



No. 13-106714- -00000-0000

Fecha: 2013-04-26 16:21:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-
METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-
CICLOHEXIL]-CARBONIL)AMINO)FENILO] Y
CROSCARMELOSA SÓDICA”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 ABR 2013

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-106714- -00000-0000 Fecha: 2013-04-26 16:21:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 4 radicación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/069087	Fecha 31/10/11
Publicación Internacional No.		WO 2012/059447 A1	Fecha 10/05/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-CICLOHEXIL]-CARBONIL)AMINO)FENILO] Y CROSCARMELOSA SÓDICA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
A61K 9/20			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KRABICHLER		Michaela	Alemania
2. MEYER		Bernard	Francia
3. WINZENBURG		Carsten	Alemania
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Muttenz	1. Schweizeraustrasse 6a, CH-4132 Muttenz, Suiza.
Francia		Dietwiller	2. 11, rue du Jura, F-68440 Dietwiller, Francia.
Alemania		Inzlingen	3. Buetzmattweg 48, 79594 Inzlingen, Alemania.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P. 53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	10190045.4	10/11/04
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0035196	Fecha 15-04-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitório)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 56		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 45		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 3		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: 2013/04/26/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 106714 -	0	
2			
3	13 - 106714 -		
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:
Folios 3 CD

13 Cel

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

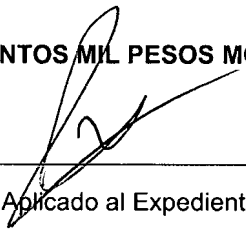
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0035196
		Bogotá D.C., Abril 15 de 2013 - 16:49:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	561170201	15/04/2013	15.484.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	
			Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
			500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-106714- -00000-0000
Fecha: 2013-04-26 16:21:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



No. 13-106714- -00000-0000

Fecha: 2013-04-26 16:21:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-CICLOHEXIL]-CARBONIL]AMINO)FENILO] Y CROSCARMELOSA SÓDICA.

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación basada en una matriz higroscópica, a un proceso para la fabricación de la misma y a su utilización para el tratamiento de enfermedades.

SECTOR: Composición farmacéutica basada en una matriz higroscópica, la cual comprende 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] y croscarmelosa sódica.

COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-CICLOHEXIL]-CARBONIL)AMINO)FENILO] Y CROSCARMELOSA SÓDICA.

La presente invención se refiere a una formulación basada en una matriz higroscópica, a un proceso para la fabricación de la misma y a su utilización para el tratamiento de enfermedades.

Los ingredientes farmacéuticos activos que poseen un grupo funcional éster, amida o tioéster suelen ser sensibles a la humedad y con frecuencia manifiestan incompatibilidad química con un amplio abanico de excipientes farmacéuticos empleados habitualmente, por lo cual no pueden tomarse en consideración para las estrategias típicas de formulación, como son los sistemas de administración farmacológica de base lípida. La incorporación de la sustancia farmacológica a una matriz polimérica higroscópica puede ser crítica, debido a la estabilidad no solo química, sino también física. La absorción de humedad por los excipientes de las formas sólidas de dosificación puede provocar considerables problemas de estabilidad, cuando el principio farmacéutico activo que contienen es inestable en agua, debido a la presencia de un grupo funcional sensible a la hidrólisis. Aunque los polímeros teóricamente higroscópicos sean capaces de fijar la humedad a la formulación y, de este modo, proteger el ingrediente farmacéutico activo de la hidrólisis, en realidad se necesita una cantidad considerable de polímero para lograrlo, lo cual normalmente conduce al hinchamiento o agrietamiento de la tableta de formulación de liberación inmediata. Por consiguiente, normalmente es imperativo prevenir la absorción de humedad durante el almacenaje por estos dos medios: una formulación apropiada y un envase correcto.

La fabricación de la composición según la presente invención se realiza de modo sorprendente con una mejor fluidez que las composiciones anteriores que contienen un compuesto hidrófobo, inestable en agua, de consistencia cero-

sa. Por ejemplo, la composición según la presente invención no demuestra tener una fluidez extrema en el embudo.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene un compuesto hidrófobo, inestable en el agua, de consistencia cerosa y un desintegrante muy eficaz.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene un compuesto hidrófobo, inestable en el agua, de consistencia cerosa, un desintegrante muy eficaz y por lo menos dos diluyentes, con una densidad aparente inferior a 800 g/l.

La invención proporciona también un método para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular en un mamífero administrando al mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica proporcionada por la invención.

La invención proporciona además una formulación para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular. Forma también parte de la invención una composición según la presente invención para el uso en el tratamiento o la prevención de trastornos cardiovasculares.

La formulación basada en una matriz higroscópica es útil para estabilizar químicamente un compuesto hidrófobo, sensible a la hidrólisis, de consistencia cerosa, p.ej. un inhibidor de proteína de transferencia del éster de colesterol (inhibidor de la CETP), y para estabilizar las propiedades físicas de una tableta que contenga dicha formulación.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una reconstrucción tridimensional (3D) de todas las secciones de rayos X de una tableta producida con arreglo al ejemplo 1.

La figura 2 es una reconstrucción 3D de todas las secciones de rayos X de una tableta de placebo del ejemplo A.

En la figura 3 se ilustra un modelo de difracción de rayos X de material en polvo de la forma cristalina del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo], también conocido como forma A.

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos, que se emplean en la descripción y en las reivindicaciones, tienen los significados que se definen seguidamente:

El término “densidad aparente” indica una medición de la densidad de una sustancia suelta, no compactada, cuyo volumen incluye aire atrapado entre las partículas. La densidad aparente se mide en una probeta graduada con arreglo a la Farmacopea Europea.

El término “diluyente” indica un excipiente, que completa el tamaño de una tableta o cápsula, facilita su producción y es conveniente para el uso del consumidor. Los diluyentes idóneos incluyen p.ej. las cargas de relleno farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la celulosa microcristalina (p.ej. Avicel®), crospovidona micronizada, celulosa en polvo, lactosa secada por atomización, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, fosfato cálcico dibásico, azúcares, alcoholes de azúcar, almidón de maíz, almidón, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, polisacáridos y mezclas de los mismos.

El término “hidrófobo” indica insoluble en agua, que no absorbe fácilmente la humedad o que resulta afectado negativamente por el agua; que es incompatible con agua o que tiene poca afinidad con ella. En otras palabras, el fármaco o compuesto hidrófobo no se dispersará espontáneamente en el agua. Hidrófobo significa específicamente $\log P > 3$. El $\log P$ se mide o, en ausencia de datos experimentales, se calcula en forma de clogP con arreglo al modelo desarrollado por Moriguchi (S. Moriguchi, S. Hirono, I. Nakagome, H. Hirano, “Comparison of reliability of $\log P$ values for drugs calculated by several methods”, Chem. Pharm. Bull. 42, 976–978, 1994).

El término “excipiente(s) polimérico(s) higroscópico(s)” significa excipiente(s) polimérico(s), que absorbe(n) humedad, por ejemplo por absorción o adsorción, incluso cuando la humedad relativa es baja, del orden del 50 %, a temperatura ambiente (p.ej. en torno a 25°C). La absorción de humedad se mide p.ej. por

5 sorción dinámica de vapor a temperatura ambiente. Por ejemplo, el carácter higroscópico puede medirse con arreglo al método descrito en la Farmacopea Europea, 6ª edición (2008), capítulo 5.11. La técnica de la sorción dinámica de vapor mide el cambio de peso que se produce variando la concentración de vapor en el entorno del producto. Los “excipientes poliméricos higroscópicos” idóneos son la

10 hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de índice sustitución bajo, hidroxietilmetilcelulosa, carboxipolimetileno, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina,

15 celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, carboximetilalmidón, almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos. En particular, “excipientes poliméricos higroscópicos” indica la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada. Los ejemplos de “polímeros higroscópicos insolubles en agua” a

20 temperatura ambiente (p.ej. en torno a 25°C) incluyen a la hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboxipolimetileno, etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, y almidón.

25 El término “desintegrante muy eficaz” indica un desintegrante, que se expande muy rápidamente cuando entra en contacto con el agua. En términos generales, los desintegrantes muy eficaces son agentes de desintegración que pueden utilizarse en una cantidad, que es una fracción de la cantidad empleada de desin-

tegrantes normales, para obtener el mismo efecto. Los ejemplos de desintegrantes muy eficaces incluyen la carboximetilcelulosa sódica reticulada (también conocida como croscarmelosa sódica), almidón-glicolato sódico y polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona). La croscarmelosa sódica es un
5 producto comercial suministrado por FMC Corp. con el nombre de Ac-Di-Sol[®] y por Avebe Corp. con el nombre de Primellose[®]. El almidón-glicolato sódico es un producto comercial suministrado por Penwest Pharmaceuticals Co. con el nombre de Explotab[®] y por Avebe Corp. con el nombre de Primojel[®]. La crospovidona es un producto comercial suministrado por BASF Corp. con el nombre de Kollidon[®]
10 CL y por International Specialty Chemicals Corp. con el nombre de Polyplasdone[®]. La croscarmelosa es un producto comercial suministrado también por Mingtai Chemical Co. Ltd. con el nombre de DISOLCEL[®] y por J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co (JRS) con el nombre de Vivasol[®]. Los desintegrantes muy eficaces más preferidos son la croscarmelosa sódica y la crospovidona.

15 El término “inestable en agua” indica la presencia de un grupo funcional sensible a la hidrólisis, como pueda ser un éster, amida o tioéster.

El término “consistencia cerosa” significa que la temperatura de transición vítrea (T_g) es inferior a 25°C.

El término “halo” o “halógeno” significa cloro, bromo, yodo o flúor.

20 “Arilo” significa un resto hidrocarburo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico. Más específicamente, el término arilo incluye, pero no se limita a: fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares, cada uno de ellos puede estar sustituido o sin sustituir.

“Alquenilo (C₂-C₆)” indica una cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos
25 de carbono, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, que tiene por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo incluyen al etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo, i-butenilo y t-butenilo.

“Alquilo (C₁-C₈)” indica una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Es preferido el alquilo (C₁-C₆).

5 “Haloalquilo (C₁-C₈)” indica un alquilo, recién definido, sustituido por uno o más átomos de halógeno, con preferencia por uno, dos o tres átomos de halógeno. Los haloalquilos (C₁-C₈) más preferidos son el cloro- y el fluor-alquilo (C₁-C₈).

“Aralquilo” indica un resto de la fórmula -R^{bc}-R^{bd}, en la que R^{bd} es arilo y R^{bc} es alquilenos (C₁-C₆), aquí definidos.

10 “Alcoxi (C₁-C₆)” indica un resto de la fórmula -OR^{ab}, en la que R^{ab} es un resto alquilo (C₁-C₆) aquí definido. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

“Cicloalquilo (C₃-C₈)” indica un anillo carbocíclico saturado individual, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 lo.

“(Cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈” indica un alquilo, ya definido antes, sustituido por un cicloalquilo (C₃-C₈), ya definido antes.

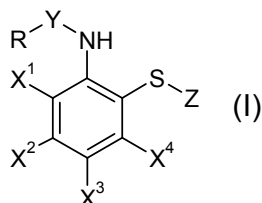
“Acilo” indica un resto de las fórmulas -C(O)-R^{ag}, -C(O)-OR^{ag}, -C(O)-OC(O)R^{ag} o -C(O)-NR^{ag}R^{ah}, en las que R^{ag} es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o amino, aquí definidos, y R^{ah} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), ya definido.

20 nido.

A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes se refieren al peso total de la composición.

En una forma especial de ejecución, el compuesto hidrófobo, inestable en agua, de consistencia cerosa es un derivado tioéster inhibidor de la CETP, por ejemplo el descrito en el documento EP 1020439 A1. Los compuestos tioéster específicos incluyen p.ej. a aquellos que tienen la fórmula I

25



en la que

R es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈, arilo, aralquilo o un resto heterocíclico de 5 ó 6 es-

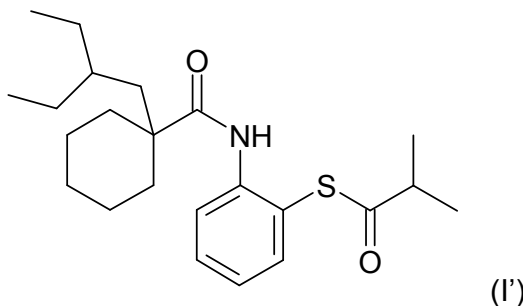
labones que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre,

X¹, X², X³ y X⁴ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, acilo o arilo,

Y es -CO- o -SO₂; y

Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈.

En una forma más preferida de ejecución de la presente invención, el derivado tioéster inhibidor de la CETP es tio-isobutirato de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino}-fenilo), también conocido como 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo], dalcetrapib o un compuesto de fórmula I'



Se ha constatado que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] es un inhibidor de la actividad de la CETP en humanos (de Grooth y col., Circulation 105, 2159-2165, 2002) y en conejos (Shinkai y col., J. Med. Chem. 43, 3566-3572, 2000; Kobayashi y col., Atherosclerosis 162, 131-135, 2002; y Okamoto y col., Nature 406 (13), 203-207, 2000). Se ha demostrado que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([[1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-

carbonil]amino)fenilo] aumenta el nivel de colesterol HDL en plasma de los humanos (de Grooth y col., lugar citado) y en los conejos (Shinkai y col., lugar citado; Kobayashi y col., lugar citado; Okamoto y col., lugar citado). Se ha observado además que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexil]-
5 carbonil]amino)fenilo] disminuye el nivel del colesterol LDL en los humanos (de Grooth y col., lugar citado) y en los conejos (Okamoto y col., lugar citado). Además, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] inhibe la progresión de la aterosclerosis en los conejos (Okamoto y col., lugar citado). El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-
10 etilbutil)-ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo], así como los métodos de síntesis y de utilización del compuesto, se han descrito en la patente EP-1020439, Shinkai y col., J. Med. Chem. 43, 3566-3572, 2000, o los documentos WO 2007/051714, WO 2008/074677 o WO 2011/000793.

En una forma preferida de ejecución, el derivado tioéster inhibidor de la
15 CETP (p.ej. el compuesto de las fórmulas I o I') es un sólido en forma cristalina o amorfa, con mayor preferencia en forma cristalina. En una forma especial de ejecución, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] está en forma cristalina A.

La forma A se caracteriza por un modelo de difracción de rayos X del ma-
20 terial en polvo, que tiene picos en aprox. 7,9°, 8,5°, 11,7°, 12,7°, 17,1°, 18,0°, 18,5°, 20,2°, 22,1°, 24,7° ± 0,2 °, en especial por los picos XRPD observados desde un ángulo de difracción 2-theta de 7,9°, 11,7°, 17,1°, 18,5° (±0,2°).

La composición farmacéutica puede utilizarse para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular, que incluye, pero no se limita a: aterosclerosis, enferme-
25 dad vascular periférica, dislipidemia (p.ej., hiperlipidemia), hiperbetalipoproteine-
mia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercoles-
terolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión, enferme-

dad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidoproteinemia, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero, especialmente en el hombre (es decir, en el varón o en la mujer).

5 Por consiguiente, la invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno cardiovascular en un mamífero, dicho método consiste en administrar a un mamífero (con preferencia a un mamífero que lo necesite) una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. El mamífero es con preferencia un hombre (es decir, un varón o una mujer). El hombre puede ser
10 de cualquier raza (p.ej., caucásica u oriental). El trastorno cardiovascular se elige con preferencia entre el grupo formado por la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, resteno-
15 sis angioplástica, hipertensión, y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero. Con mayor preferencia, el trastorno cardiovascular se elige entre el grupo formado por la enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, enfermedad vascular periférica, angina, isquemia e infarto de miocardio.
20

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición farmacéutica contiene: del 10 % al 69 % en peso, con preferencia del 40 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 48 % al 55 % en peso de un compuesto
25 hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición farmacéutica contiene: del 1 % al 10 % en peso, con preferencia del 5 % al 10 %

en peso, con mayor preferencia del 4 % al 8 % en peso de un desintegrante muy eficaz.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición farmacéutica contiene del 30 % al 70 % en peso, con preferencia del 30 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 50 % en peso de por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

En una forma especial de ejecución, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene:

- del 10 % al 69 % en peso, con preferencia del 40 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 48 % al 55 % en peso de un compuesto hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa,

- del 1 % al 10 % en peso, con preferencia del 5 % al 10 % en peso, con mayor preferencia del 4 % al 8 % en peso de un desintegrante muy eficaz y

- del 30 % al 70 % en peso, con preferencia del 30 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 50 % en peso de por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, el desintegrante muy eficaz es excipiente polimérico higroscópico. En particular, el excipiente polimérico higroscópico como desintegrante muy eficaz es la croscarmelosa sódica.

En una forma especial de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

a) el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] y

b) la croscarmelosa sódica.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la composición contiene también por lo menos un excipiente polimérico higroscópico adicional.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la composición contiene también por lo menos dos excipientes poliméricos higroscópicos.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la
5 composición contiene también por lo menos tres excipientes poliméricos higroscópicos, de ellos dos son diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la composición contiene del 10 % al 69 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-
([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].

10 En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición farmacéutica contiene: del 10 % al 69 % en peso, con preferencia del 40 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)-fenilo].

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la
15 composición contiene del 1 % al 10 % en peso, con preferencia del 5 % al 10 % en peso, con mayor preferencia del 5 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica. Más en particular, en cierta forma de ejecución, la composición contiene del 5 % al 7 % en peso de croscarmelosa sódica.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la
20 composición contiene por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos, en particular del 44 % al 50 % en peso, más en especial del 46 % al 48 % en peso, dichos excipientes poliméricos higroscópicos son la hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

25 En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la composición contiene por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos, con preferencia del 34 % al 44 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 44 % en peso.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la composición contiene por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos adicionales, con preferencia del 34 % al 44 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 44 % en peso.

5 En una forma especial de ejecución, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene:

- del 10 % al 69 % en peso, con preferencia del 40 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil)amino)fenilo];

10 -del 1 % al 10 % en peso, con preferencia del 5 % al 10 % en peso, con mayor preferencia del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica y

- del 30 % al 90 % en peso, con preferencia del 34 % al 44 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 44 % en peso de excipientes poliméricos higroscópicos;

15 dichos excipientes poliméricos higroscópicos se eligen entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona reticulada micronizada

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, la composición contiene:

20 a) del 48 % al 55 % en peso de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];

b) del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica;

c) del 32 % al 41 % en peso de polímero higroscópico insoluble en agua; y

d) del 4 % al 5 % en peso de polímero higroscópico soluble en agua.

25 En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, dichos excipientes poliméricos higroscópicos se eligen entre la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, hidroxietilmetilcelulosa, carboxipolimetileno, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada,

polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, carboximetil-almidón, almidón y almidón pregelatinizado.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas,
5 dichos excipientes poliméricos higroscópicos son la hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un proceso de fabricación de la composición que consta de los pasos siguientes:

- 10 a) mezclar y granular el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo], crospovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa;
- b) pulverizar hasta el 0,5% en peso de HPMC en agua o en 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, sobre los gránulos obtenidos en el paso a);
- 15 c) secar el granulado; y
- d) mezclar la celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, los dos diluyentes son excipientes poliméricos higroscópicos. En particular, los
20 excipientes poliméricos higroscópicos como diluyentes son la etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas están presentes por lo menos dos excipientes poliméricos higroscópicos.

25 En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, el desintegrante muy eficaz y por lo menos uno de los diluyentes, o por lo menos dos diluyentes son excipientes poliméricos higroscópicos. Con mayor preferencia,

por lo menos el desintegrante muy eficaz y uno de los diluyentes son excipientes poliméricos higroscópicos.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, el desintegrante muy eficaz y los dos diluyentes son excipientes poliméricos higroscópicos.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención aquí definidas, hay por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos, con preferencia del 44 % al 50 % en peso.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, el desintegrante muy eficaz es la croscarmelosa sódica. En particular, la presente invención contiene hasta el 6 % en peso de croscarmelosa sódica.

La invención proporciona una composición farmacéutica físicamente estable que contiene por lo menos un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) hidrófobo e inestable en el agua o una combinación de los mismos ocluidos dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, que contiene por lo menos un polímero higroscópico, p.ej. la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), carboxipolimetileno (Carbomer), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), acetato de celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), polivinilpirrolidona reticulada micronizada (crospovidona micronizada), carboximetilcelulosa sódica (croscarmelosa sódica, CMC Na), carboximetilcelulosa cálcica (croscarmelosa cálcica, CMC Ca), carboximetilcelulosa reticulada (CMC reticulada), celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (MCC silicificada), celulosa en polvo, carboximetil-almidón (almidón-glicolato sódico), almidón (almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de tapioca), almidón pregelatinizado o una com-

binación de los mismos, en una cantidad con preferencia del 40% en peso o más por unidad.

La invención proporciona una composición farmacéutica físicamente estable que contiene por lo menos el 2-metil-propanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] o una combinación del mismo ocluidos dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por lo menos por un polímero higroscópico, p.ej. la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), carboxipolimetileno (Carbomer), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), acetato de celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), polivinilpirrolidona reticulada micronizada (crospovidona micronizada), carboximetilcelulosa sódica (croscarmelosa sódica, CMC Na), carboximetilcelulosa cálcica (croscarmelosa cálcica, CMC Ca), carboximetilcelulosa reticulada (CMC reticulada), celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (MCC silicificada), celulosa en polvo, carboximetil-almidón (almidón-glicolato sódico), almidón (almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de tapioca), almidón pregelatinizado o una combinación de los mismos, en una cantidad con preferencia del 40% en peso o más por unidad.

En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica físicamente estable, que contiene por lo menos un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) hidrófobo e inestable en el agua ocluido dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica físicamente estable, que contiene por lo menos el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] ocluido dentro de una tableta

de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

La invención proporciona una composición farmacéutica físicamente estable, que contiene por lo menos el 2-metil-propanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] ocluido dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada, en una cantidad con preferencia del 40% en peso o más por unidad.

Normalmente, la puesta en contacto de un ingrediente farmacéutico activo sensible a la humedad con una cantidad grande de polímeros higroscópicos, por ejemplo la HPMC, HPC, PVP, crospovidona, CMC, CMC reticulada y MC, se considera crítica para la estabilidad física.

De modo sorprendente se ha encontrado que en el caso del inhibidor de la CETP hidrófobo y sensible a la hidrólisis se observa un efecto inverso. Es posible estabilizar a ambos, el ingrediente farmacéutico activo y la tableta de liberación inmediata insertando el ingrediente activo dentro de una matriz polimérica higroscópica formada por:

Ingrediente	cantidad relativa del núcleo de la tableta [%]
tioéster inhibidor de la CETP	> 50%
polímero higroscópico insoluble en agua	> 40%
polímero higroscópico soluble en agua	> 4%
otros excipientes	< 6%

Además se ha encontrado de modo sorprendente que aumentando la cantidad de polímeros higroscópicos desde su intervalo habitual del 10 al 20% en

peso hasta más del 30% en peso en presencia de un compuesto hidrófobo no se produce el hinchamiento ni el agrietamiento de la tableta de formulación de liberación inmediata, que sería de esperar. Por lo tanto, el compuesto hidrófobo impide la formación de grietas en la tableta de liberación inmediata cuando más del 30% en peso de la tableta está formado por excipientes poliméricos higroscópicos.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP; y
- b) por lo menos un 30% de excipientes poliméricos higroscópicos en peso de la composición, con preferencia del 44 % al 50 % en peso.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP;
- b) del 40 % al 45 % en peso de polímero higroscópico insoluble en agua;
- c) del 4 % al 5 % en peso de polímero higroscópico soluble en agua.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l son la celulosa microcristalina y manitol.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l son la celulosa microcristalina y la crospovidona micronizada.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la celulosa microcristalina y manitol están presentes en una proporción ponderal aproximada de 9:1 a 1:1.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la celulosa microcristalina y la crospovidona micronizada están presentes en una proporción ponderal aproximada de 5:1 a 5:3.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP; y
 - por lo menos un 30% en peso, con preferencia del 44 % al 50 % en peso
- 5 de hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP;
- 10 b) del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica; y
- c) del 35 % al 44 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y crospovidona micronizada.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- 15 a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP;
- b) menos del 12% en peso de crospovidona micronizada; y
- c) del 35 % al 44 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- a) derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en particular el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo];
- b) croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

- 25 a) derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo];
- b) celulosa microcristalina;

- c) crospovidona micronizada;
- d) hidroxipropilmetilcelulosa; y
- e) croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

a) derivado tioéster inhibidor de la CESTP, más en especial el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];

- b) manitol;
- c) crospovidona micronizada;
- d) hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una composición que contiene:

a) derivado tioéster inhibidor de la CESTP, más en especial el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];

- b) manitol;
- c) crospovidona micronizada;
- d) hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) croscarmelosa sódica;
- f) celulosa microcristalina.

En otra forma de ejecución la presente invención proporciona una composición que contiene:

a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CESTP, más en especial del 2-etilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)-fenilo];

- b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;

e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución la presente invención proporciona una composición que contiene:

5 a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial del 2-etilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)-fenilo];

b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;

c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;

d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;

10 e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica;

f) del 0 al 1 % en peso de estearato magnésico;

g) del 0 al 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal;

h) del 0 al 1 % en peso de estearilfumarato sódico.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una com-
15 posición que contiene:

a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en particular del 2-metil-propanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo];

b) del 10 % al 14 % en peso de manitol;

20 c) del 8 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;

d) del 2 % al 6 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;

e) del 5 % al 9 % en peso de croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona una com-
posición que contiene:

25 a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)-fenilo];

b) del 10 % al 14 % en peso de manitol;

- c) del 8 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 2 % al 6 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) del 5 % al 9 % en peso de croscarmelosa sódica;
- f) del 11 % al 15 % en peso de celulosa microcristalina.

5 En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición es una composición farmacéutica.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, adoptar la forma de píldora, cápsula o tableta, cada una de ellas contendrá una cantidad predeterminada del tioéster inhibidor de la CETP y estará en especial recubierta para facilitar la
10 ingestión, o la forma de polvos o de gránulos. En particular, la composición farmacéutica adopta la forma de tableta que contiene el derivado tioéster inhibidor de la CETP y los componentes de tableta utilizados y descritos aquí. Para la administración oral, los polvos finos o los gránulos pueden contener agentes que faciliten la dilución, la dispersión y/o agentes tensioactivos y pueden estar presentes, por
15 ejemplo, en cápsulas o bolsitas en estado seco o en las tabletas, que pueden incluir aglutinantes y lubricantes. Los componentes de tipo edulcorantes, saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y/o emulsionantes pueden estar también presentes en la composición farmacéutica.

En una forma especial de ejecución, la composición presente está recu-
20 bierta con una película, con un recubrimiento basado en el alcohol polivinílico (recubrimiento basado en PVA), en especial con 20 mg o menos de recubrimiento basado en PVA, más en especial con 15 mg de recubrimiento basado en PVA.

En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición contiene de 100 mg a 600 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-
25 ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. En particular, la composición contiene de 150 mg a 450 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. Más en especial, la composición contiene de 250 mg a 350 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-

carbonil]amino)fenilo]. De modo muy especial, la composición contiene de 250 mg a 350 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].

En otra forma de ejecución de la presente invención, para el uso pediátrico, la composición contiene de 25 mg a 300 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo]. En particular, la composición pediátrica contiene de 75 mg a 150 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].

El inhibidor de la CETP puede administrarse al mamífero en cualquier dosis apropiada (p.ej., para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz). Por ejemplo, una dosis conveniente con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto I para la administración a un paciente se situará entre aproximadamente 100 mg y 1800 mg al día. Una dosis deseable se sitúa con preferencia entre 300 mg y 900 mg al día. Una dosis preferida es de aprox. 600 mg al día.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica formada por una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado tioéster inhibidor de la CETP y por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos, porcentaje referido al peso de la composición, la información de prescripción, también conocida como “prospecto”, un envase de tipo blíster o un frasco (HDPE o vidrio) y una caja. La información de prescripción incluye con preferencia avisos dirigidos al paciente relativos a la administración del derivado tioéster inhibidor de la CETP (p.ej. el compuesto de fórmula (I')) junto con los alimentos, especialmente para mejorar la biodisponibilidad del derivado tioéster inhibidor de la CETP.

En otra forma de ejecución la invención proporciona un kit que contiene una composición aquí descrita, la información de prescripción también conocida como “prospecto”, un envase de tipo blíster o un frasco (HDPE o vidrio) y una caja. La información de prescripción incluye con preferencia avisos dirigidos al

paciente relativos a la administración del derivado tioéster inhibidor de la CETP (p.ej. el compuesto de fórmula (I')) junto con los alimentos, especialmente para mejorar la biodisponibilidad del derivado tioéster inhibidor de la CETP.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un kit que contiene
5 una composición formada por una cantidad terapéuticamente eficaz del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] y por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos en peso de la composición, la información de prescripción, un envase de tipo blíster o un frasco y una caja. En una forma de ejecución especial, la invención proporciona el kit
10 aquí descrito, cuya información de prescripción incluye avisos dirigidos al paciente relativos a la administración del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] junto con los alimentos.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona una tableta que contiene la composición aquí descrita.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona una composición
15 aquí descrita para fabricar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de trastornos cardiovasculares, en particular en el que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] se administra con una dosis diaria de 100 mg a 1800 mg, en especial de 300 mg a 900 mg, más en especial
20 de 600 mg, más en especial en el que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] se administra junto con el alimento. En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de la composición aquí descrita, que consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia
25 cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y opcionalmente la hidroxipropilmetilcelulosa;

b) pulverizar hasta el 0,5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa en agua o en 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en especial en

20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso sobre el granulado obtenido en el paso a);

c) secar el granulado; y

d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

En otra forma de ejecución la presente invención proporciona un proceso de fabricación de la composición aquí descrita, dicho proceso consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, manitol, la croscarmelosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa;

b) pulverizar hasta un 0,5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa en agua o en 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en particular en 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso sobre el granulado obtenido en el paso a);

c) secar el granulado; y

d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

En otra forma de ejecución la presente invención proporciona un proceso de fabricación de la composición aquí descrita, dicho proceso consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica;

b) pulverizar la hidroxipropilmetilcelulosa en un 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en especial en un 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso sobre el granulado obtenido en el paso a);

c) secar el granulado; y

d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

En otra forma de ejecución la presente invención proporciona un proceso de fabricación de la composición aquí descrita, dicho proceso consta de los pasos
5 siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa;

b) pulverizar el líquido de granulación, formado por un 10%-30% de etanol
10 en peso/70%-90% de agua en peso, más en particular por un 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso, sobre el granulado obtenido en el paso a);

c) secar el granulado;

d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c);

15 e) prensar las tabletas;

f) precalentar las tabletas con aire que entra a $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta que la tableta alcance una temperatura aprox. de 43°C ;

g) pulverizar la suspensión de recubrimiento Opadry[®] sobre las tabletas; y

h) secar las tabletas recubiertas con esta película por rotación constante
20 sobre la bandeja perforada de recubrimiento.

Proceso de fabricación

Aquí, el API indica el ingrediente activo, que es un compuesto hidrófobo, inestable en agua y de consistencia cerosa, en particular un derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial un derivado tioéster inhibidor de la CETP
25 de la fórmula (I) o (I'). En los ejemplos de 1 a 45, el API indica el tioisobutirato de S-(2-[[1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino}-fenilo) de la fórmula (I') en forma cristalina.

La composición de la presente invención puede fabricarse con arreglo a cualquiera de los procesos conocidos, que permita mantener el API sustancialmente en forma cristalina (la cantidad de API hidrófobo en forma amorfa no debe superar el 10% en peso). Además, la composición de la presente invención puede
5 fabricarse con arreglo a cualquier proceso conocido, que permita mantener el API sustancialmente en forma cristalina (la cantidad del compuesto hidrófobo, inestable en agua y de consistencia cerosa sustancialmente amorfa no debe superar el 10% en peso).

El proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la presente invención puede consistir en los pasos siguientes:
10

1) disolver la hidroxipropilmetilcelulosa (0,5% en peso de la hidroxipropilmetilcelulosa total) en un 20% de etanol en peso y un 80% de agua en peso con agitación constante;

2) cargar el granulador vertical (mezcladora de alto cizallamiento: p.ej. Diosna[®], con agitador mecánico dispuesto en el fondo) con un compuesto hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el resto de la hidroxipropilmetilcelulosa;
15

3) mezclar los componentes secos del granulado empleando el agitador y la cuchilla;
20

4) humedecer el granulado pulverizando el líquido de granulación con mezclado constante mediante el agitador y la cuchilla;

5) amasar el granulado humedecido empleando el agitador y la cuchilla;

6) descargar el granulado húmedo, tamizarlo sobre un molino cónico [p.ej. Frewitt[®] (molino tamizador con agitador rotatorio)], equipado con un tamiz cuadrado de 10 mm, y cargarlo en la secado de lecho fluidizado;
25

7) secar el granulado en el secador de lecho fluidizado (p.ej. Glatt®) con una temperatura de entrada de aire $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta alcanzar una LOD (pérdida por secado) final de $\leq 3,5\%$ en peso;

8) descargar el granulado seco y molerlo empleando un molino de impacto equipado con un tamiz de perforaciones redondas de 1,5 mm (p.ej. Frewitt®) (molino de impacto con martillo rotatorio);

9) añadir los componentes de la fase externa (p.ej. celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico) a través de un tamiz dotado con perforaciones redondas de 1 mm al granulado;

10) 10) mezclar todos los componentes en una mezcladora de tipo tolva (p.ej. Tumblemix® (mezclado en bombo en mezcladora de tipo tolva));

11) comprimir las tabletas en una prensa giratoria con fuerza de compresión baja (aprox. 6 kN), (p.ej. Korsch® (accionada eléctricamente));

12) preparar la suspensión de recubrimiento suspendiendo el sistema completo de recubrimiento Opadry® en agua con agitación constante;

13) cargar las tabletas en la bandeja perforada de recubrimiento;

14) precalentar las tabletas con una temperatura de entrada de aire de $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta que la temperatura de la tableta se sitúe aprox. en 43°C con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento (p.ej. Glatt® (sistema perforado de recubrimiento));

15) pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre las tabletas con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento;

16) secar las tabletas recubiertas de película con rotación constante la bandeja perforada de recubrir;

17) 25) descargar las tabletas recubiertas de una película.

Como alternativa por ejemplo para la composición con hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, el proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la presente invención puede constar de los pasos siguientes:

1) disolver la hidroxipropilmetilcelulosa en un 20% de etanol en peso y un 80% de agua en peso con agitación constante;

2) cargar el granulador vertical (mezcladora de alto cizallamiento: p.ej. Diosna[®], con agitador mecánico dispuesto en el fondo) con un compuesto hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica;

3) mezclar los componentes secos del granulado empleando el agitador y la cuchilla;

4) humedecer el granulado pulverizando el líquido de granulación con mezclado constante mediante el agitador y la cuchilla;

5) amasar el granulado humedecido empleando el agitador y la cuchilla;

6) descargar el granulado húmedo, tamizarlo sobre un molino cónico [p.ej. Frewitt[®] (molino tamizador con agitador rotatorio)], equipado con un tamiz cuadrado de 10 mm, y cargarlo en la secado de lecho fluidizado;

7) secar el granulado en el secador de lecho fluidizado (p.ej. Glatt[®]) con una temperatura de entrada de aire $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta alcanzar una LOD (pérdida por secado) final de $\leq 3,5\%$ en peso;

8) descargar el granulado seco y molerlo empleando un molino de impacto equipado con un tamiz de perforaciones redondas de 1,5 mm (p.ej. Frewitt[®] (molino de impacto con martillo rotatorio));

9) añadir los componentes de la fase externa (p.ej. celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico) a través de un tamiz dotado con perforaciones redondas de 1 mm al granulado;

10) mezclar todos los componentes en una mezcladora de tipo tolva (p.ej. Tumblemix[®] (mezclado en bombo en mezcladora de tipo tolva));

11) comprimir las tabletas en una prensa giratoria con fuerza de compresión baja (aprox. 6 kN), (p.ej. Korsch[®] (accionada eléctricamente));

12) preparar la suspensión de recubrimiento suspendiendo el sistema completo de recubrimiento Opadry® en agua con agitación constante;

13) cargar las tabletas en la bandeja perforada de recubrimiento;

14) precalentar las tabletas con una temperatura de entrada de aire de ≤60°C hasta que la temperatura de la tableta se sitúe aprox. en 43°C con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento (p.ej. Glatt® (sistema perforado de recubrimiento));

15) pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre las tabletas con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento;

16) secar las tabletas recubiertas de película con rotación constante la bandeja perforada de recubrir;

17) descargar las tabletas recubiertas de una película.

Otras características y formas de ejecución de la invención resultarán manifiestas en los ejemplos que siguen, que se facilitan para ilustrar la invención y no para limitar el alcance pretendido de la misma.

Las composiciones de los ejemplos de 1 a 42 y del placebo del ejemplo A se fabrican con arreglo a los procesos generales mencionados antes, en los que el API se sustituye por manitol en el ejemplo A. Las composiciones de los ejemplos de 1 a 42 se recubren siempre con una película de recubrimiento de 20 mg de PVA (p.ej. Opadry®).

Ejemplo nº 1

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,54	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66	11,56	+	

- 30 -

crospovidona micronizada	66,00	11,56	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,20		+
CMC Na	34,00	5,95	+	
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
total tableta	571,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,21%	4,20%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,41%	

Ejemplo nº 2

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,74	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,74	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,81%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,08%	

Ejemplo nº 3

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,68	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,25		+
CMC Na	28,00	4,96	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
estearato magnésico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
total tableta	565,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			41,59%	4,25%
cantidad total polímeros higros- cópicos			45,84%	

Ejemplo nº 4

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,68	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,68	+	

HPMC (2910 3cp)	24,00	4,25		+
CMC Na	28,00	4,96	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
total tableta	565,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,59%	4,25%
cantidad total polímeros higroscópicos			45,84%	

Ejemplo nº 5

Ingrediente	pe- so/unit. [mg]	canti- dad/unit. [%]	polímero pico insoluble en agua	higroscó- soluble en agua
API	300,00	52,82	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,62	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,62	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,23		+
CMC Na	34,00	5,99	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,20	+	
total tableta	568,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,43%	4,23%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,65%	

Ejemplo nº 6

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,54	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,56	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,56	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,20		+
CMC Na	34,00	5,95	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,13	+	
total tableta	571,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			42,21%	4,20%
cantidad total polímeros higros- cópicos			46,41%	

Ejemplo nº 7

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,34	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,51	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,51	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,19		+

CMC Na	36,20	6,32	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,52	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,52	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,08	+	
total tableta	573,20	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,43%	4,19%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,62%	

Ejemplo nº 8

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	51,99	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,00	+	
crospovidona micronizada	60,00	10,40	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,16		+
manitol	72,00	12,48	N/A	N/A
CMC Na	40,00	6,93	+	
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,52	N/A	N/A
estearilfumarato sódico	3,00	0,52	N/A	N/A
total tableta	577,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,33%	4,16%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,49%	

Ejemplo nº 9

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,58	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	67,00	12,41	+	
crospovidona micronizada	67,00	12,41	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,33		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,26	+	
CMC Na	27,00	5,00	+	
behenato de glicerilo	10,80	2,00	N/A	N/A
total tableta	539,80	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			39,09%	3,33%
cantidad total polímeros higros- cópicos			42,42%	

Ejemplo nº 10

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	50,77	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	67,00	11,34	+	
crospovidona micronizada	67,00	11,34	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,05		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	100,00	16,92	+	

CMC Na	27,00	4,57	+	
behenato de glicerilo	11,85	2,01	N/A	N/A
total tableta	590,85	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos [%]			44,17%	3,05%
cantidad total polímeros higroscópicos [%]			47,22%	

Ejemplo nº 11

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	69,00	12,21	+	
crospovidona micronizada	69,00	12,21	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,72		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
CMC Na	28,00	4,95	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	565,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos [%]			42,64%	3,72%
cantidad total polímeros higroscópicos [%]			46,36%	

Ejemplo nº 12

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico
-------------	-----------------	---------------------	----------------------------

	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,67	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	69,00	12,34	+	
crospovidona micronizada	69,00	12,34	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,76		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,42	+	
CMC Na	22,00	3,94	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,54	N/A	N/A
total tableta	559,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,04%	3,76%
cantidad total polímeros higroscópicos			45,80%	

Ejemplo nº 13

Ingrediente	pe- so/unit. [mg]	canti- dad/unit. [%]	polímero higroscó- pico insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,91	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	69,00	12,17	+	
crospovidona micronizada	69,00	12,17	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,70		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,23	+	
CMC Na	22,00	3,88	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
talco	8,00	1,41	N/A	N/A
total tableta	567,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópi-			41,45%	3,70%

cos	
cantidad total polímeros higroscópicos	45,15%

Ejemplo nº 14

Ingrediente	pe- so/unit. [mg]	canti- dad/unit. [%]	polímero pico insoluble en agua	higroscó- soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,74	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,74	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina (tipo 200)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,81%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,09%	

Ejemplo nº 15

Ingrediente	pe- so/unit. [mg]	canti- dad/unit. [%]	polímero higroscó- pico insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo	66,00	11,74	+	

101)				
crospovidona micronizada	66,00	11,74	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina silicificada (tipo Prosolv SMCC 90)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,81%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,09%	

Ejemplo nº 16

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	54,84	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	90,00	16,45	+	
crospovidona micronizada	119,80	21,90	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,29		+
talco	18,00	3,29	N/A	N/A
estearato magnésico	1,20	0,22	N/A	N/A
total tableta	547,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			38,35%	3,29%
cantidad total polímeros higroscópicos			41,65%	

Ejemplo nº 17

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	90,00	16,70	+	
crospovidona micronizada	119,80	22,23	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,0	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			38,92%	3,34%
cantidad total polímeros higros- cópicos			42,26%	

Ejemplo nº 18

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,72	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	100,00	18,57	+	
crospovidona micronizada	59,20	11,00	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
HPC grado sustitución bajo	50,00	9,29	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	538,40	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			38,86%	3,34%

cantidad total polímeros higroscópicos	42,20%
--	--------

Ejemplo nº 19

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manitol	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,73%	12,62%
cantidad total polímeros higroscópicos			44,34%	

Ejemplo nº 20

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manitol	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo	50,00	9,28	+	

200)				
estearilfumarato sódico	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,73%	12,62%
cantidad total polímeros higroscópicos			44,34%	

Ejemplo nº 21

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	56,56	N/A	N/A
manitol	100,00	18,85	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,27	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,39		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,43	+	
estearilfumarato sódico	2,65	0,50	N/A	N/A
total tableta	530,45	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,62%	12,82%
cantidad total polímeros higroscópicos			43,44%	

Ejemplo nº 22

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua

API	300,00	56,60	N/A	N/A
manitol	100,00	18,87	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,28	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,40		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,43	+	
estearilfumarato sódico	2,24	0,42	N/A	N/A
total tableta	530,04	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,57%	12,83%
cantidad total polímeros higroscópicos			43,40%	

Ejemplo n° 23

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	56,56	N/A	N/A
manitol	100,00	18,85	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,27	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,39		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	25,00	4,71	+	
HPC grado sustitución bajo	25,00	4,71	+	
estearilfumarato sódico	2,65	0,50	N/A	N/A
total tableta	530,45	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,70%	3,39%
cantidad total polímeros higroscópicos			24,09%	

Ejemplo nº 24

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,17	N/A	N/A
manitol	100,00	18,39	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,00	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,31		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,222	9,223	+	
talco	4,78	0,88	N/A	N/A
behenato de glicerilo	11,20	2,06	N/A	N/A
total tableta	544,00	100,04		
cantidad polímeros higroscópi- cos			20,19%	3,31%
cantidad total polímeros higros- cópicos			23,50%	

Ejemplo nº 25

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manitol	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A

total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,37%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			23,71%	

Ejemplo nº 26

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manitol	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
estearilfumarato sódico	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,37%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			23,71%	

Ejemplo nº 27

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,70	N/A	N/A
manitol	73,00	13,55	N/A	N/A

crospovidona micronizada	59,80	11,10	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
CMC Na	27,00	5,01	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	10,80	2,01	N/A	N/A
total tableta	538,60	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			25,40%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			28,74%	

Ejemplo nº 28

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	50,88	N/A	N/A
manitol	73,00	12,38	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	10,14	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,05		+
CMC Na	27,00	4,58	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	100,00	16,96	+	
behenato de glicerilo	11,80	2,00	N/A	N/A
total tableta	589,60	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,68%	3,05%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,74%	

Ejemplo nº 29

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,63	N/A	N/A
manitol	73,00	12,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,53	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,16		+
CMC Na	27,00	4,74	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,16	+	
behenato de glicerilo	17,00	2,98	N/A	N/A
total tableta	570,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			28,42%	3,16%
cantidad total polímeros higros- cópicos			31,58%	

Ejemplo nº 30

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	50,34	N/A	N/A
manitol	73,00	12,25	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,07	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,02		+
CMC Na	27,00	4,53	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	100,00	16,78	+	
behenato de glicerilo	18,00	3,02	N/A	N/A

total tableta	596,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,38%	3,02%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,40%	

Ejemplo nº 31

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manitol	94,60	17,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	11,13	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
CMC Na	5,40	1,00	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,00	2,04	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			21,41%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			24,75%	

Ejemplo nº 32

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A

manitol	83,80	15,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	11,13	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
CMC Na	16,20	3,01	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,00	2,04	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			23,42%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			26,76%	

Ejemplo nº 33

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manitol	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,20	10,98	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
HPC grado sustitución bajo	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,26	3,34
cantidad total polímeros higroscópicos			23,60	

Ejemplo nº 34

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	54,84	N/A	N/A
manitol	100,00	18,28	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	10,93	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,29		+
HPC grado sustitución bajo	50,00	9,14	+	
talco	18,00	3,29	N/A	N/A
estearato magnésico	1,20	0,22	N/A	N/A
total tableta	547,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			20,07%	3,29%
cantidad total polímeros higros- cópicos			23,36%	

Ejemplo nº 35

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
manitol	72,00	12,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		

cantidad polímeros higroscópicos	29,01%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos	33,28%	

Ejemplo nº 36

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	51,99	N/A	N/A
manitol	72,00	12,48	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,40	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,16		+
CMC Na	40,00	6,93	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,00	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,52	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,52	N/A	N/A
total tableta	577,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,33%	4,16%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,49%	

Ejemplo nº 37

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,82	N/A	N/A

manitol	72,00	12,68	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,56	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,23		+
CMC Na	28,00	4,93	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,20	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
CMC Na	6,00	1,06	+	
total tableta	568,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			29,75%	4,23%
cantidad total polímeros higroscópicos			33,98%	

Ejemplo nº 38

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
manitol	72,00	12,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			29,00%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			33,27%	

Ejemplo nº 39

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscó- pico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
manitol	78,00	13,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,62	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,72		+
CMC Na	22,00	3,89	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
CMC Na	6,00	1,06	+	
total tableta	565,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópi- cos			28,85%	3,72%
cantidad total polímeros higros- cópicos			32,57%	

Ejemplo nº 40

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscópi- co	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,16	N/A	N/A
manitol	83,80	14,85	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,63	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,19		+
CMC Na	16,20	2,87	+	

celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,29	+	
estearilfumarato sódico	11,30	2,00	N/A	N/A
total tableta	564,30	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			26,79%	3,19%
cantidad total polímeros higroscópicos			29,98%	

Ejemplo nº 41

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscópi- co	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,98	N/A	N/A
manitol	83,80	15,08	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,80	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,24		+
CMC Na	16,20	2,91	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,49	+	
estearilfumarato sódico	2,80	0,50	N/A	N/A
total tableta	555,80	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			27,20%	3,24%
cantidad total polímeros higroscópicos			30,44%	

Ejemplo nº 42

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscópi- co	
	[mg]	[%]	insoluble	soluble

			en agua	en agua
API	300,00	60,12	N/A	N/A
crospovidona micronizada	119,80	24,01	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,61		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	10,02	+	
estearilfumarato sódico	11,20	2,24	N/A	N/A
total tableta	499,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			34,03%	3,61%
cantidad total polímeros higroscópicos			37,64%	

Ejemplo nº A

Ingrediente	pe- so/unit.	canti- dad/unit.	polímero higroscópi- co	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
manitol	300,00	52,54	N/A	N/A
celulosa microcristalina	141,00	24,69	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,56	+	
HPMC	24,00	4,20		+
CMC Na	34,00	5,95	+	
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	571,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,21%	4,20%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,41%	

Ejemplo B

Se cortan rebanadas de dos tabletas producidas con arreglo al ejemplo 1 y al ejemplo A y se registran sus imágenes en rayos X. Las dos figuras representan la superposición de todas las secciones de rayos X, que se generan durante la medición para reconstruir la tableta tridimensional. En la figura 1 no se presenta
5 ninguna imperfección, sino una superficie lisa, mientras que la figura 2 presenta un montón de grietas. Estas grietas son detectables incluso por el ojo humano.

Ejemplo C

Se registran espectros XRPD de la forma cristalina A del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclo-hexil]carbonil]amino)fenilo] en condiciones ambientales y
10 geometría de transmisión con un difractómetro de tipo STOE STADI P (foco de radiación: Cu K alfa, monocromador primario, detector en posición sensible, abanico angular 2-theta desde 3° hasta 42°, tiempo total de medición: aproximadamente 60 minutos). Se preparan las muestras y se analizan sin más procesado (p.ej. molienda o tamizado) de la sustancia.

2-theta / °	intensidad relativa / %
7,9	86,3
8,5	16,2
11,7	30,7
12,7	17,1
17,1	41,6
18	14,6
18,5	100
20,2	27,2
22,1	33,7
24,7	11,9

Reivindicaciones:

1. Una composición que contiene:
 - a) 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] y
 - 5 b) croscarmelosa sódica.
2. Una composición según la reivindicación 1, que contiene además por lo menos un excipiente polimérico higroscópico adicional.
3. Una composición según la reivindicación 1, que contiene además por lo menos dos excipientes poliméricos higroscópicos adicionales.
- 10 4. Una composición según la reivindicación 1, que contiene además por lo menos tres excipientes poliméricos higroscópicos adicionales, dos de los cuales son diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.
5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, que contiene del 10 % al 69 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil]amino)fenilo].
- 15 6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, que contiene del 40 % al 60 % en peso de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].
7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, que contiene del 48 % al 55 % en peso de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo].
- 20 8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, que contiene del 1 % al 10 % en peso de croscarmelosa sódica.
9. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, que contiene del 5 % al 10 % en peso de croscarmelosa sódica.
- 25 10. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, que contiene del 5 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica.

11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, que contiene del 5 % al 7 % en peso de croscarmelosa sódica.

12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, que contiene del 30 % al 70 % en peso de por lo menos dos diluyentes de una
5 densidad aparente inferior a 800 g/l.

13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, que contiene del 30 % al 60 % en peso de por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a
10 13, que contiene del 40 % al 50 % en peso de por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

15. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que hay por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos.

15 16. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 11 o 15, en la que hay del 34 % al 44 % en peso de excipientes poliméricos higroscópicos adicionales.

17. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 11, 15 ó 16, en la que hay del 40 % al 44 % en peso de excipientes poliméricos
20 higroscópicos adicionales.

18. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 17, cuyos excipientes poliméricos higroscópicos son excipientes poliméricos que acumulan humedad por absorción o adsorción incluso cuando la humedad relativa es baja, del orden del 50%, a temperatura ambiente.

25 19. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, que contiene:

a) más del 50% en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];

- b) más del 40% en peso de polímero higroscópico insoluble en agua;
- c) más del 4% en peso de polímero higroscópico soluble en agua; y
- d) menos del 6% de otros excipientes.

20. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 18, que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];
- b) del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica;
- c) del 32 % al 41 % en peso de polímero higroscópico insoluble en agua; y
- 10 d) del 4 % al 5 % en peso de polímero higroscópico soluble en agua.

21. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 20, cuyos excipientes poliméricos higroscópicos se eligen entre la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, hidroxietilmetilcelulosa, carboxipolimetileno, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, carboximetil-almidón, almidón, almidón pregelatinizado.

22. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 2 a 20 21, cuyos excipientes poliméricos higroscópicos son la hidroxipropilmetilcelulosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

23. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22, que contiene:

- a) 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];
- 25 b) celulosa microcristalina;
- c) crospovidona micronizada;
- d) hidroxipropilmetilcelulosa; y
- e) croscarmelosa sódica.

24. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP; y
- b) por lo menos 30% en peso de la hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

25. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, que contiene:

- a) derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil)amino)fenilo];
- b) manitol;
- c) crospovidona micronizada;
- d) hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) croscarmelosa sódica;
- f) celulosa microcristalina.

26. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23, que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso de -[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil)amino)fenil]2-metilpropanotioato;
- b) del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica; y
- c) del 35 % al 44 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y crospovidona micronizada.

27. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 ó 26, que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];
- b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;

e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica.

28. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23, 26 ó 27, que contiene:

a) del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];

b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;

c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;

d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;

e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica;

10 f) del 0 al 1 % en peso de estearato magnésico;

g) del 0 al 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal;

h) del 0 al 1 % en peso de estearilfumarato sódico.

29. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l son la celulosa microcristalina y manitol.

30. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l son la celulosa microcristalina y la crospovidona micronizada.

31. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 30, dicha composición adopta la forma de tableta.

32. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 31, en la que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] está en forma cristalina.

33. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 32 para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular.

34. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 32 para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos cardiovasculares.

35. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 33 ó 34, en la que el trastorno cardiovascular es la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia (p.ej., hiperlipidemia), hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidoproteinemia, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

10 36. Una tableta que contiene la composición de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 32.

37. Uso de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 32 para fabricar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de trastornos cardiovasculares.

15 38. El uso según la reivindicación 37, en el que el trastorno cardiovascular es la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia (p.ej., hiperlipidemia), hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidoproteinemia, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

20 39. El uso según la reivindicación 38, en el que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] se administra en una dosis diaria de 100 mg a 1800 mg, en especial de 300 mg a 900 mg, más especialmente de 600 mg.

40. El uso según la reivindicación 38 o la 39, en el que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil)amino)fenilo] se administra junto con los alimentos.

41. Un proceso para la fabricación de una composición que consta de los
5 pasos siguientes:

- a) mezclar y granular el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo], crospovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa;
- b) pulverizar hasta el 0,5% en peso de HPMC en agua o en 10%-30% de etanol
10 en peso/70%-90% de agua en peso, sobre los gránulos obtenidos en el paso a);
- c) secar el granulado; y
- d) mezclar la celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

42. Un kit que comprende una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] y por lo menos 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos en peso de la composición, información de prescripción, un envase de tipo blíster o un frasco y una caja.

43. Un kit según la reivindicación 42, en el que la información de prescripción incluye avisos dirigidos al paciente relativos a la administración del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] junto con el alimento.

44. Un kit según la reivindicación 42 o la 43, en el que la composición con-
25 tiene:

- a) 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclo-hexil]-carbonil)amino)fenilo];
- b) celulosa microcristalina;
- c) crospovidona micronizada;

d) hidroxipropilmetilcelulosa; y

e) croscarmelosa sódica.

45. La invención tal como se ha descrito.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-04-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 10190045.4 (32) Fecha 04-11-10 (33) País EP (51) Int Cl: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): KRABICHLER, Michaela; MEYER, Bernard y WINZENBURG, Carsten. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31-10-11 No. de solicitud: PCT/EP2011/069087 (87) Publicación internacional Fecha: 10-05-12 No. publicación: WO 2012/059447 A1	
(54) Título: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-CICLOHEXIL]-CARBONIL]AMINO)FENILO] Y CROSCARMELOSA SÓDICA”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a una formulación basada en una matriz higroscópica, a un proceso para la fabricación de la misma y a su utilización para el tratamiento de enfermedades.

Sector: Composición farmacéutica basada en una matriz higroscópica, la cual comprende 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] y croscarmelosa sódica.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT *ed*

4.9.12

il. 4. 3. 5. PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference

see form PCT/ISA/220

27108

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/EP2011/069087

International filing date (day/month/year)

31.10.2011

Priority date (day/month/year)

04.11.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INV. A61K9/20 A61K31/265

Applicant

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Martin, Emmeline

Telephone No. +31 70 340-2862



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2011/069087

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-41</u>
	No: Claims	<u>42-45</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-45</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-45</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2011/069087

Box No. VII Certain defects in the international application

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

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item V

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

- 1 Reference is made to the following documents (for relevant passages see Search Report):
 - D1 WO 2010/066593 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GROSS GUENTER [DE]; TARDIO JOSEPH [FR]) 17 June 2010 (2010-06-17)
 - D2 US 2004/197398 A1 (FRIESEN DWAYNE T [US] ET AL) 7 October 2004 (2004-10-07)
 - D3 WO 2005/011634 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CURATOLO WILLIAM JOHN [US]; FRIESEN DWAYNE THOMA) 10 February 2005 (2005-02-10)
- 2 D1 may be regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, 34, and 37 and discloses tablets with S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino)phenyl]2-methylpropanethioate and a matrix comprising more than 30/% by weight of the hygroscopic polymers hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and crospovidone polymers from which the subject-matter of independent claims 1, 34, and 37 differs in that croscarmellose sodium is disclosed. In addition, the subject-matter of claim 41 differs in the processing steps a)-d).
 - 2.1 The subject-matter of claims 1-41 is therefore novel (Article 33(2) PCT).
 - 2.2 The alleged effect of the difference is tablets with a smooth surface (see pages 12 and 48). The only comparative data provided in the application shows that a tablet comprising the API and CMC Na has a smooth surface, whereas a tablet comprising CMC Na and mannitol instead of API has a lot of cracks. However, in this comparative test the difference is not the presence of CMC Na, but the presence of the API. This comparative test can therefore not convincingly show that the effect is due to the presence of CMC Na. In the absence of any comparative data, there does not appear to be any effect of the difference. Since all of the examples, including comparative example A, were made according to the general processes on pages 16-21, it is not certain if they were made with the process of claim 41. In any case, the

process for making the comparative example appears to be the same as for the other examples, so there is no proof that the process steps a)-d) result in a technical effect.

The objective technical problem to be solved may therefore be regarded as therefore the provision of a dosage form of S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino)phenyl]2-methylpropanethioate with an alternative excipient, and the provision of an alternative process for making such a composition.

- 2.2.1 The solution proposed in claims 1, 34, and 37 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: croscarmellose sodium is described in both D2 and D3 as an excipient for dosage forms of CETP inhibitors. In both documents croscarmellose is a preferred embodiment, or a specific embodiment. S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino)phenyl]2-methylpropanethioate is also disclosed in both documents as a preferred embodiment of a CETP inhibitor. The skilled person would therefore regard it as a normal option to include this feature in the tablets described in D1 in order to solve the problem posed.
- 2.2.2 The solution proposed in claim 41 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: the features a)-d) relate to several straightforward possibilities which the skilled person would select, depending on the circumstances, without exercising inventive skill, in order to prepare a composition of pharmaceutical compounds. In the absence of any technical effect associated with the steps a)-d), the skilled person would regard it a normal design procedure to combine all the features set out in claim 41. Thus, the subject-matter of claim 41 does not involve an inventive step and does not satisfy the criterion set forth in (Article 33(3) PCT).
- 3 D1 discloses tablets with S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino)phenyl]2-methylpropanethioate and a matrix comprising more than 30/% by weight of the hygroscopic polymers hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and crospovidone polymers (see example 1). The tablets are for use in the treatment or prophylaxis of a cardiovascular disorder in a patient. A package of the separate dosage units in a glass or plastic container, or a blister pack is also disclosed. The only difference between claim 42 and D1 lies in the presence of prescribing information, which is

considered to be a mere presentation of information. Since no technical effect is associated with the presentation of information, this feature cannot render the subject-matter of claim 42 novel over D1.

- 3.1 As can be seen from the above, document D1 discloses in combination all the technical features defined in independent claim 42. Hence the subject-matter of this claim is not new (Article 33(2) PCT).
- 4 Dependent claims 2-33, 35, 36, 38-40, 43-45 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step, see D1-D3. The features claimed in these dependent claims represent matters of common practice to a skilled person; as such, they represent mere known alternative embodiments to the compositions in question. In the absence of any indication as to a (further) technical effect being obtained by these features, the claims concerned lack an inventive step.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.
- 2 Claim 45 contravenes the requirements of Rule 6.2(a) PCT, since it relies, in respect of the technical features of the invention, on references to the description or drawings, namely "as hereinbefore described".

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1, 2-4, 15-18, 20, 24, 25, and 42 are not clear.
- 1.1 Although claims 1 and 42 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and/or in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

- 1.2 The relative term "hygroscopic" used in claims 2-4, 15-18, 20, 42 has no well-recognized meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear (Article 6 PCT). The meaning of the terms of a claim should be clear for the person skilled in the art from the wording of the claim alone. The feature of hygroscopic will therefore not be considered to limit the subject-matter of said claims.
- 1.3 Claim 1 reads: "A composition comprising: a) S-[2-([(1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl)-carbonyl]amino)phenyl]2-methylpropanethioate, and b) croscarmellose sodium." However, the subject-matter of claims 24 and 25, which are dependent on claim 1, reads: "A composition according to any one of the claims 1 to 3, comprising: a) 48% to 55% by weight of CETP inhibitor thioester derivative (...)" (claim 24); and "A composition according to any one of the claims 1 to 24 comprising: a) CETP inhibitor thioester derivative, more particularly S-[2-([(1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl)-carbonyl]amino)phenyl]2-methylpropanethioate (...)" (claim 25). There is therefore an inconsistency between the scope of the independent claim, which is limited to S-[2-([(1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl)-carbonyl]amino)phenyl]2-methylpropanethioate, and the dependent claims which appear to relate to a broader scope comprising any CETP inhibitor thioester derivative, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT). Moreover, the term derivative in claims 24 and 25 renders their scope unclear, since it is not known to the skilled reader which structures are intended to be encompassed by this term. Consequently the subject-matter of claims 24 and 25 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT.
- 1.4 The subject-matter described on page 1, line 20 - page 2, line 9, and shown in examples 16-26, 31, 33, 34, and 42 does not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear (Article 6 PCT).

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

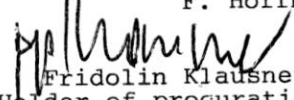
Dado y firmado

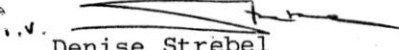
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Procl.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

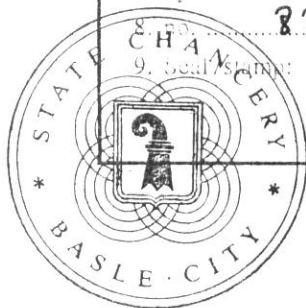
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(43) International Publication Date
10 May 2012 (10.05.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/059447 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/265* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2011/069087
- (22) **International Filing Date:**
31 October 2011 (31.10.2011)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
10190045.4 4 November 2010 (04.11.2010) EP
- (71) **Applicant** (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants** (for US only): **KRABICHLER, Michaela** [DE/CH]; Schweizeraustrasse 6a, CH-4132 Muttenz (CH). **MEYER, Bernard** [FR/FR]; 11, rue du Jura, F-68440 Dietwiller (FR). **WINZENBURG, Carsten** [DE/DE]; Buetzmattweg 48, 79594 Inzlingen (DE).
- (74) **Agent:** **SALUD, Carlos**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

- (81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) **Title:** A COMPOSITION COMPRISING S-[2-([1-(2-ETHYLBUTYL)-CYCLOHEXYL]-CARBONYL)AMINO]PHENYL]2-METHYLPROPANETHIOATE AND CROSCARMELLOSE SODIUM

(57) **Abstract:** The present invention relates to a composition comprising: a) S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino]phenyl]2-methylpropanethioate, and b) croscarmellose sodium. The present invention also relates to a process for the preparation of a composition comprising the following steps: a) Mixing and granulating, S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino]phenyl]2-methylpropanethioate, crospovidone micronized, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and hydroxypropyl methylcellulose; b) Spraying up to 0.5% by weight of hydroxypropyl methylcellulose in water or in 10% - 30% ethanol by weight/70% - 90% water by weight, onto the granulates obtained according to step a); c) drying the granulates; and d) blending microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate with the dry granulates obtained according to step c).



WO 2012/059447 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 27108 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/069087	International filing date (<i>day/month/year</i>) 31/10/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 04/11/2010
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

A COMPOSITION COMPRISING
S - [2 - ([[1 - (2-ETHYLBUTYL) - CYCLOHEXYL] - CARBONYL] AMINO) PHENYL] 2 -
METHYLPROPANETHIOATE AND CROSCARMELOSE SODIUM

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2011/069087

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a composition comprising: a) S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino)phenyl]2-methylpropanethioate, and b) croscarmellose sodium. The present invention also relates to a process for the preparation of a composition comprising the following steps: a) Mixing and granulating, S-[2-([1-(2-ethylbutyl)-cyclohexyl]-carbonyl)amino)phenyl]2-methylpropanethioate, crospovidone micronized, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and hydroxypropyl methylcellulose; b) Spraying up to 0.5% by weight of hydroxypropyl methylcellulose in water or in 10%-30% ethanol by weight/70%-90% water by weight, onto the granulates obtained according to step a); c) drying the granulates; and d) blending microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate with the dry granulates obtained according to step c).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/069087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/265
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/066593 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GROSS GUENTER [DE]; TARDIO JOSEPH [FR]) 17 June 2010 (2010-06-17)	42-45
Y	page 3, lines 5-10 page 4, lines 8-17; table 1 page 2, line 9 - line 26	1-41
Y	----- US 2004/197398 A1 (FRIESEN DWAYNE T [US] ET AL) 7 October 2004 (2004-10-07) paragraphs [0022], [0531], [0539], [1181]	1-41
Y	----- WO 2005/011634 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CURATOLO WILLIAM JOHN [US]; FRIESEN DWAYNE THOMA) 10 February 2005 (2005-02-10) page 1, lines 5-8 page 94, line 17 - page 95, line 2 example 1 -----	1-41



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international
filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or
which is cited to establish the publication date of another
citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
other means

"P" document published prior to the international filing date but
later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date
or priority date and not in conflict with the application but
cited to understand the principle or theory underlying the
invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention
cannot be considered novel or cannot be considered to
involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention
cannot be considered to involve an inventive step when the
document is combined with one or more other such docu-
ments, such combination being obvious to a person skilled
in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2011

Date of mailing of the international search report

07/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, Emmeline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/069087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010066593	A1	17-06-2010	
		AU 2009326326 A1	17-06-2010
		CA 2744367 A1	17-06-2010
		EP 2373344 A1	12-10-2011
		KR 20110092297 A	17-08-2011
		US 2010144853 A1	10-06-2010
		WO 2010066593 A1	17-06-2010

US 2004197398	A1	07-10-2004	NONE

WO 2005011634	A1	10-02-2005	
		AR 045203 A1	19-10-2005
		AU 2004261058 A1	10-02-2005
		BR PI0413363 A	10-10-2006
		CA 2534371 A1	10-02-2005
		CN 1863511 A	15-11-2006
		CN 1870978 A	29-11-2006
		EP 1653926 A1	10-05-2006
		JP 2007501217 A	25-01-2007
		KR 20060033033 A	18-04-2006
		MX PA06001506 A	15-05-2006
		WO 2005011634 A1	10-02-2005
		ZA 200600179 A	28-02-2007
		ZA 200600853 A	25-04-2007

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-04-13 (51) Clasificación Internacional: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): KRABICHLER, Michaela; MEYER, Bernard y WINZENBURG, Carsten. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 10190045.4 04-11-10 EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31-10-11 No. de solicitud: PCT/EP2011/069087 (87) Publicación internacional: Fecha: 10-05-12 No. Publicación: WO 2012/059447 A1	
4) Título: COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-CICLOHEXIL]CARBONIL)AMINO)FENILO] Y CROSCARMELOSA SÓDICA. (57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- La presente invención se refiere a una formulación basada en una matriz higroscópica, a un proceso para la fabricación de la misma y a su utilización para el tratamiento de enfermedades. Sector: Composición farmacéutica basada en una matriz higroscópica, la cual comprende 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] y croscarmelosa sódica.	

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-04-13 (51) Clasificación Internacional: A61K 9/20 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): KRABICHLER, Michaela; MEYER, Bernard y WINZENBURG, Carsten. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 10190045.4 04-11-10 EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-06-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31-10-11 No. de solicitud: PCT/EP2011/069087 (87) Publicación internacional: Fecha: 10-05-12 No. publicación: WO 2012/059447 A1	
(54) Título: COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE 2-METILPROPANOTIOATO DE S-[2-([1-(2-ETILBUTIL)-CICLOHEXIL]CARBONIL)AMINO)FENILO] Y CROSCARMELOSA SÓDICA.	

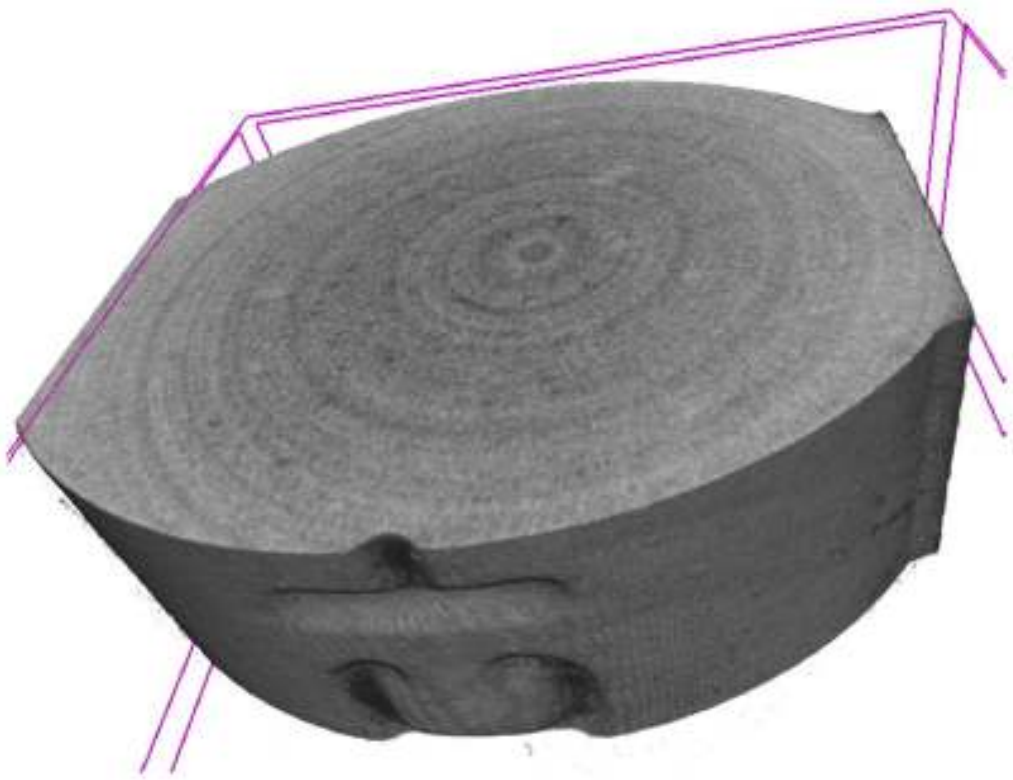


Figura 1



Figura 2

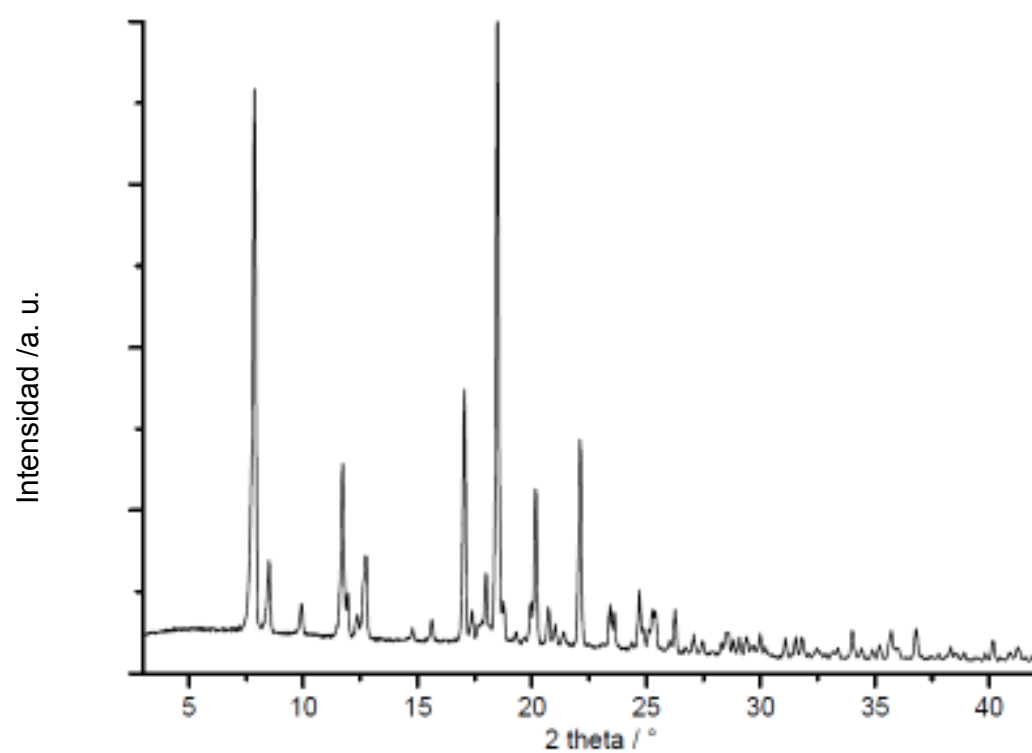


Figura 3

130
ng

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-04-25-244
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 27108

Traspaso

Fotocopia fiel

Yo/Nosotros, el suscrito

Michaela Krabichler, científica, ciudadano alemana
Schweizeraustrasse 6a
CH-4132 Muttentz, Suiza

Bernard Meyer, farmaceuta asistente, ciudadano francés
11, rue du Jura
F-68440 Dietwiller, Francia

Carsten Winzenburg, asistente de laboratorio, ciudadano alemán
Buetzmattweg 48
D-79594 Inzlingen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Nueva formulación del CETP(1)

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
27108 EP	04.11.2010	10190045.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros he vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de este traspaso dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere notariación

Firmado en Basilea, Suiza el 12 de septiembre de 2011

(firma: ilegible) Michaela Krabichler

(firma: ilegible) Bernard Meyer

(firma: ilegible) Carsten Winzenburg

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Michaela Krabichler, científica

Bernard Meyer, farmaceuta asistente

Carsten Winzenburg, asistente de laboratorio

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza,

No. 1553 /

Sello Notarial

Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea

(firma: ilegible)

Helena Schaffner

Aceptamos este traspaso

Basilea, Suiza, este día 11 de noviembre de 2011

F. Hoffmann-La Roche AG

(firma: ilegible)

(firma: ilegible)

Antonio Natoli

Denise Strebel

Titular del poder

Mandatario

Fotocopia fiel:

Basilea (Suiza), este día 16 (dieciséis) de abril de 2013 (dos mil trece).

Sello notarial

BV 254/2013

(firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de abril de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Assignment

I/WE, the undersigned

Michaela Krabichler, scientist, a German citizen
Schweizeraustrasse 6a
CH-4132 Muttenz, Switzerland

Bernard Meyer, pharmaceutical assistant, a French citizen
11, rue du Jura
F-68440 Dietwiller, France

Carsten Winzenburg, laboratory assistant, a German citizen
Buetzmattweg 48
D-79594 Inzlingen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

New formulation for CETP(1)

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
27108 EP	04.11.2010	10190045.4

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Notarization required

Signed at Basel, Switzerland on September 12, 2011

Michaela Krabichler Michaela Krabichler

Bernard Meyer Bernard Meyer

Carsten Winzenburg Carsten Winzenburg

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Michaela Krabichler, scientist
Bernard Meyer, pharmaceutical assistant
Carsten Winzenburg, laboratory assistant

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No. 15531

State Chancery of the
Canton of Basle-City

Helena Schaffner
Helena Schaffner

We accept this assignment

Basle, Switzerland, this

11th day of November 2011

F. Hoffmann-La Roche AG



Antonio Natoli
Antonio Natoli
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

For true photocopy:

Basel (Switzerland), this 16th (sixteenth) day of April 2013 (two thousand and thirteen).



Handwritten signature

BV 254/2013