asociación a dosis fija de telmisartán y amlodipino y se necesitan técnicas más sofisticadas para separar la formulación básica de telmisartán del fármaco amlodipino. En estas circunstancias se podría usar tecnología de comprimidos perlonget (formas de liberación modificada), recubiertos o bicapa.

El método perlonget es para producir comprimidos recubiertos con película separados para telmisartán y amlodipino con una forma y tamaño tales que se puedan llenar en cápsulas. Esto hace que puedan ser necesarios tamaños de cápsulas grandes como 0 o mayores para las asociaciones de dosis altas, lo que no es preferible con respecto al cumplimiento terapéutico de los pacientes.

Otro método es aplicar un recubrimiento de película al fármaco amlodipino puro o a los gránulos/pelets que contienen amlodipino. Sorprendentemente las partículas recubiertas de este modo no son estables en el medio alcalino e higroscópico de la formulación de telmisartán.

La presente invención se basa en el reconocimiento de que la forma farmacéutica que mejor combina una adecuada estabilidad del fármaco, óptima liberación del fármaco de ambos ingredientes activos, eficacia farmacológica y fabricación segura para una asociación de telmisartán y amlodipino, es un comprimido bicapa.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, los problemas asociados con la preparación de un medicamento de asociación a dosis fija que comprende telmisartán

y amlodipino se pueden manejar mejor por medio de un comprimido farmacéutico bicapa que comprende una primera capa de telmisartán, preferiblemente en forma sustancialmente amorfa, en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa de amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido.

- 5 El comprimido según la presente invención proporciona una disolución, en gran parte independiente del pH, del telmisartán poco soluble en agua, facilitando de esta manera la disolución del fármaco a un nivel de pH fisiológico, y una estabilidad adecuada y la liberación del fármaco amlodipino. La estructura del comprimido también soluciona el problema de estabilidad producido por la incompatibilidad del
- 10 amlodipino con los constituyentes básicos de la formulación de telmisartán

Definiciones

- Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente amorfo" se refiere a un producto que comprende constituyentes amorfos en una proporción de al
- 15 menos 90 %, preferiblemente al menos 95 %, como se determina por mediciones de difracción de rayos X de polvo

La expresión "matriz de disolución de comprimido" se refiere a una formulación base de comprimido farmacéutico que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida) y que se disuelve rápidamente en un medio acuoso fisiológico.

- 20 La expresión "matriz de desintegración o erosión de comprimido" se refiere a una formulación base de comprimido farmacéutico que tiene características de liberación inmediata y que se desintegra o erosiona rápidamente en un medio acuoso fisiológico

Descripción de la invención

Una asociación a dosis fija de acuerdo con la presente invención representa un comprimido bicapa farmacéutico que comprende una primera capa de telmisartán en forma sustancialmente amorfa y una segunda capa de amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido

- 30 El ingrediente activo telmisartán generalmente se suministra en su forma de ácido libre, aunque se pueden usar también sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de sodio. Como durante el procesamiento posterior el telmisartán normalmente se disuelve y se transforma en una forma sustancialmente amorfa, su morfología cristalina inicial y su tamaño de partícula tienen poca importancia para las
- 35 propiedades físicas y biofarmacéuticas de la formulación obtenida de comprimido bicapa. Sin embargo, se prefiere retirar los aglomerados del material de partida, por

ejemplo, mediante tamizado, para facilitar la humectación y disolución durante el procesamiento posterior

5 El telmisartán sustancialmente amorfo se puede producir por cualquier método adecuado conocido por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por liofilización de soluciones acuosas, por recubrimiento de las partículas de soporte en un lecho fluido, y por deposición de disolvente sobre pelets de azúcar u otros soportes. Sin embargo, preferiblemente, el telmisartán sustancialmente amorfo se prepara por el método específico de secado por pulverización descrito en el documento WO 03/059327

10 Un comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención generalmente contiene

de 10 a 160 mg, preferiblemente de 20 a 80 mg o de 40 a 80 mg de telmisartán, y de 1 a 20 mg, preferiblemente de 2,5 a 10 mg de amlodipino

Las concentraciones preferidas de telmisartán son 20 mg, 40 mg y 80 mg, las concentraciones preferidas de amlodipino son 2,5 mg, 5 mg y 10 mg,

15 Las formas actualmente preferidas son los comprimidos bicapa que comprenden 20/10 mg, 40/10 mg, 80/10 mg, 20/5 mg, 40/5 mg, 80/5 mg, 20/2,5 mg, 40/2,5 mg y 80/2,5 mg de telmisartán y amlodipino, respectivamente

20 La primera capa del comprimido contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa dispersado en una matriz de disolución de comprimido que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida) La matriz de disolución de comprimido puede tener propiedades neutras o básicas, aunque se prefiere una matriz de comprimido básica.

25 En tal realización preferida, la matriz de disolución de la capa de telmisartán comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.

Son ejemplos específicos de agentes básicos adecuados los hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH; los aminoácidos básicos tales como arginina y lisina, y meglumina (N-metil-D-glucamina) y NaOH, siendo preferida la meglumina

30 Son ejemplos específicos de diluyentes solubles en agua adecuados, los carbohidratos tales como los monosacáridos, por ejemplo, glucosa, los oligosacáridos tales como sacarosa, lactosa anhidra y lactosa monohidratada; y los alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, eritritol y xilitol. El sorbitol es un diluyente preferido.

35 Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan, por ejemplo, entre aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de la fluidez, agentes

para retrasar la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes, de los que se proporcionan ejemplos específicos más adelante en relación con la composición de la segunda capa del comprimido. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de la primera capa del comprimido preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido de disolución rápida, no ácida

La composición de la primera capa del comprimido generalmente comprende de 3 a 50 % en peso, preferiblemente de 5 a 35 % en peso de ingrediente activo; de 0,25 a 20 % en peso, preferiblemente de 0,40 a 15 % en peso de agente básico, y de 30 a 95 % en peso, preferiblemente de 60 a 80 % en peso de diluyente soluble en agua (carga).

Otros constituyentes (opcionales) se pueden elegir, por ejemplo, entre uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas: de 10 a 30 % en peso, preferiblemente de 15 a 25 % en peso, de aglutinantes, vehículos y cargas, reemplazando de esta manera al diluyente soluble en agua, de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 3 % en peso, de lubricantes; de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso, de agentes de control de la fluidez; de 1 a 10 % en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso, de agentes para retrasar la cristalización, de 1 a 10 % en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso, de solubilizantes, de 0,05 a 1,5 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 0,8 % en peso, de agentes colorantes, de 0,5 a 10 % en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso, de agentes de control del pH; de 0,01 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,05 a 1 % en peso, de tensioactivos y emulsionantes.

La composición de la segunda capa del comprimido comprende amlodipino disperso en una matriz de desintegración o erosión de comprimido que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida). La matriz de desintegración o erosión de comprimido puede tener propiedades débilmente ácidas, neutras o débilmente básicas, siendo preferida una matriz de comprimido neutra.

En una realización preferida, la matriz de desintegración o erosión comprende una o más cargas, un desintegrante, un lubricante y, opcionalmente, agentes de control de la fluidez, aglutinantes o polímeros, otros excipientes y adyuvantes

Las cargas preferidas para la segunda capa se seleccionan entre el grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, celulosa, manitol, eritritol, lactosa monohidratada, fosfato cálcico dibásico anhidro, sorbitol y xilitol. Son particularmente preferidos almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro y lactosa monohidratada.

Los lubricantes preferidos son el estearil-fumarato de sodio y el estearato de magnesio. Es particularmente preferido el estearato de magnesio.

Los desintegrantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en croscarmelosa sódica (sal de sodio de carboximetilcelulosa, reticulada), almidón-glicolato de sodio, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y celulosa microcristalina. Son particularmente preferidos el almidón-glicolato de sodio y la crospovidona.

Los aglutinantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (Povidona), copolímeros de vinilpirrolidona con otros vinílderivados (Copovidona), celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y almidón pregelatinizado. Son particularmente preferidas la hidroxipropilmetilcelulosa y la povidona.

Los agentes de carga particularmente preferidos de la composición de la segunda capa del comprimido son almidón pregelatinizado y/o celulosa microcristalina ya que estas cargas pueden tener adicionalmente la función de aglutinante o desintegrante.

Los agentes de control de la fluidez preferidos son dióxido de silicio coloidal y talco. Es particularmente preferido el dióxido de silicio coloidal.

Los otros excipientes y adyuvantes, cuando se usan, son, por ejemplo, agentes colorantes incluyendo tintes y pigmentos tales como los óxidos de hierro.

La composición de la segunda capa del comprimido generalmente comprende de 0,5 a 20 % en peso, preferiblemente de 1 a 10 % en peso, de amlodipino y de 50 a 99,5 % en peso, preferiblemente de 80 a 99 % en peso, de cargas.

Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan, por ejemplo, entre aglutinantes (de 0 a 7 % en peso, preferiblemente de 1 a 5 % en peso), desintegrantes (de 0 a 10 % en peso, preferiblemente de 1 a 5 % en peso), lubricantes (de 0,25 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 2 % en peso), agentes de control de la fluidez (0,25 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 2 % en peso), y agentes colorantes (0,05 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1 % en peso), de los cuales se dan también más adelante ejemplos específicos. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de

la segunda capa del comprimido preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido de desintegración o erosión neutra.

- Como disolvente para el líquido de granulación, que, como componente volátil, no permanece en el producto final, se puede usar metanol, etanol, alcohol isopropílico o agua purificada, son disolventes preferidos el etanol y el agua purificada.

Las capas pueden diferenciarse usando diferentes colores.

Para preparar un comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención, las composiciones de la primera y segunda capa del comprimido se pueden comprimir de la manera habitual en una máquina de comprimir para comprimidos bicapa, por ejemplo, una máquina de comprimir rotatoria de alta velocidad en un modo de compresión de comprimidos bicapa. Sin embargo, se debe tener cuidado de no emplear una fuerza de compresión excesiva para la primera capa del comprimido. Preferiblemente, la relación entre la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de la primera capa del comprimido y la fuerza de compresión aplicada durante la compresión tanto de la primera como de la segunda capa del comprimido está en el intervalo de 1:10 a 1:2. Por ejemplo, la primera capa del comprimido se puede comprimir a una fuerza moderada de 4 a 8 kN, mientras que la compresión principal de la primera más la segunda capa se realiza a una fuerza de 10 a 20 kN.

Durante la compresión del comprimido bicapa se consigue una formación de uniones adecuadas entre las dos capas gracias a las fuerzas de atracción de distancia (fuerzas intermoleculares) y al engranaje mecánico entre las partículas.

Los comprimidos bicapa obtenidos liberan los ingredientes activos rápidamente y de una forma en gran parte independiente del pH, produciéndose la liberación completa en menos de 60 minutos y produciéndose la liberación de la fracción principal en menos de 15 minutos.

De acuerdo con la presente invención, se consigue un aumento sustancial de la velocidad de disolución de los ingredientes activos y, en particular, del telmisartán. Normalmente, al menos 70% y típicamente al menos 90 % de la carga de fármaco se disuelve después de 30 minutos.

Los comprimidos bicapa de la presente invención tienden a ser ligeramente higroscópicos y, por lo tanto, preferiblemente se envasan usando un material de envasado impermeable a la humedad tal como blísters de aluminio o tubos de polipropileno y frascos de HDPE que preferiblemente contienen un desecante.

Un método preferido para producir el comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención comprende

- proporcionar una composición de la primera capa del comprimido, mediante

30
50

- 5
- a) preparar una solución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un agente para retrasar la cristalización;
 - b) secar por pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización;
 - c) mezclar dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla;
 - d) mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final para la primera capa;
- 10
- e) opcionalmente, añadir otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d);
- (ii) proporcionar una composición de la segunda capa del comprimido, mediante
- 15
- a) un procedimiento de compresión directa que comprende las etapas de
 - amasar el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de carga, agentes de control de la fluidez y desintegrantes y/o otros excipientes en un mezclador;
 - opcionalmente tamizar en seco la mezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido,
 - amasar la mezcla con el resto de los excipientes tales como un lubricante en un mezclador con el fin de obtener la composición final,
- 20
- b) un procedimiento de granulación húmeda que comprende las etapas de
 - amasar el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de carga, aglutinantes, desintegrantes y opcionalmente otros excipientes en un mezclador;
 - granular la mezcla añadiendo líquido de granulación, preferiblemente agua;
 - tamizar en húmedo los gránulos a través de un tamiz con el fin de segregar los aglomerados más grandes;
 - secar los gránulos en un secador de lecho fluido o en un secador de bandejas a vacío;
 - opcionalmente tamizar en seco los gránulos a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;
- 25
- 30
- 35

- amasar los gránulos con el resto de los excipientes tales como el lubricante o lubricantes, en un mezclador con el fin de obtener la composición final;
- c) un procedimiento de granulación seca que comprende las etapas de
 - 5 - amasar el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o bien con una porción de los agentes de carga, desintegrante(s), aglutinante(s), agente(s) de control de la fluidez y lubricante(s), o bien con todos los excipientes, en un mezclador;
 - 10 - compactar la mezcla en un adecuado compactador de rodillo;
 - reducir las tiras obtenidas en la etapa anterior a pequeños gránulos mediante etapas adecuadas de molienda o tamizado;
 - opcionalmente amasar los gránulos con el resto de los excipientes en un mezclador con el fin de obtener la composición final;
- 15 (iii) comprimir la composición de la primera y segunda capa del comprimido procedentes de la etapa (i) y (ii) en una máquina de comprimir adecuada para formar un comprimido bicapa

Para proporcionar una composición de la primera capa del comprimido, se prepara una solución acuosa alcalina de telmisartán disolviendo el ingrediente activo en agua purificada con la ayuda de uno o más agentes básicos tales como hidróxido de sodio y maglúmina. Opcionalmente, se pueden añadir un solubilizante y/o un agente para retrasar la recristalización. El contenido de materia seca de la solución acuosa de partida generalmente es generalmente de 10 a 40 % en peso, preferiblemente de 20 a 30 % en peso

25 La solución acuosa se seca después por pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas más altas, por ejemplo, comprendidas entre 50 y 100 °C en un secador por pulverización con corrientes paralelas o a contracorriente, a una presión de pulverización, por ejemplo, de 1 a 4 bares. En términos generales, las condiciones del secado por pulverización se eligen preferiblemente de tal manera que se obtenga un granulado secado por pulverización con una humedad residual ≤ 5 %
30 en peso, preferiblemente ≤ 3,5 % en peso, en el ciclón de separación. Para este fin, la temperatura del aire de salida del secador por pulverización preferiblemente se mantiene a un valor comprendido entre aproximadamente 80 y 90 °C, mientras que los otros parámetros del proceso tales como la presión de pulverización, la velocidad de pulverización, la temperatura del aire de entrada, etc se ajustan en consecuencia.
35

El granulado secado por pulverización obtenido es preferiblemente un polvo fino que tiene la siguiente distribución de tamaños de partículas:

- $d_{10} \leq 20 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 10 \mu\text{m}$
- $d_{50} \leq 80 \mu\text{m}$, preferiblemente de 20 a $55 \mu\text{m}$
- 5 $d_{90} \leq 350 \mu\text{m}$, preferiblemente de 50 a $150 \mu\text{m}$

Después del secado por pulverización, el ingrediente activo telmisartán, así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización, están en un estado sustancialmente amorfo sin que sea detectable ninguna cristalinidad. Desde un punto de vista físico, el granulado secado por pulverización es una solución solidificada o vítrea que tiene una temperatura de transición vítrea T_g preferiblemente > 50°C , más preferiblemente > 80°C .

Basado en 100 partes en peso del ingrediente activo telmisartán, el granulado secado por pulverización preferiblemente contiene de 5 a 200 partes en peso de agente básico y, opcionalmente, solubilizante y/o agente para retrasar la cristalización.

15 El diluyente soluble en agua generalmente se emplea en una cantidad de 30 a 95 % en peso, preferiblemente de 60 a 80 % en peso, con respecto al peso de la composición de la primera capa del comprimido.

El lubricante generalmente se añade a la premezcla en una cantidad de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso, con respecto al peso de la composición de la primera capa del comprimido

20 La mezcla se realiza en dos etapas, es decir, en una primera etapa de mezcla, se mezclan el granulado secado por pulverización y el diluyente usando, por ejemplo, un mezclador de alta cizalla o un mezclador de caída libre y, en una segunda etapa de mezcla, se amasa el lubricante con la premezcla, preferiblemente también en condiciones de alta cizalla. Sin embargo, el método de la invención no se limita a estos procedimientos de mezcla y, en general, se pueden emplear procedimientos de mezcla alternativos en las etapas c), d) y también en las etapas posteriores f) y g), tales como, por ejemplo, la mezcla en recipiente con un tamizado intermedio

25 Para proporcionar una composición de la segunda capa del comprimido que comprende amlodipino, se pueden usar varios métodos diferentes de fabricación, por ejemplo los procedimientos de compresión directa, granulación húmeda o compactación en rodillo

30 La presente invención se dirige preferiblemente a un método de fabricación de la composición de amlodipino de la segunda capa del comprimido mediante un procedimiento de compresión directa que comprende las etapas de

35

(1) producir una composición que consiste en el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de carga, por ejemplo celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro o almidón pregelatinizado, un desintegrante tal como almidón-glicolato de sodio o crospovidona, un agente de control de la fluidez tal como dióxido de silicio coloidal y/o otros excipientes, mezclando los componentes en un mezclador;

(2) opcionalmente tamizar en seco la composición de la etapa (1) a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido, y

(3) mezclar la composición de la etapa (2) y el resto de los excipientes tales como el lubricante estearato de magnesio en un mezclador

En el caso de granulación húmeda, el amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se premezcla en un granulador de alta cizalla con agentes de carga adecuados tales como celulosa microcristalina, lactosa monohidratada o fosfato cálcico dibásico anhidro, y agentes aglutinantes en húmedo tales como hidroxipropilmetilcelulosa o povidona, desintegrantes tales como crospovidona y opcionalmente otros excipientes adecuados. La aglomeración del polvo se favorece por la adición del líquido de granulación (por ejemplo agua purificada o etanol). Después de la granulación de alta cizalla, el granulado se tamiza en húmedo a través de un tamiz apropiado y posteriormente se seca usando un secador de lecho fluido o un secador de bandejas a vacío. Los gránulos secos se tamizan opcionalmente en seco a través de un tamiz apropiado. Después de la adición del lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) y/o otros excipientes, se amasa la mezcla en un mezclador de caída libre o en un mezclador de alta cizalla

Métodos alternativos para la granulación húmeda del ingrediente activo y excipientes con el líquido de granulación son la granulación en lecho fluido o la granulación en un recipiente.

En el caso de compactación con rodillo, o en otras palabras granulación seca, o bien una mezcla de amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con una parte de los excipientes usados en el procedimiento de compresión directa, o bien la mezcla completa que contiene todos los excipientes, se procesa a través de un compactador de rodillo convencional para formar tiras, que después son tamizadas hasta gránulos que se mezclan opcionalmente con otros excipientes, tales como deslizantes, lubricantes y antiadherentes.

Las composiciones de la primera y segunda capa del comprimido como se han descrito anteriormente se pueden comprimir en comprimidos bicapa del peso deseado

con el tamaño y resistencia a la rotura apropiados, usando una máquina de comprimir apropiada. Opcionalmente, durante la fabricación de los comprimidos se puede usar un sistema apropiado de pulverización externa de lubricante para las matrices (troqueles) y punzones para mejorar la lubricación.

5 Para la producción de comprimidos bicapa de acuerdo con la presente invención, las composiciones separadas de las capas del comprimido se pueden comprimir en una máquina de comprimir de comprimidos bicapa, por ejemplo, una máquina rotatoria en el modo de compresión bicapa, de la manera descrita anteriormente. Para evitar cualquier contaminación cruzada entre las capas del
10 comprimido (lo que podría ocasionar la descomposición del amlodipino), durante la compresión tienen que retirarse cuidadosamente todos los residuos de granulado por medio de una succión intensa de la mesa de los troqueles dentro de la cámara de comprimir.

Se puede usar un método descrito antes para la fabricación de un comprimido
15 según la presente invención para tratar la hipertensión ya sea solo o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la
20 glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones séricas elevadas de la proteína C-reactiva, concentraciones séricas elevadas de lipoproteína, concentración sérica elevada de homocisteína, concentración sérica elevada de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración sérica elevada de la fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración sérica reducida
25 de la lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración sérica reducida de HDL(2b)-colesterol, concentración sérica reducida de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

Es particularmente preferido el tratamiento adicional o prevención de la angina
30 crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

Para ilustrar adicionalmente la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplos de formulación

Ejemplo 1: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 80 mg / amlodipino 10 mg.

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	80,000	18,887	
Hidróxido de sodio	8,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol	337,280	70,287	
Estearato de magnesio	8,000	1,887	
Agua purificada *			
Total de la capa de telmisartán	480,000	100,000	
Amlodipino mesilato	12,800		8,400
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Fosfato cálcico dibásico	79,700		39,850
Almidón-glicolato sódico	8,000		3,000
Estearato de magnesio	1,500		0,750
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 2: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 80 mg / amlodipino 5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidróxido de sodio	8,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Maglunina	24,000	5,000	
Sorbitol	337,280	70,267	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *			
Total de la capa de telmisartán	480,000	100,000	
Amlodipino besilato			3,472
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Fosfato cálcico dibásico	85,556		42,778
Almidón-glicolato sódico	8,000		3,000
Estearato de magnesio	1,500		0,750
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 3 Comprimidos de 2 capas de telmisartán 80 mg / amlodipino 2,5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidroxido de sodio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol	337,280	70,287	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *			
Total de la capa de telmisartán	480,000	100,000	
Amlodipino mesilato	3,200		1,600
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Fosfato cálcico dibásico	89,300		44,650
Almidón-glicolato de sodio	6,000		3,000
Estearato de magnesio	1,500		0,750
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 4: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 10 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	.	.	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	12,840		3,210
Celulosa microcristalina	200,000		50,000
Almidón pregelatinizado	171,160		42,790
Almidón-glicolato de sodio	12,000		3,000
Dióxido de silicio coloidal	2,000		0,500
Estearato de magnesio	2,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	400,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	640,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

59

Ejemplo 5: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	6,420		3,210
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Almidón pregelatinizado	85,580		42,790
Almidón-glicolato de sodio	6,000		3,000
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	440,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 8: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 2,5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	188,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	.	.	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	3,210		3,210
Celulosa microcristalina	50,000		50,000
Almidón pregelatinizado	42,790		42,790
Almidón-glicolato de sodio	3,000		3,000
Dióxido de silicio coloidal	0,500		0,500
Estearato de magnesio	0,500		0,500
Total de la capa de amlodipino	100,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	340,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 7. Comprimidos de 2 capas de telmisartán 20 mg / amlodipino 10 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	20,000	16,667	
Hidróxido de sodio	1,680	1,400	
Povidona	6,000	5,000	
Meglumina	6,000	5,000	
Sorbitol	84,320	70,267	
Estearato de magnesio	2,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	120,000	100,000	
Amlodipino maleato	12,840		8,420
Lactosa monohidratada	100,000		50,000
Celulosa microcristalina	74,160		37,080
Povidona	6,000		3,000
Crospovidona	5,000		2,500
Estearil-fumarato de sodio	2,000		1,000
Agua purificada *	*		*
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	320,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 8: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 20 mg / amlodipino 5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	20,000	16,667	
Hidróxido de sodio	1,680	1,400	
Povidona	6,000	5,000	
Meglumina	6,000	5,000	
Sorbitol	84,320	70,267	
Estearato de magnesio	2,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	120,000	100,000	
Amlodipino maleato	6,420		3,210
Lactosa monohidratada	100,000		50,000
Celulosa microcristalina	80,580		40,290
Povidona	6,000		3,000
Crospovidona	5,000		2,500
Estearil-fumarato de sodio	2,000		1,000
Agua purificada *	*		*
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	320,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 9: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 20 mg / amlodipino 2,5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	20,000	16,667	
Hidróxido de sodio	1,680	1,400	
Povidona	6,000	5,000	
Meglumina	6,000	5,000	
Sorbitol	84,320	70,267	
Estearato de magnesio	2,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	120,000	100,000	
Amlodipino maleato	3,210		1,605
Lactosa monohidratada	100,000		50,000
Celulosa microcristalina	83,790		41,895
Povidona	6,000		3,000
Crospovidona	5,000		2,500
Estearil-fumarato de sodio	2,000		1,000
-Agua purificada *	*		*
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	320,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 10: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 10 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *			
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	12,840		3,210
Celulosa microcristalina	212,000		53,000
Almidón pregelatinizado	169,160		42,290
Óxido de hierro amarillo	2,000		0,500
Dióxido de silicio coloidal	2,000		0,500
Estearato de magnesio	2,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	400,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	640,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 11: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,380	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino basílate	6,944		3,472
Celulosa microcristalina	120,000		60,000
Almidón pregelatinizado	70,058		35,028
Óxido de hierro rojo	1,000		0,500
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	440,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 12 Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 2,5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,887	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	.	.	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino mesilato	3,200		1,600
Celulosa microcristalina	120,000		60,000
Almidón pregelatinizado	73,300		36,650
Óxido de hierro rojo	0,500		0,250
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	2,000		1,000
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	440,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 13: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	23,529	
Poloxámero	8,000	4,706	
Meglumina	40,000	23,529	
Manitol	80,500	47,353	
Estearato de magnesio	1,500	0,883	
Agua purificada *	.	.	
Total de la capa de telmisartán	170,000	100,000	
Amlodipino maleato	8,420		3,210
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Almidón pregelatinizado	91,580		45,790
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	370,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

REIVINDICACIONES

1 Un comprimido farmacéutico que comprende una primera capa de
telmisartán en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa de
5 amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido.

2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el telmisartán está en
una forma sustancialmente amorfa.

10 3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de disolución de
comprimido tiene características de liberación inmediata.

4 El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de disolución de
comprimido comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y, opcional-
15 mente, otros excipientes y adyuvantes.

5. El comprimido de la reivindicación 4, en el que el agente básico se
selecciona entre hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y meglumina

20 6 El comprimido de la reivindicación 4, en el que el diluyente soluble en
agua se selecciona entre monosacáridos tales como glucosa; oligosacáridos tales
como sacarosa y lactosa; y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol

7. El comprimido de la reivindicación 4, en el que los demás excipientes y
25 adyuvantes se seleccionan entre aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes
de control de la fluidez, agentes para retrasar la cristalización, solubilizantes, agentes
colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes

8. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la composición de
30 telmisartán de la primera capa del comprimido se produce secando por pulverización
una solución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un
granulado secado por pulverización, mezclando dicho granulado secado por pulveriza-
ción con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla y mezclando dicha
premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final.

35

9 El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de desintegración o erosión de comprimido de la segunda capa comprende uno o más agentes de carga, un desintegrante, un lubricante y, opcionalmente, un aglutinante, un agente de control de la fluidez u otros excipientes y adyuvantes

5

10 El comprimido de la reivindicación 9, en el que la composición de amlodipino de la segunda capa del comprimido se fabrica por el procedimiento de compresión directa, granulación húmeda o compactación en rodillo.

10

11 El comprimido de la reivindicación 1, en el que la primera capa contiene 10-160 mg, preferiblemente 20-80 mg o 40-80 mg de telmisartán

12. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la segunda capa contiene 1-20 mg, preferiblemente 2,5-10 mg de amlodipino.

15

13. El comprimido de la reivindicación 1, envasado en un material de envase impermeable a la humedad tal como blísters de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE

20

14 Un método para la fabricación de un comprimido de la reivindicación 1, para tratar la hipertensión ya sea solo o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertriglicememia, concentraciones séricas elevadas de la proteína C-reactiva, concentraciones séricas elevadas de lipoproteína, concentración sérica elevada de homocisteína, concentración sérica elevada de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración sérica elevada de la fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración sérica reducida de la lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración sérica reducida de HDL(2b)-colesterol, concentración sérica reducida de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

25

30

15. El método de la reivindicación 14, en el que la enfermedad que se trata o previene es angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

RESUMEN

COMPRIMIDO BICAPA QUE COMPRENDE TELMISARTÁN Y AMLODIPINO

5 Un comprimido bicapa comprende una primera capa formulada para la liberación inmediata del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán desde una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa formulada para la liberación inmediata del bloqueante de la cadena del calcio amlodipino desde una matriz de desintegración o erosión de comprimido.

10

15

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/011596

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/20 A61K31/4184 A61K31/4422 A61P9/00 A61P9/04 A61P9/08 A61P9/10 A61P9/12 A61P3/10 A61P25/28		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the International search (names of data bases and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ADS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/059327 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; FRIEDL, THOMAS; SCHEPKY, GO) 24 July 2003 (2003-07-24) cited in the application page 2, line 6 - page 3, line 27 page 6, lines 5-23 page 9, lines 1-23 page 16 - page 17; examples 3,4 claims 1-19 -/-	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family member.		
Special categorization of cited documents: *A* document disclosing 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating 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 underlain 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, each combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 February 2006		Date of mailing of the international search report 07/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 1600 NL - 2280 HA Rijswijk Tel (+31-70) 340-2546, Tx 31 651 opo nl, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Gomez Gallardo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/011596

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim No.
A	STANGIER, J. ET AL. "PHARMACOKINETICS OF REPEATED ORAL DOSES OF AMLODIPINE AND AMLODIPINE PLUS TELMISARTAN IN HEALTHY VOLUNTEERS" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, LIPPINCOTT CO, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 40, no. 12, PART 1, December 2000 (2000-12), pages 1347-1354, XP008058908 ISSN: 0091-2700 abstract page 1348, right-hand column, paragraph 2 page 1349, left-hand column, lines 10-13 page 1353, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, last paragraph	1-15
A	NEUTEL, J. M. ET AL. "The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension" INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE, vol. 53, no. 3, 1999, pages 175-178, XP008060086 abstract page 175, left-hand column, paragraph 1 - right-hand column, paragraph 2 page 177, left-hand column, paragraph 6 - right-hand column, paragraph 4 page 178, left-hand column, paragraph 4 - right-hand column, paragraph 2	1-15
A	WO 03/097045 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; SHETTY, SURAJ, SHIVAPPA; WEBB, RAND) 27 November 2003 (2003-11-27) page 1, last paragraph - page 2, paragraph 1 page 5, paragraph 2 page 12, paragraph 5 - page 13, paragraph 1 page 17; example 3 claims 1-16	1-15
P,Y	WO 2005/070462 A (SEPRACOR, INC; GROGAN, DONNA, R; BUSH, LARRY, R) 4 August 2005 (2005-08-04) page 5, lines 17-28 page 14, lines 8-10, 22-25 page 19, lines 1-21 page 29, lines 27-32 page 39, lines 9-11; table 5	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/011596

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059327	A	24-07-2003	AU 2002242676 A1 30-07-2003
		BR 0215514 A	21-12-2004
		CA 2472392 A1	24-07-2003
		CZ 20040939 A3	16-02-2005
		EP 1467712 A1	20-10-2004
		JP 2005514439 T	19-05-2005
		SK 2902004 A3	03-11-2004
		US 2005089575 A1	28-04-2005
WO 03097045	A	27-11-2003	AU 2003240261 A1 02-12-2003
		BR 0310092 A	15-02-2005
		CA 2486144 A1	27-11-2003
		CN 1652777 A	10-08-2005
		EP 1507529 A1	23-02-2005
		JP 2005533023 T	04-11-2005
WO 2005070462	A	04-08-2005	WO 2005070463 A2 04-08-2005

75
75

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. 22) Fecha de solicitud. (30) Prioridad (31) Fecha (32) País 04026234.7 05/11/2004 EP		(51) Int Cl: A61K 9/20 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) WOLFRAM EISENREICH (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/06/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29/10/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/011585		(87) Publicación internacional Fecha: 11/05/2006 N° publicación: WO 2006/048208 A1	
(54) Título COMPRIMIDO BICAPA QUE COMPRENDE TELMISARTAN Y AMLOPINO			

Reivindicación(es):

1. Un comprimido farmacéutico que comprende una primera capa de telmisartán en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa de amlopino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido.

2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el telmisartán está en una forma sustancialmente amorfa.

3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de disolución de comprimido tiene características de liberación inmediata.

4. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de disolución de comprimido comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.

5. El comprimido de la reivindicación 4, en el que el agente básico se selecciona entre hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y magnesio.

6. El comprimido de la reivindicación 4, en el que el diluyente soluble en agua se selecciona entre monosacáridos tales como glucosa, oligosacáridos tales como sacarosa y lactosa, y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol.

7. El comprimido de la reivindicación 4, en el que los demás excipientes y adyuvantes se seleccionan entre aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de la firmeza, agentes para retrasar la cristalización, esclerizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes.

8. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la composición de telmisartán de la primera capa del comprimido se produce secando por pulverización una solución acuosa que comprende telmisartán y un agente blando para obtener un granulado secado por pulverización, mezclando dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla y mezclando dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final.

9. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de desintegración o erosión de comprimido de la segunda capa comprende uno o más agentes de carga, un desintegrante, un lubricante y, opcionalmente, un aglutinante, un agente de control de la firmeza u otros excipientes y adyuvantes.

10. El comprimido de la reivindicación 9, en el que la composición de amlopino de la segunda capa del comprimido se fabrica por el procedimiento de compresión directa, granulación.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 07-057959-00000-0000
Fecha: 2007-04-17 16:05:54 De: 2006 NUESTRACIONES
No 11 PATENTEYS De: 078 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

BIT : 800176087-2

MONTO OFICIAL DE CAJA : 07 - 28.119
FECHA : ABRIL 9 DE 2007

80000 CONSIGNACION 80000

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Am. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CAVELIER ABEDADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	55800305	07/04/2007	61,318,000.00

80000 CONCEPTO 10000

CONT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50405-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

COLO 09255 841 092 3



No 07-037889-00000-0000

Fecha: 2007-04-17 18:05:54 Dep: 2020 NUESTRACIONES
Tm: "1 PATENTE" Eje: 378 FASE NACIONAL I
Act: 41 PRESENTACION Folios: 78

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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

[]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Flao 6, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C., Colombia

78

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILJO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	07 37959
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/011596
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07941

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL 2007
adpa11