



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No**

07-59215

54 **TÍTULO**

TERAPIA DE COMBINACION QUE COMPRENDE

TELMISARTANO E HICROCLOROTIAZIDA

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

D61K 31/4184; D61P 9/12

71 **SOLICITANTE**

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN ALEMANIA

74 **APODERADO**

EMILIO FERRERO

C.C 438.099 de Usaquén

22 **BOGOTÁ, D C ,**

En 17 de 2001

(1244

55



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-039215 -00000-0000

Fecha 2007 US-12 17:00:01 Dep 2020 NUECRLACION.
Ira. 11 PATENTCIVIL Evt. 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios. 66

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE

- 1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemania	C C ☐ C.E. ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual
	Domicilio: 55216 Ingelheim am Rhein Alemania	Número	

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camvp.com. Domicilio Bogotá, Colombia.	C C ☒ C E ☐	NIT ☐ Otro ☐ Cual
		Número 438 019 T P 31 929	

4 INVENTOR (ES) (72)	1 Helmut E. SCHUMACHER Albrecht Duerer Strasse 19 55218 Ingelheim Alemania	2 Peter BOEHM Ledderhoser Weg 50 55643 Bad Kreuznach Alemania
	3 Axel RIEDEL Auhaldenstrasse 8 88437 Maseheim, Alemania	

5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2005/013224</u> Fecha <u>9 de diciembre de 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2006/083737 A1</u> Fecha <u>22 de junio de 2006</u>
---	--

6	Título (54) <u>TERAPIA DE COMBINACION QUE COMPRENDE TELMISARTANO</u> <u>E HICROCLOROTIAZIDA</u>
---	--

7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/4184</u> , <u>A61P 9/12</u>
---	--

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>17 de diciembre de 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/637.062</u>

9	Comprobante de pago N <u>07-44.922</u> Fecha <u>4 de junio de 2007</u>
---	--

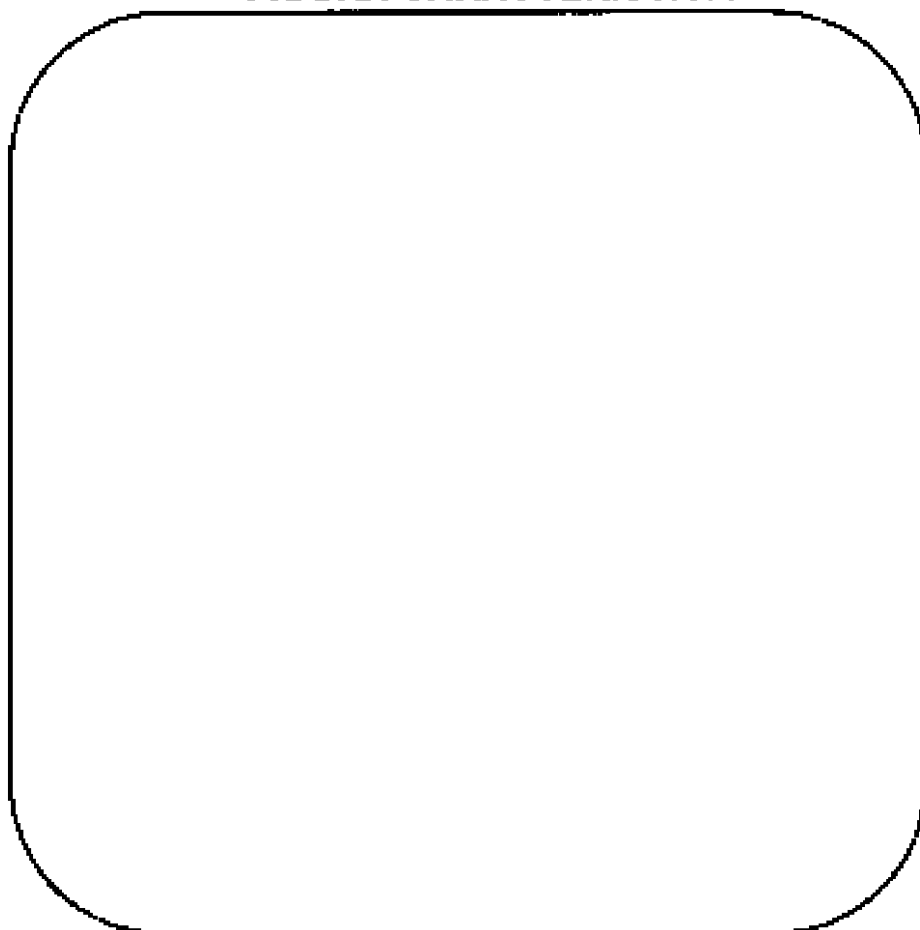
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482 000 oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C.C. 438 019 de Usaquén T.P. 31 929

MSM

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2006/063737 A1

Descripción

Páginas 20 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones Numero (s) 24

Figuras Numero (s)

- 2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional

- 3 ☒ Extracto de publicación

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr 169

El Consul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania

Que ~~los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER~~

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

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior
Munich 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MUÑOZ RIVERA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



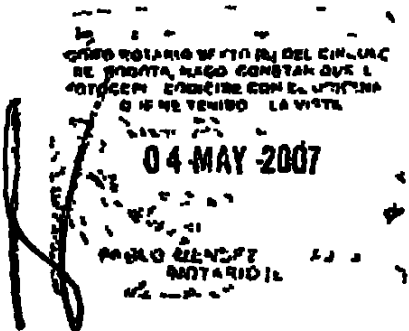
Derechos para la Nación	US \$ 6 -
Fondo Rotatorio	US \$ 100 -
Tasa consular	US \$ 1 x DM 160 = DM 160 60

PAGAR

COMO DE FECHO DEL CIRCULO DE COMPTA, PAGO CONSTA EN LA OTROSA LA COMPTA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA

04 MAY 2007

PAULO MAFUET RIVERA
GUANU, 11



16451334622

VERIFICACIONES
Párrafo
M. S. J. C.
415 - 4
0.022.11.1.1
M. S. J. C.
M. S. J. C.
M. S. J. C.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we) the undersigned / Yo (nosotros) abajo firmante (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of / domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY**

por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa 832; **GONZALO PERDOMO** tpa 831, **EMILIO FERRERO** tpa 31929 y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 41 N° 72-35, Bogotá Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1° del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden con mis (nuestras) representaciones antes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal o el primero o segundo suplente en su caso, o ambos declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera enclaves o personas ejercer o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code do hereby appoint **GERMAN CAVELIER**, tpa 832, **GONZALO PERDOMO** tpa 831, **EMILIO FERRERO** tpa 31929 and **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa 23555, domiciled at Carrera 41 N° 72-35 Bogotá Colombia, the first as principal and the others as alternates in the order of their appointment as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second in such cases the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction specially those administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective defensive and service marks slogans, commercial names trade emblems vegetal varieties and denominations of origin, its renewal assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive resign and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed his / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

In / en

INTERNATIONAL GMBH

Dr Dieter Laudien

Dr Gerhard Huber

Sig. 12-70

FLM

Ingelheim am Rhein, 04-12-1995

PROCESO CONTENCIOSO CON EL ORIGINAL / QUE SE TIENE A LA VISTA

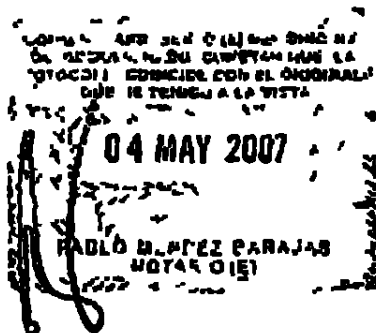
04 MAY 2007

LEGALIZATION

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

LEGALIZATION

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



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

Special Agent in Charge
FBI
Washington, D.C.

- mir bekannt**

haglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger
des Amtsgerichts Bingen daß die Firma
GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handel
unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die He
Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der
Ingelheim am Rhein den 12. Dezember 1995

Ingelheim am Rhein den 12. Dezember 1995 *hjm*



CONFIRMANDO SEÑTO 121 DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAY CONFIANZA EN
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE LE TENGO A LA VISTA

04 MAY 2007

AS-3 MPV - 21 J
RL R - 1

The seal of the Landgericht Mainz is a circular emblem. It features a central shield with a complex heraldic design, including a crown on top. The shield is surrounded by a circular border containing the text "Landgericht Mainz" in a stylized font.

John Paul Tillerman
(Or John Paul Tillerman)

Agriopodster

7
TRADUCCION OFICIAL No. 514,

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

(A continuacion del poder conferido a UERMAN LAVELLEK, tpa 332,
GONZALO PERDUNU, tpa 831, EMILIO FERRERO tpa, 31429, y 1112
CLEMENTIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la carrera 4 No.
72-35, Bogotá, Colombia, por la BÜHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL BMBH, domiciliada en D-53116 Ingelheim am Rhein,
RFA a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Lüdien y
Dr. Gerhard Huber)

LEGALIZACIÓN

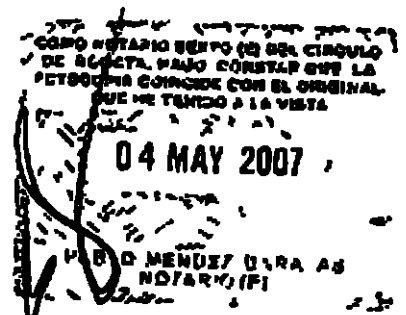
Protocolo Notarial No. 2059/23 y

Certifico la autenticidad de las firmas antecedenles puestas ante
mi por los señores:

- 1 Dr. Dieter Lüdien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
- 2 Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen,

a quienes comparezco en persona

1



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, en el que figura que la firma Buehringen Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No HR B 103 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laurien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados están facultados para representar conjuntamente a la sociedad

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/n.n.

Fdo. firma ilegible

(Hilo y obvia roja en relieve)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Wirth

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

910 E 1

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

once trece de diciembre de mil
noventa y cinco

COMO A TAMBEN EN EL CIRCULO
DE UNO FORMALIZADO E IDENTIFICADO LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
04 MAY 2007
CARLO MENDEZ GARAJAS
NOTARIO (E)

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

El presidente del Tribunal Regional

(L) con firma ilegible

(L) con firma ilegible

Donde

Un poco de legalización

(valor en \$ 0.00)

(Visto el 26 de julio de 1970)

Gaceta Oficial y Pag. 161

DL 201--

Mayo, 13 de diciembre de 1970

con firma ilegible

Inapropiada

- - -

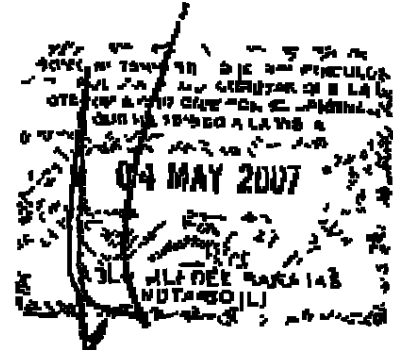
EN ESPAÑA la legalización de las firmas emprendidas por el
Consulado de Colombia en Madrid bajo el No. 14, del 18 de
julio de 1970, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 01006 del 4 de enero de 1970
Pagados honorarios y fondo legal en \$ 100.00

- - -

ES TRADUCCION FIEL Y LITERAL, de la cual se deja copia en los
archivos de esta oficina por su confrontación

Ante el copia, 6 de enero de 1970

[Handwritten signature]
1. de 1970



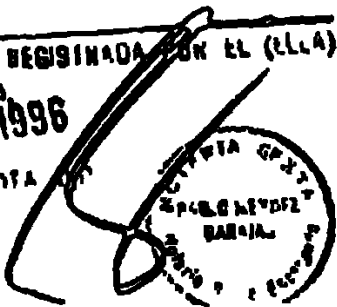
SOLO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C. *[Handwritten signature]*
COINCIDE CON LA REGISTRADA CON EL (LLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE D BOGOTA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 ENE 10 A 11 33

OFICINA DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

SOLO NOTARIO SEXTO (E) C. C. NARA
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE COPIADA EN ESTA

04 MAY 2007

PABLO MENDEZ NARA (E)
NOTARIO (E)

MINISTERIO DE JUSTICIA
EXTENSION

[Handwritten signature]
UNA FIRMA
COINCIDE
CON LA FIRMA

CAVEIRER

APOGAUS

LDHCK 45K1

CARTEA⁴ No. 7235

HOGOTA E COLOMBIA

CONFIDENTIAL - EYES ONLY

תורם 54 2 20 100

C M5 CLEVELAND

Señor Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

F

5

ד

Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-05

Yo GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929 con todas las facultades que me fueron conferidas

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

Señor Jose

Chris Carter

GERMAN CAVALIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogotá

Acepto

Emile Bernier

EMILIO FERRARO

T P A N 31 929

C C No 478 019 de Ubaquén

COMO NOTARIO PUBLICO EN EL CIRCULO
DE POSTA, HAGO CONSTAR QUE LA
LOTTERIA COMIENZA CON EL ORIGINAL
QUE ME TRAJERON A LA VISTA

04 MAY 2007

PHIL MENEZ R4F3-13
NOTARIO

2e-780-2

CAVEUER ABOGADOS NIT 140041347-3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante mí PABLO RIENDEZ CARRILAS

NOTARIO SE'RO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron

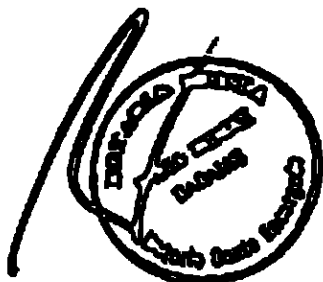
Quen(ose) e libran(ose) a

y la(s) Libran(ose) a

domiciliada(s) en el lugar que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es verídico.
En constancia se firmó en Bogotá.

CUMPLIENDO CON LO DISPUESTO EN EL CIRCULO
DE BOGOTÁ SE HABO CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE SE TENDRÁ A LA VISTA

04 MAY 2007



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PROCESSED BY THE INTERNATIONAL BUREAU OF THE PCT

(43) International Publication Date
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/063737 A1

(51) International Patent Classifications
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/3415 (2006.01)

Helmut K. [NI/DN] Albrecht Dürer Strasse 9, 55216 Ingelheim am Rhein (DE); RÖHM, Peter [DN/DN] Lohrer Weg 50, 55541 Bad Kreuznach (DE); RIEDERL, Axel [DE/DE]; Aufhäuser 8, 88437 Mammelfeld (DE).

(21) International Application Number
PCT/EP2005/013324

(74) Agents: HAMMA WA, Helmut et al. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) International Filing Date
9 December 2005 (09.12.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Date
06/637,062 17 December 2004 (17.12.2004) US

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

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GU, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HK, HU, IL, IE, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MT, MX, MY, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD only): BOEHRINGER-INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE] Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INK KI IKIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE] Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Published:
— with international search report

(72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHULMACHEN.

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

(54) TITLE: COMBINATION THERAPY COMPRISING TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising about 10 mg telmisartan and about 25 mg hydrochlorothiazide or about 160 mg telmisartan and about 50 mg hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients with an insufficient blood pressure reduction upon treatment either with an angiotensin II receptor antagonist, or a pharmaceutical composition of an angiotensin II receptor antagonist and a low dose of hydrochlorothiazide.

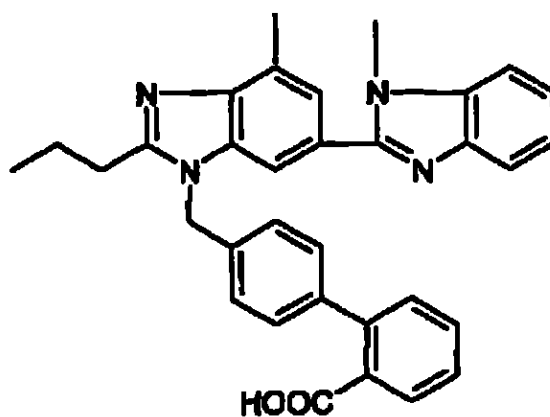
WO 2006/063737 A1

COMBINATION THERAPY COMPRISING TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising as active ingredients about 80 mg of the angiotensin II receptor antagonist (ARB) telmisartan and about 25 mg of the diuretic hydrochlorothiazide (HCTZ) and a pharmaceutical composition which comprises about 160 mg telmisartan and about 50 mg hydrochlorothiazide and can be split into halves. The composition is used to treat hypertension in patients with an insufficient blood pressure reduction upon treatment either with an angiotensin II receptor antagonist, due to low plasma levels of renin or with a pharmaceutical composition of an angiotensin II receptor antagonist and lower doses of hydrochlorothiazide.

Background of the invention

Telmisartan, a white to slightly yellowish solid, is an angiotensin II receptor antagonist developed for the treatment of hypertension and other medical indications as disclosed in EP-A-502314. It is a nonpeptide molecule chemically described as 4'-[(1,4'-dimethyl-2'-propyl[2,6-bis(1H-benzimidazol)-1-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid or 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acid. Its empirical formula is $C_{33}H_{33}N_4O_2$. Its molecular weight is 514.63 and its structural formula is:



Telmisartan is manufactured and supplied in the free acid form. It is characterized by its very poor solubility in aqueous systems at the physiological pH range of the

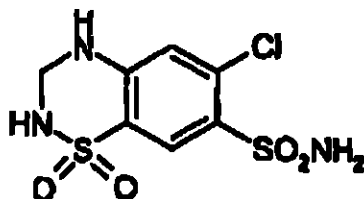
- 2

gastro-intestinal tract of between pH 1 to 7. As disclosed in WO 00/43370, crystalline telmisartan exists in two polymorphic forms having different melting points. Under the influence of heat and humidity, the lower melting polymorph B transforms irreversibly into the higher melting polymorph A.

5

Hydrochlorothiazide (HCTZ) a white odorless crystalline powder with a molecular weight of 297.74 is a diuretic used in the treatment of edema and hypertension. It is chemically described as 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide. Its empirical formula is $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ and its structural formula is

10



15 Object of the invention

There exists a striking relationship between high blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality, i.e. an increased risk of myocardial infarction, heart failure, stroke or kidney disease in case of increased blood pressure. An incremental increase of 20 mmHg in systolic or 10 mmHg in diastolic blood pressure in individuals between 40 and 70 years of age doubles the risk of cardiovascular diseases.

20

Therefore a target blood pressure of <140/90 mmHg is recommended and an even lower target of <130/80 mmHg for patients with co-morbidities such as diabetes or chronic kidney disease.

25

Many patients require two or more antihypertensive drugs to achieve this goal. One of the possible combination partners are thiazide-diuretics which are able to facilitate salt and water excretion. For a combination of an angiotensin-II-receptor antagonist (ARB) with HCTZ a synergistic BP-lowering effect has been reported while additional

- 3 -

ARB treatment results in almost no additional side effects. Available combination products combine the ARB with either a low dose of HCTZ or a high dose of HCTZ, wherein low dose means less than 15 mg, preferably 12.5 mg of HCTZ and high dose means more than 15 mg, preferably 25 mg of HCTZ. Unfortunately a subgroup of hypertensive patients does still not adequately respond to treatment with an ARB or a combination therapy of an ARB plus a low dose diuretic meaning that not in all patients the target blood pressure levels are achieved as suggested by the most recent guidelines especially for patients with co-morbidities. In patients affected low plasma renin activity (PRA) is frequently observed. Renin is an enzyme released by the kidney to help control the body's sodium-potassium balance, fluid volume, and blood pressure. Renin itself is not actually measured in the PRA test, because it is difficult to measure renin in routine lab assay. In the most commonly used renin assay the test actually determines, by a procedure called radioimmunoassay, the rate of angiotensin I generation per unit time while the plasma renin concentration (PRC) measures the maximum renin effect. Both the PRA and the PRC are difficult to measure. Not only is renin itself unstable, but the patient's body position and the time of day affect the results. Also, the sample must be collected properly: drawn into a chilled syringe and collection tube, placed on ice, and sent to the performing laboratory immediately. Even if all these procedures are followed, results can vary significantly.

The current invention is based on the surprising finding that administering a daily dose of 80 mg of telmisartan in combination with 25 mg instead of 12.5 mg of hydrochlorothiazide, results in an unexpected strong increase of the responder rate compared to patients treated with telmisartan or another ARB such as candesartan, cilixetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, prazosartan, ripsartan, telmisartan, valsartan or zolasartan or a combination of those, including telmisartan with a low dose of the diuretic HCTZ. Therefore it is the object of the present invention to provide a further treatment option for patients whose blood pressure has not been adequately controlled with an ARB or a combination of an ARB with the low dose of the diuretic HCTZ. Said option comprises the manufacture of a pharmaceutical composition comprising 80 mg telmisartan and 25 mg

hydrochlorothiazide or a pharmaceutical composition which comprises about 160 mg telmisartan and about 50 mg hydrochlorothiazide and can be split into halves

Definitions

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

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

10 The term 'disintegrating tablet matrix' refers to a pharmaceutical tablet base formulation having instant release characteristics that readily disintegrates in a physiological aqueous medium

15 Description of the Invention

The present invention comprises a pharmaceutical composition which can be used in a method for the treatment of hypertension comprising as active ingredients about 80 mg of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan and about 28 mg of the diuretic hydrochlorothiazide and another pharmaceutical composition for the treatment of hypertension, which can be split into halves, comprising as active ingredients about 160 mg of telmisartan and about 50 mg hydrochlorothiazide

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

The diuretic is usually used as a fine-crystalline powder optionally in fine milled, peg-milled or micronized form. For instance, the particle size distribution of hydrochlorothiazide as determined by the method of laser light scattering in a dry dispersion system (Sympatec Helos/Rodos, focal length 100 mm) is preferably as follows

- $d_{10} \leq 20 \mu\text{m}$, preferably 2 to 10 μm
- d_{50} 5 to 50 μm , preferably 10 to 30 μm
- d_{90} 20 to 100 μm , preferably 40 to 80 μm

Preferred embodiments of the above pharmaceutical composition are tablets or capsules. Particularly preferred are bilayer tablets consisting of a first tablet layer comprising telmisartan in a dissolving tablet matrix having instant release (fast dissolution) characteristics and a separate second tablet layer comprising the active ingredient HCTZ in a disintegrating tablet matrix. The dissolving tablet matrix may have neutral or basic properties, although a basic tablet matrix is preferred.

Conveniently the composition of the present invention comprises telmisartan in substantially amorphous form which may be produced by any suitable method known to those skilled in the art, for instance, by freeze drying of aqueous solutions, coating of carrier particles in a fluidized bed, and solvent deposition on sugar pellets or other carriers. Preferably, however, the substantially amorphous telmisartan is prepared by the specific spray-drying method described in WO03/059327.

Additionally, the composition of the present invention preferably comprises as inactive ingredients sodium hydroxide, magnesium povidone, sorbitol, magnesium stearate, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch and sodium starch glycolate.

A dissolving matrix of a telmisartan tablet layer may comprise a basic agent, a water soluble diluent and optionally other excipients and adjuvants.

B -

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

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

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

Such a first tablet layer composition generally comprises 3 to 80 wt. % preferably 5 to 35 wt. % of active ingredient, 0.25 to 20 wt. % preferably 0.40 to 15 wt. % of basic agent and 30 to 95 wt. % preferably 60 to 80 wt. % of water soluble diluent (filler)

- 20 Other (optional) constituents may for instance be chosen from one or more of the following excipients and/or adjuvants in the amounts indicated

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

- 25 0.1 to 5 wt. % preferably 0.5 to 3 wt. %, of lubricants;
0.1 to 5 wt. % preferably 0.3 to 2 wt. %, of flow control agents
1 to 10 wt. % preferably 2 to 8 wt. % of crystallization retarders;
1 to 10 wt. % preferably 2 to 8 wt. %, of solubilizers,
0.05 to 1.5 wt. %, preferably 0.1 to 0.8 wt. %, of coloring agents
30 0.5 to 10 wt. % preferably 2 to 8 wt. % of pH control agents,
0.01 to 5 wt. % preferably 0.05 to 1 wt. % of surfactants and emulsifiers

Such a telmisartan tablet layer may be produced by spray-drying an aqueous solution comprising telmisartan and a basic agent to obtain a spray-dried granulate mixing said spray dried granulate with a water soluble diluent to obtain a premix mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend and compressing the final blend to form the first tablet layer

A separate second tablet layer comprising HCTZ in a fast disintegrating tablet matrix preferably comprises one or more fillers, a binder or polymer, a disintegrant, a lubricant and optionally other excipients and adjuvants.

Preferred fillers are selected from the group consisting of pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose, cellulose, mannitol, erythritol, lactose, saccharose, dicalciumhydrogenphosphate, sorbitol and xylitol. Particularly preferred are pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, mannitol and lactose monohydrate. Particularly preferred are anhydrous lactose, spray-dried lactose and lactose monohydrate.

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

Preferred binders are selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone (Povidone), copolymers of vinylpyrrolidone with other vinyl derivatives (Copolvidone), hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl-cellulose and low-substituted hydroxypropyl-cellulose. Particularly preferred are hydroxypropyl-methylcellulose and Copovidone.

Preferred lubricants are sodium stearyl fumarate and magnesium stearate.

The other excipients and adjuvants, if used, are preferably selected from - diluents and carriers such as cellulose powder, microcrystalline cellulose, cellulose derivatives like hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxy-propylmethylcellulose, dibasic calcium phosphate, corn starch, pregelatinized starch, polyvinyl pyrrolidone (Povidone) etc.

- 8

lubricants such as stearic acid, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, glycerol trihehenate, etc.

- flow control agents such as colloidal silica, talc, etc.

crystallization retarders such as Povidone, etc.

6 solubilizers such as Pluronic, Povidone, etc.

- coloring agents, including dyes and pigments such as Iron Oxide Red or Yellow, titanium dioxide, talc, etc.,

pH control agents such as citric acid, tartaric acid, fumaric acid, sodium citrate, dibasic calcium phosphate, dibasic sodium phosphate, etc.

10 - surfactants and emulsifiers such as Pluronic, polyethylene glycols, sodium carboxymethyl cellulose, polyethoxylated and hydrogenated castor oil, etc.,

- antioxidants;

and mixtures of two or more of these excipients and/or adjuvants.

15 The layers can be differentiated by using different colors.

A separate second tablet layer comprising HCTZ generally comprises 1.5 to 35 wt.% preferably 2 to 15 wt.% of active ingredient, 25 to 75 wt.% preferably 35 to 65 wt.% of filler, 10 to 40 wt.% preferably 15 to 35 wt.%, of dry binder, 0.5 to 5 wt.% preferably 1 to 4 wt.% of wet granulation binder and 1 to 10 wt.% preferably 2 to 8 wt.% of disintegrant. The other excipients and adjuvants are generally employed in the same amount as in the first tablet layer composition.

For preparing a bilayer tablet according to the present invention, the first and second tablet layer compositions may be compressed in the usual manner in a bilayer tablet press, e.g. a high-speed rotary press in a bilayer tableting mode. However, care should be taken not to employ an excessive compression force for the first tablet layer. Preferably, the ratio of the compression force applied during compression of the first tablet layer to the compression force applied during compression of both the first and second tablet layers is in the range of from 1/10 to 1/2. For instance, the first tablet layer may be compressed at moderate force of 4 to 8 kN, whereas the main compression of first plus second layer is performed at a force of 10 to 20 kN.

- 9 -

During bilayer tablet compression adequate bond formation between the two layers is achieved by virtue of distance attraction forces (intermolecular forces) and mechanical interlocking between the particles.

- 6 The tablets obtained release the active ingredients rapidly and in a largely pH independent fashion, with complete release occurring within less than 60 min and release of the major fraction occurring within less than 15 min. The dissolution/-disintegration kinetics of the multilayer tablet may be controlled in different ways. For instance, the layers may dissolve/disintegrate simultaneously. Preferably, the tablet
- 10 layer comprising HCTZ disintegrates first whereas the layer comprising telmisartan dissolves subsequently.

In accordance with the present invention, at least 70% and typically at least 90% of the active ingredients are dissolved after 30 min.

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

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

- (i) providing a first tablet layer composition by
- 25 a) preparing an aqueous solution of telmisartan, at least one basic agent and, optionally, a solubilizer and/or a crystallization retarder
- b) spray-drying said aqueous solution to obtain a spray-dried granulate
- c) mixing said spray-dried granulate with a water-soluble diluent to obtain a premix,
- d) mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend for the first layer
- 30 e) optionally adding other excipients and/or adjuvants in any of steps a) to d),
- (ii) providing a second tablet comprising HCTZ;

10 -

- (iii) compressing both the first and the second tablet layer composition to form a tablet layer and
- (v) compressing the separate tablet layers to form a bilayer tablet

5 To provide a first tablet layer composition an aqueous alkaline solution of telmisartan is prepared by dissolving the active ingredient in purified water with the help of one or more basic agents like sodium hydroxide and meglumine. Optionally, a solubilizer and/or a recrystallization retarder may be added. The dry matter content of the starting aqueous solution is generally 10 to 40 wt %, preferably 20 to 30 wt %.

10 The aqueous solution is then spray dried at room temperature or preferably at increased temperatures of, for instance, between 50 and 100°C in a co-current or countercurrent spray drier at a spray pressure of, for instance 1 to 4 bar. Generally speaking, the spray drying conditions are preferably chosen in such a manner that a spray-dried granulate having a residual humidity of ≤ 5 wt %, preferably ≤ 3.5 wt % is obtained in the separation cyclone. To that end, the outlet air temperature of the spray-drier is preferably kept at a value of between about 80 and 90 °C while the other process parameters such as spray pressure, spraying rate, inlet air temperature, etc. are adjusted accordingly.

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

$$\begin{aligned} d_{10} &\leq 20 \mu\text{m}, \text{ preferably } \leq 10 \mu\text{m} \\ d_{50} &\leq 80 \mu\text{m}, \text{ preferably } 20 \text{ to } 55 \mu\text{m} \\ d_{90} &\leq 350 \mu\text{m}, \text{ preferably } 50 \text{ to } 150 \mu\text{m} \end{aligned}$$

25

After spray-drying, the active ingredient telmisartan as well as the excipients contained in the spray-dried granulate are in a substantially amorphous state with no crystallinity being detectable. From a physical point of view, the spray dried granulate is a solidified solution or glass having a glass transition temperature T_g of preferably
30 $> 50^\circ\text{C}$, more preferably $> 60^\circ\text{C}$.

11 -

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

The water-soluble diluent is generally employed in an amount of 30 to 85 wt %

5 preferably 60 to 80 wt % based on the weight of the first tablet layer composition

The lubricant is generally added to the premix in an amount of 0.1 to 5 wt %

preferably 0.3 to 2 wt % based on the weight of the first tablet layer composition

Mixing is carried out in two stages i.e. in a first mixing step the spray-dried granulate and the diluent are admixed using e.g. a high-shear mixer or a free fall blender

10 and in a second mixing step the lubricant is blended with the premix preferably also under conditions of high shear. The method of the invention is however not limited to these mixing procedures and generally alternative mixing procedures may be employed in steps c) d) and also in the subsequent steps f) and g) such as e.g. container mixing with intermediate screening

15

To provide a second tablet layer composition comprising HCTZ the constituent components may be prepared by dry-mixing, e.g. by means of a high-intensity mixer or a free-fall blender. Alternatively and preferably, the second tablet layer

composition is prepared using a wet granulation technique wherein an aqueous

20 solution of a wet granulation binder is added to a premix and subsequently the wet granulate obtained is dried e.g. in a fluidized-bed dryer or drying chamber. The dried mixture is screened and then a lubricant is admixed e.g. using a tumbling mixer or free-fall blender

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

30 to avoid any cross-contamination between the tablet layers (which could lead to decomposition of HCTZ) any granulate residues should be carefully removed during tableting by intense suction of the die table within the tableting chamber

12 -

In addition to the treatment of hypertension the composition according to the present invention can also be used to treat or prevent a condition selected from the group consisting of stroke myocardial infarction transient ischaemic attack congestive heart failure cardiovascular disease insulin resistance impaired glucose tolerance pre-diabetes type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome (syndrome X) obesity hypertriglyceridemia elevated serum concentrations of C-reactive protein elevated serum concentrations of lipoprotein(a), elevated serum concentration of homocysteine elevated serum concentration of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol elevated serum concentration of lipoprotein-associated phospholipase (A2) reduced serum concentration of high density lipoprotein (HDL)-cholesterol reduced serum concentration of HDL(2b)-cholesterol, reduced serum concentration of adiponectin cognitive decline and dementia

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

20

Examples

Example 1 Surprising responder rate using 80mg telmisartan + 25 mg HCTZ

5 An important goal of up-titrating antihypertensive medication is to increase the number of patients adequately responding to treatment. Surprisingly improved responder rates have become obvious when the current clinical database of telmisartan was analysed in particular with respect to compare the responder rates upon treatment with telmisartan 80 mg /HCTZ 25 mg to those with telmisartan 80 mg /HCTZ 12.5 mg. Responders are defined as having DBP <80 mm Hg or a reduction of at least 10 mm Hg. Regarding SBP an adequate response is defined as SBP <140 or a reduction of at least 10 mm Hg. When comparing telmisartan 80 mg/HCTZ 25 mg with telmisartan 80 mg/HCTZ 12.5 mg and applying the above mentioned definitions the diastolic (DBP) response rates increased by 8.6 % for patients in controlled studies and by 15.4 % for patients from follow-up studies. Systolic (SBP) response rates improved by 7.8% for patients from controlled and from follow-up studies.

The tables below show the detailed blood pressure response data for telmisartan 80 mg/HCTZ 25 mg in comparison to telmisartan 80 /HCTZ 12.5 mg from the project database.

TABLE 1: Diastolic Responder Rates

Diastolic Blood Pressure			
Patients from Controlled Studies			
Treatment	N	Rate of Non-Responder	Rate of Responder
T80/H12.5	528	35.0%	65.0%
T80/H25	134	28.4%	71.6%
Patients from Follow-up Studies			
Treatment	N	Rate of Non-Responder	Rate of Responder
T80/H12.5	799	41.9%	58.1%
T80/H25	442	26.5%	73.5%

TABLE 2: Systolic Responder Rates

5

Systolic Blood Pressure			
Patients from Controlled Studies			
Treatment	N	Rate of Non-Responder	Rate of Responder
T80/H12.5	528	24.2%	75.8%
T80/H25	134	16.4%	83.6%
Patients from Follow-up Studies			
Treatment	N	Rate of Non-Responder	Rate of Responder
T80/H12.5	799	27.3%	72.7%
T80/H25	442	19.5%	80.5%

- 18 -

When comparing telmisartan 80 mg/HCTZ 25 mg with telmisartan 80 mg/HCTZ 12.5 mg and applying the more recent response criteria for systolic blood pressure of SBP <140 or a reduction of at least 20 mm Hg, responder rate increase by 5.7 % (from 81.5 % to 87.2%) for patients from controlled studies and 9.4 % (from 58.2 % to 65.6%) for patients from follow-up studies

The analysis of existing evidence from the clinical database of telmisartan suggests that the telmisartan 80 mg/HCTZ 25 mg combination does consistently provide higher clinical efficacy in terms of blood pressure lowering and especially responder rates. Despite an expected increase in responder rates due to the increased dose of HCTZ the extent of the observed effect for the combination of telmisartan 80 mg and HCTZ 25 mg goes far beyond what was to be expected

Example 2 Composition of a 880 mg total weight bilayer tablet comprising 80mg telmisartan and 25 mg HCTZ

Telmisartan Layer

Ingredient	mg per tablet
Telmisartan	80.000
Sodium hydroxide	6.720
Polyvidone K25	24.000
Meglumine	24.000
Purified water	(400.000)
Sorbitol	397.280
Magnesium stearate	8.000
Total Telmisartan Layer	480.000

Hydrochlorothiazide Layer

Ingredient	mg per tablet
Hydrochlorothiazide	25 000
Lactose monohydrate	99 100
Microcrystalline cellulose	64 000
Maize starch	6 000
Ferric oxide	0 900
Sodium starch glycolate	4 000
Purified water	(84.000)
Magnesium stearate	1 000
Total Hydrochlorothiazide Layer	200 000

Example 3 Confirmation of the surprising high responder rate using 80mg telmisartan + 25 mg HCTZ in a separate clinical trial

To confirm the surprising responder rate of 80mg telmisartan + 25 mg HCTZ found upon analyzing the available clinical telmisartan database, the corresponding responder rate was determined for a clinical trial actually designed to compare the safety and efficacy of a 80 mg telmisartan + 25 mg hydrochlorothiazide combination with the currently available 160 mg valsartan + 25 mg hydrochlorothiazide combination in patients with Stage 1 and Stage 2 hypertension (confirmation study). This study was a randomized, double-blind double dummy placebo-controlled forced-titration trial, with a total duration of up to 12 weeks (eight weeks active treatment). The target population included both male and female hypertensive patients at least 18 years of age.

The primary objective of this study was to show that the combination of MICARDIS® HCT (telmisartan 80 mg / hydrochlorothiazide 25 mg) is superior to placebo in lowering DBP and SBP at least as effective as DIOVAN® HCT (valsartan 160 mg / hydrochlorothiazide 25 mg) in lowering DBP and possibly superior to DIOVAN® HCT in lowering DBP and SBP in patients with Stage 1 and Stage 2 hypertension as measured by seated trough cuff blood pressure.

The primary endpoints were the change from baseline (Visit 2) for in-clinic mean seated trough cuff diastolic (DBP) and systolic blood pressure (SBP) at the end of an eight week

17 -

(Visit 6) treatment period (i.e. two weeks treatment with MICARDIS® 80 mg or DIOVAN® 160 followed by six weeks treatment MICARDIS® HCT 80/25 mg or DIOVAN® HCT 160/25 mg respectively or placebo for the entire eight weeks).

- 5 Measurements of blood pressure were made at trough (i.e., within 23 – 26 hours after most recent intake of the study medication).

Secondary efficacy endpoints in this study, as measured by in-clinic trough cuff blood pressure at the end of an eight week treatment period included

- 10 1) The percentage of patients responding to treatment based on mean seated trough cuff measurements defined as:
- | | |
|---|---|
| DBP Control | Mean seated DBP <90 mmHg at trough |
| DBP Response | Mean seated DBP <90 mmHg at trough and/or a change from baseline of ≥ 10 mmHg |
| 15 SBP Response | Mean seated SBP <140 mmHg at trough and/or a change from baseline of ≥ 10 mmHg |
| Normal BP | Mean seated SBP <130 mmHg at trough and mean seated DBP <85 mmHg at trough |
| High Normal | Mean seated SBP ≥ 130 and <140 mmHg at trough and a mean seated |
| 20 DBP ≥ 85 and <90 mmHg at trough | |
- 2) The percentage of patients with uncontrolled HTN defined as systolic BP ≥ 160 mmHg and/or diastolic BP ≥ 120 mmHg at the end of study

- 25 Safety was evaluated through the review of adverse events and through the measurement of changes from the baseline in physical examinations, laboratory parameters and vital signs (mean SBP, mean DBP) and pulse rate. At any time during the study patients with a mean in-clinic SBP ≥ 160 mmHg and/or DBP ≥ 120 mmHg were to be withdrawn from the study for safety reasons. The mean value was calculated from three successive in clinic blood pressure measurements taken two minutes apart after resting quietly in the seated position
- 30 for five minutes

Patient inclusion criteria were

- 35 1 Ability to provide written informed consent

- 18 -

- 2 Age 18 years or older
- 3 Ability to stop current antihypertensive therapy without unacceptable risk to the patient (investigator's discretion).
- 4 Seated cuff DBP of ≥ 95 mmHg at Visit 2 (baseline).

5

Patient exclusion criteria were

- 1 Pre-menopausal women (last menstruation ≤ 1 year prior to start of run-in period) who.
 - a were not surgically sterile, and/or
 - b were nursing or pregnant
 - c were of child-bearing potential and were NOT practicing acceptable means of birth control, did NOT plan to continue using this method throughout the study and did NOT agree to submit to periodic pregnancy testing during participation in studies of >three-months duration. Acceptable methods of birth control included oral, implantable or injectable contraceptives
2. Known or suspected secondary hypertension
- 3 Mean sitting SBP > 180 mmHg or mean sitting DBP > 120 mmHg at any time during the study
- 4 Hepatic and/or renal dysfunction as defined by the following laboratory parameters
 - a SGPT (ALT) or SGOT (AST) > 2 times the upper limit of normal range or
 - b. Serum creatinine > 3.0 mg/dL or creatinine clearance < 0.6 ml/sec
- 5 Bilateral renal artery stenosis, renal artery stenosis in a solitary kidney post-renal transplant or with only one kidney
- 6 Clinically relevant hypokalaemia or hyperkalaemia.
- 7 Uncorrected volume depletion
8. Uncorrected sodium depletion.
- 9 Primary aldosteronism.
- 10 Hereditary fructose intolerance.
- 11 Biliary obstructive disorders, cholestasis or moderate to severe hepatic insufficiency
- 12 Patients who had previously experienced symptoms characteristic of angioedema during treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists.
- 13 History of drug or alcohol dependency within six months prior to start of run-in period
- 14 Chronic administration of any medications known to affect blood pressure, except medication allowed by the protocol
- 15 Any investigational drug therapy within one month of start of run-in period

- 19 -

- 16 Known hypersensitivity to any component of the formulation study drugs (telmisartan, valsartan or hydrochlorothiazide).
- 17 Contra indication to a placebo run-in period (e.g. stroke within the past six months, MI, cardiac surgery, PTCA or angina within the past three months prior to start of run-in period).
- 18 Any other clinical condition which, in the opinion of the principal investigator, did not allow safe completion of the protocol and safe administration of telmisartan, valsartan or hydrochlorothiazide.
- 19 Night shift workers.
- 20 Clinically significant ventricular tachycardia, atrial fibrillation, atrial flutter or other clinically relevant cardiac arrhythmias as determined by the investigator.
- 21 NYHA functional class CHF III-IV.
- 22 Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, aortic stenosis, hemodynamically relevant stenosis of aortic or mitral valve.
- 23 Patients whose diabetes was unstable and uncontrolled for at least the past three months as defined by a HbA1C $\geq 10\%$.
- 24 Concomitant use of lithium or cholestyramine or colestipol resins (potential drug interactions with hydrochlorothiazide).
- 25 History of non-compliance with prescribed medication or protocol procedures.

The analysis of the data of this study reveals that the responder rate of 80mg telmisartan + 25mg HCTZ (T80/H25) are even higher than after the analyses of the clinical telmisartan database. Additionally, this responder rate is higher than the responder rate of 160mg valsartan + 25mg HCTZ (Val160/H25), the difference, however, cannot be interpreted as statistically significant.

- 20 -

The detailed responder rate values for 80mg telmisartan + 25 mg HCTZ (T80/H25) and 160mg valsartan + 25 mg HCTZ (Val160/H25) are

	T80/H25 (confirmation study)	T80/H25 (controlled studies of example 1)	T80/H26 (follow-up studies of example 1)	Val160/H25 (confirmation study)
DBP Response	82.4 %	71.6 %	73.5 %	78.7 %
SBP Response	87.6 %	83.8 %	80.5 %	84.8 %
New EMEA SBP Response Criteria	75.2 % *	67.2 %	65.6 %	68.7 % *

* Overall value of the responder rates for non black (76.6 %) and black patients (70.6 %)

5 ** Overall value of the responder rates for non black (71.6 %) and black patients (59.5 %)

Claims

- 1 A pharmaceutical composition for the treatment of hypertension comprising as
active ingredients about 80 mg of the angiotensin II receptor antagonist
5 telmisartan and about 25 mg of the diuretic hydrochlorothiazide
- 2 A pharmaceutical composition for the treatment of hypertension comprising as
active ingredients about 160 mg of the angiotensin II receptor antagonist
10 telmisartan and about 50 mg of the diuretic hydrochlorothiazide which can be
split into halves
- 3 The composition of claim 1 or 2 wherein the pharmaceutical composition is a
tablet or a capsule
- 15 4 The composition of claim 3 wherein the pharmaceutical composition contains
the component telmisartan in a dissolving tablet matrix having instant release
characteristics.
- 5 The composition of claim 3, wherein the diuretic hydrochlorothiazide forms a
20 separate layer in a disintegrating pharmaceutical matrix
- 6 The composition of claim 3 wherein telmisartan or a salt thereof is in a
substantially amorphous form
- 25 7 The composition of claim 3 comprising as inactive ingredients sodium
hydroxide, meglumine, povidone, sorbitol, magnesium stearate, lactose
monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch and sodium starch
glycolate
- 30 8 The composition of claim 4 wherein the dissolving tablet matrix comprises a
basic agent, a water-soluble diluent and optionally other excipients and
adjuvants

- 22 -

- 9 The composition of claim 8, wherein the basic agent is selected from alkali metal hydroxides, basic amino acids and meglumine.
- 5 10 The composition of claim 8, wherein the water soluble diluent is selected from monosaccharides like glucose, oligosaccharides like sucrose and lactose, and sugar alcohols like sorbitol, mannitol, erythritol and xylitol.
- 10 11 The composition of claim 8, wherein the other excipients and adjuvants are selected from binders, carriers, fillers, lubricants, flow control agents, crystallization retarders, solubilizers, coloring agents, pH control agents, surfactants and emulsifiers.
- 15 12 The composition of claim 8, wherein the tablet matrix is produced by spray-drying an aqueous solution comprising telmisartan and a basic agent to obtain a spray-dried granulate, mixing said spray-dried granulate with a water-soluble diluent to obtain a premix, mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend and compressing the final blend to form the first tablet layer.
- 20 13 The composition of claim 8, wherein the disintegrating tablet matrix comprises a filler, a binder, a disintegrant and optionally other excipients and adjuvants.
- 25 14 The composition of claim 13, wherein the other excipients and adjuvants are selected from carriers, diluents, lubricants, flow control agents, solubilizers, antioxidants, coloring agents, pH control agents, surfactants and emulsifiers.
- 30 16 The composition of claim 1, wherein the pharmaceutical composition is packaged in a moisture proof packaging material such as aluminium foil blister packs or polypropylene tubes and HDPE bottles.

23 -

- 16 A method of treating hypertension in a patient comprising the administration of a pharmaceutical composition combining 25 mg of the diuretic hydrochlorothiazide with 80 mg of the angiotensin II receptor antagonist telmisartan
- 5 17 The method of claim 16, wherein the patient's blood pressure is not adequately controlled by therapy with an angiotensin II receptor antagonist or by combination of said angiotensin II receptor antagonist and a lower dose of HCTZ
- 10 18 The method of claim 17 wherein the patient has a low plasma renin activity or plasma renin concentration
- 15 19. The method of claim 16 additionally treating or preventing a condition selected from the group consisting of stroke myocardial infarction, transient ischaemic attack, congestive heart failure cardiovascular disease insulin resistance impaired glucose tolerance, pre-diabetes type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome (syndrome X), obesity hypertriglyceridemia elevated serum concentrations of C-reactive protein elevated serum concentrations of lipoprotein(a), elevated serum concentration of homocysteine elevated serum concentration of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol elevated serum concentration of lipoprotein-associated phospholipase (A2) reduced serum concentration of high density lipoprotein (HDL) cholesterol reduced serum concentration of HDL(2b)-cholesterol, reduced serum concentration of adiponectin cognitive decline and dementia
- 20 20 A method for the manufacture of a pharmaceutical unit dosage form comprising the angiotensin II receptor antagonist telmisartan and the diuretic hydrochlorothiazide to treat hypertension in a patient whose blood pressure is not adequately controlled by therapy with an angiotensin II receptor antagonist or by combination of said angiotensin II receptor antagonist and a low dose of the diuretic HCTZ wherein the weight ratio of telmisartan and
- 25 30

- 24

hydrochlorothiazide allows to treat the patient with a daily dose of about 80 mg telmisartan and about 25 mg hydrochlorothiazide

21 The method of claim 20 wherein the dosage form comprises about 80 mg
6 telmisartan and about 25 mg hydrochlorothiazide

22 The method of claim 20, wherein the dosage form comprises about 40 mg telmisartan and about 12.5 mg hydrochlorothiazide

10 23 The method of claim 20 wherein the dosage form comprises about 160 mg telmisartan and about 50 mg hydrochlorothiazide and can be split into halves.

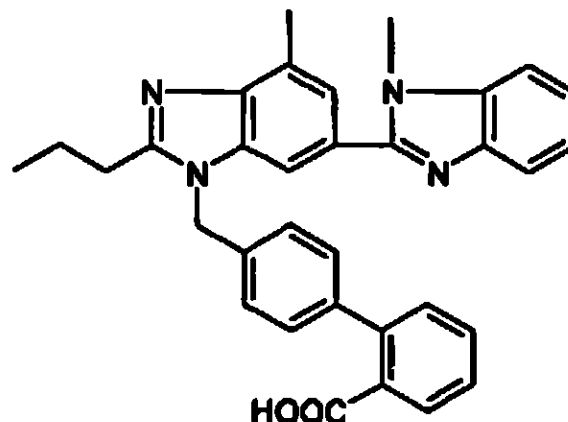
24 Use of telmisartan and HCTZ for the manufacture of the pharmaceutical
16 composition of claim 1 or 2

TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE TELMISARTANO E HIDROCLOROTIAZIDA

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que
comprende, como ingredientes activos aproximadamente 80 mg del antagonista del
receptor de angiotensina II (ARB) telmisartano y aproximadamente 25 mg del diurético
hidroclorotiazida (HCTZ) y a una composición farmacéutica que comprende
aproximadamente 160 mg de telmisartano y aproximadamente 50 mg de
hidroclorotiazida y que puede dividirse en mitades. La composición se usa para tratar
la hipertensión en pacientes con una reducción de la tensión arterial insuficiente tras
un tratamiento con un antagonista de receptor de angiotensina II debido a bajas
niveles plasmáticos de renina o con una composición farmacéutica de un antagonista
del receptor de angiotensina II y dosis más bajas de hidroclorotiazida.

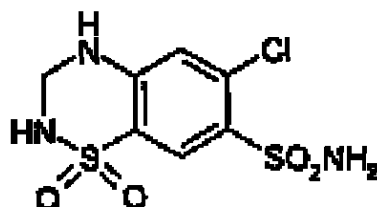
15 Antecedentes de la invención

El telmisartano, un sólido de blanco a ligeramente amarillento es un
antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la
hipertensión y otras indicaciones médicas según se describe en el documento EP-A-
502314. Es una molécula no peptídica descrita químicamente como ácido 4-[(1,4'-
dimetil-2-propil[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico o ácido 4-
[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-benzimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-
carboxílico. Su fórmula empírica es $C_{33}H_{30}N_4O_2$, su peso molecular es 514,63 y su
fórmula estructural es



El telmisartano se fabrica y se suministra en la forma de ácido libre. Se caracteriza porque es muy poco soluble en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal comprendido entre pH 1 y 7. Como se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartano cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, el polimorfo B de punto de fusión más bajo se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de punto de fusión más alto.

La hidroclorotiazida (HCTZ) es un polvo cristalino inodoro y blanco con un peso molecular de 297.74. Es un diurético utilizado en el tratamiento del edema y la hipertensión. Se describe químicamente como 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida-1,1-dioxido. Su fórmula empírica es $C_7H_7ClN_2O_4S_2$ y su fórmula estructural es:



15 Objeto de la invención

Existe una acusada relación entre la hipertensión arterial y la morbilidad y mortalidad cardiovascular, es decir, un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidentes cerebrovasculares o enfermedad renal en caso de una mayor tensión arterial. Un aumento incremental de 20 mm Hg en la tensión arterial sistólica, o de 10 mm Hg en la tensión arterial diastólica en individuos entre 40 y 70 años, dobla el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, se recomienda una tensión arterial objetivo de <140/90 mm Hg y un objetivo aun menor de <130/80 mm Hg para pacientes con comorbilidades como diabetes o enfermedad renal crónica.

Muchos pacientes requieren dos o más fármacos antihipertensivos para lograr este objetivo. Uno de los posibles compañeros de combinación son los diuréticos de tiazida, que son capaces de facilitar la excreción de sal y agua. Para una combinación de un antagonista del receptor de angiotensina II (ARB) con HCTZ, se ha indicado un efecto de disminución de la tensión arterial sinérgico, mientras que un tratamiento adicional con ARB no produce casi efectos secundarios adicionales. Los productos de combinación disponibles combinan el ARB con una dosis baja de HCTZ, o con una dosis alta de HCTZ, en los que una dosis baja significa menos de 15 mg.

preferiblemente 12,5 mg de HCTZ, y una dosis alta significa mas de 15 mg preferiblemente 25 mg de HCTZ. Por desgracia un subgrupo de pacientes hipertensos aún no responde de forma adecuada al tratamiento con un ARB o a una terapia de combinación con un ARB más un diurético a dosis baja lo cual significa que no en todos los pacientes se logran los niveles de tensión arterial objetivo como sugieren las pautas mas recientes en especial en pacientes con comorbilidades. En pacientes afectados a menudo se observa una baja actividad plasmática de renina (PRA). La renina es una enzima liberada por el riñón para ayudar a controlar el equilibrio sodio potasio del cuerpo el volumen de fluidos y la tension arterial. La renina, en si misma no se mide realmente en el ensayo de PRA porque es difícil medir la renina en un ensayo de laboratorio habitual. En el ensayo de renina que se utiliza mas habitualmente el ensayo determina, realmente mediante un procedimiento denominado radioinmunoensayo la velocidad de generación de angiotensina I por unidad de tiempo mientras que la concentración plasmatica de renina (PRC) mide el máximo efecto de renina. Tanto la PRA como la PRC son difíciles de medir. No sólo la renina en si misma, es inestable sino que la posición del cuerpo del paciente y el momento del día afectan a los resultados. Además, la muestra debe recogerse de forma apropiada se extrae con una jeringa enñada y un tubo de recolección se coloca en hielo y se envia al laboratorio encargado inmediatamente. Incluso si se siguen todos estos procedimientos los resultados pueden variar significativamente.

La presente invención está basada en el sorprendente hallazgo de que la administración de una dosis diaria de 80 mg de telmisartano en combinación con 25 mg, en lugar de 12,5 mg, de hidroclorotiazida produce un aumento fuerte e inesperado de la velocidad del paciente que responde comparado con pacientes tratados con telmisartano u otro ARB como candesartano, olmesartano aprosartano, ubesartano, losartano, olmesartano prtoasartano rpiasartano telmisartano valsartano o zolasartano o una combinación de estos incluyendo telmisartano, con una dosis baja del diurético HCTZ. Por tanto el objeto de la presente invención es proporcionar otra opción de tratamiento para pacientes cuya tensión arterial no ha sido controlada de forma adecuada con un ARB o una combinación de un ARB con la dosis baja del diurético HCTZ. Dicha opción comprenda la fabricación de una composición farmacéutica que comprende 80 mg de telmisartano y 25 mg de hidroclorotiazida o una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 160 mg de telmisartano y aproximadamente 50 mg de hidroclorotiazida y que pueda dividirse en mitades.

Definiciones

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

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

La expresión matriz de disgregación de comprimido se refiere a una formulacion base de comprimido farmacéutico que tiene características de liberación inmediata y que se disgrega rápidamente en un medio acuoso fisiológico.

Descripción de la invención

La presente invencion comprende una composición farmacéutica que puede utilizarse en un método para el tratamiento de la hipertensión que comprende como ingredientes activos aproximadamente 80 mg del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano y aproximadamente 25 mg del diurético hidroclorotiazida y otra composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertension que puede dividirse en mitades que comprende, como ingredientes activos, aproximadamente 160 mg de telmisartano y aproximadamente 50 mg de hidroclorotiazida.

El ingrediente activo telmisartano generalmente se suministra en su forma de ácido libre aunque se pueden usar también sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de sodio. Como durante el procesamiento posterior el telmisartano normalmente se disuelve y se transforma en una forma sustancialmente amorfa su morfología cristalina inicial y su tamaño de partícula con frecuencia tienen poca importancia para las propiedades físicas y biofarmacéuticas de la formulacion farmacéutica. Sin embargo, se prefiere retirar los aglomerados del material de partida por ejemplo mediante tamizado para facilitar la humectación y disolución durante el procesamiento posterior.

El diurético se utiliza normalmente como un polvo cristalino fino opcionalmente triturado fino triturado con husillos o en forma micronizada. Por ejemplo la distribución del tamaño de partícula de la hidroclorotiazida según se determina mediante el método de dispersión de luz de laser en un sistema de dispersión seco (Sympatec Helos/Rodos longitud focal 100 mm) es preferiblemente como sigue

- d_{10} $\leq 20 \mu\text{m}$, preferiblemente 2 a $10 \mu\text{m}$
 d_{50} 5 a $50 \mu\text{m}$ preferiblemente 10 a $30 \mu\text{m}$
 d_{90} 20 a $100 \mu\text{m}$ preferiblemente 40 a $80 \mu\text{m}$

5 Las realizaciones preferidas de la anterior composición farmacéutica son comprimidos o cápsulas. Se prefieren particularmente comprimidos de bicapa, que constan en una primera capa del comprimido que comprende telmisartano en una matriz de disgregación de comprimido que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida) y una segunda capa del comprimido distinta que comprende el
10 ingrediente activo HCTZ en una matriz de disgregación de comprimido. La matriz de disolución de comprimido puede tener propiedades neutras o básicas aunque se prefiere una matriz de comprimido básica.

De modo conveniente la composición de la presente invención comprende telmisartano en una forma sustancialmente amorfa que puede producirse mediante
15 cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la liofilización de disoluciones acuosas, el revestimiento de partículas portadoras en un lecho fluido y el depósito de disolvente sobre gránulos de azúcar u otros portadores. Sin embargo preferiblemente, el telmisartano sustancialmente amorfo se prepara por el método de secado por pulverización específico descrito en el
20 documento WO 03/059327.

Además, la composición de la presente invención preferiblemente comprende, como ingredientes inactivos hidróxido de sodio, meglumina, povidona, sorbitol, estearato de magnesio, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, almidón de maíz y almidón glicolato de sodio.

25 Una matriz de disolución de una capa del comprimido de telmisartano puede comprender un agente básico, un diluyente soluble en agua y opcionalmente otros excipientes y adyuvantes.

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

Son ejemplos específicos de diluyentes solubles en agua adecuados, los carbohidratos tales como los monosacáridos, por ejemplo glucosa, los oligosacáridos tales como sacarosa, lactosa anhidra y lactosa monohidratada y los alcoholes de

azúcares tales como sorbitol, manitol, eritritol y xilitol. El sorbitol es un diluyente prefando.

Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan por ejemplo de ligantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de la fluidez, retardantes de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes, de los que se proporcionan ejemplos específicos más adelante en relación con la composición de la segunda capa del comprimido. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de la capa del comprimido de tamblamento preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido no ácida de disolución rápida.

Esta composición de la primera capa del comprimido generalmente comprende de 3% a 50% en peso, preferiblemente de 6% a 36% en peso de ingrediente activo; de 0,25% a 20% en peso, preferiblemente de 0,40% a 15% en peso de agente básico y de 30% a 95% en peso, preferiblemente de 60% a 80% en peso de diluyente soluble en agua (carga). Otros constituyentes (opcionales) se pueden elegir por ejemplo entre uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas:

de 10% a 30% en peso, preferiblemente de 15% a 25% en peso, de ligantes, vehículos y cargas, reemplazando de esta manera al diluyente soluble en agua;

de 0,1% a 5% en peso, preferiblemente de 0,5% a 3% en peso, de lubricantes; de 0,1% a 5% en peso, preferiblemente de 0,3% a 2% en peso, de agentes de control de la fluidez;

de 1% a 10% en peso, preferiblemente de 2% a 8% en peso, de retardantes de la cristalización;

de 1% a 10% en peso, preferiblemente de 2% a 8% en peso, de solubilizantes; de 0,05% a 1,5% en peso, preferiblemente de 0,1% a 0,8% en peso, de agentes colorantes;

de 0,5% a 10% en peso, preferiblemente de 2% a 8% en peso, de agentes de control del pH;

de 0,01% a 5% en peso, preferiblemente de 0,05% a 1% en peso, de tensioactivos y emulsionantes.

Esta capa del comprimido de telmisartano puede producirse por secado por pulverización de una disolución acuosa que comprende telmisartano y un agente básico para obtener un granulado secado por pulverización mezcla de dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla mezcla de dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final y compresión de la mezcla final para formar la primera capa del comprimido

Una segunda capa del comprimido diferente que comprende HCTZ en una matriz de comprimido de disgregación rápida comprende preferiblemente una o más cargas un ligante o polímero un disgregante, un lubricante y opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes

Las cargas preferidas se seleccionan del grupo que consiste en almidón pregelatinizado celulosa microcristalina hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución celulosa manitol eritritol lactosa sacarosa bifosfato de calcio sorbitol y xilitol Se prefiere particularmente el almidón pregelatinizado la celulosa microcristalina el manitol y la lactosa monohidratada Se prefieren particularmente la lactosa anhidra la lactosa secada por pulverización y la lactosa monohidratada

Los disgregantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en sal de sodio de croscarmelosa (sal de sodio de carboximetil éter de celulosa reticulada) almidón glicolato sodico polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona) almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Se prefieren particularmente el almidón glicolato sodico y la sal de sodio de croscarmelosa

Los ligantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (povidona) copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa metilcelulosa hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Se prefieren particularmente la hidroxipropilmetilcelulosa y la copovidona.

Son lubricantes preferidos el estearilfumarato de sodio y el estearato de magnesio

Los otros excipientes y adyuvantes si se utilizan se seleccionan preferiblemente de

diluyentes y vehículos como polvo de celulosa celulosa microcristalina, derivados de la celulosa, como hidroximetilcelulosa hidroxietilcelulosa hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa fosfato de calcio dibásico almidón de maíz, almidón pregelatinizado polivinilpirrolidona (povidona) etc

lubricantes, como ácido esteárico estearato de magnesio esteanilumarato de sodio, tribehenato de glicerol etc.,

agentes de control del flujo como sílice coloidal talco etc

- retardantes de la cristalización, como povidona, etc.,

5 - solubilizantes como Pluronic, povidona etc.

- agentes colorantes incluyendo tintes y pigmentos como amarillo o rojo de óxido de hierro dióxido de titanio talco etc.

agentes de control del pH como ácido cítrico ácido tartárico ácido fumarico citrato de sodio fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio dibásico etc

10 tensioactivos y emulsionantes como Pluronic, polietilenglicoles carboximetilcelulosa de sodio, aceite de ricino polietoxilado e hidrogenado etc

- antioxidantes

y mezclas de dos o mas de estos excipientes y/o adyuvantes

Las capas pueden diferenciarse usando diferentes colores.

15 Una composición de la segunda capa del comprimido distinta que comprende HCTZ comprende en general de 1,6% a 35% en peso preferiblemente de 2% a 15% en peso de ingrediente activo de 25% a 75% en peso preferiblemente de 35% a 65% en peso, de la carga de 10% a 40% en peso, preferiblemente de 15% a 35% en peso del ligante seco; de 0.5% a 5% en peso, preferiblemente de 1% a 4% en peso del
20 ligante de granulación en humedo; y de 1% a 10% en peso preferiblemente de 2% a 8% en peso del disgregante. Los otros excipientes y adyuvantes se emplean en general en la misma cantidad que en la composición de la primera capa del comprimido.

25 Para preparar un comprimido bicapa según la presente invención la primera y segunda composición de capa del comprimido puede comprimirse de la manera habitual en una prensa de comprimidos bicapa por ejemplo una prensa rotatoria de alta velocidad en un modo de fabricación de comprimidos bicapa. Sin embargo debe tenerse cuidado de no emplear una fuerza de compresión excesiva para la primera
30 capa del comprimido. Preferiblemente la relación entre la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de la primera capa del comprimido y la fuerza de compresión aplicada durante la compresión tanto de la primera como de la segunda capa del comprimido está en el intervalo de 1/10 a 1/2. Por ejemplo la primera capa del comprimido se puede comprimir con una fuerza moderada de 4 a 8 kN mientras que la compresión principal de la primera más la segunda capa se realiza a una fuerza
35 de 10 a 20 kN.

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

Los comprimidos obtenidos liberan los ingredientes activos con rapidez y de una manera muy independiente del pH produciéndose la liberación completa en menos de 60 min y produciéndose la liberación de la fracción principal en menos de 15 min. La cinética de disolución/disgregación de un comprimido multicapa puede controlarse de diferentes maneras. Por ejemplo las capas pueden disolverse/disgregarse de modo simultáneo. Preferiblemente la capa del comprimido que comprende HCTZ se disgrega primero mientras que la capa que comprende telmisartano se disuelve posteriormente.

Según la presente invención, al menos 70% y de forma típica al menos 90% de los ingredientes activos se disuelven después de 30 min

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

Un método preferido para producir el comprimido bicapa según la presente invención comprende

- (i) proporcionar una composición de la primera capa del comprimido mediante
 - a) la preparación de una disolución acuosa de telmisartano, al menos un agente basco y opcionalmente un solubilizante y/o un retardante de la cristalización
 - b) el secado por pulverización de dicha disolución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización
 - c) la mezcla de dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla
 - d) la mezcla de dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final para la primera capa
 - e) opcionalmente añadir otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d)
- (ii) proporcionar un segundo comprimido que comprende HCTZ,
- (iii) comprimir cada una de las composiciones de primera y segunda capa del comprimido para formar una capa del comprimido; y

(v) comprimir las capas del comprimido distintas para formar un comprimido bicapa

Para proporcionar una composición de primera capa del comprimido se prepara una disolución acuosa alcalina de telmisartano disolviendo el ingrediente activo en agua purificada con la ayuda de uno o mas agentes básicos tales como hidróxido sódico y meglumina. Opcionalmente pueden añadirse un solubilizante y/o un retardante de la recristalización. El contenido de materia seca de la disolución acuosa de partida generalmente es de 10% a 40% en peso, preferiblemente de 20% a 30% en peso.

La disolución acuosa después se seca por pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas mayores por ejemplo comprendidas entre 50 y 100°C en un secador por pulverización con corrientes paralelas o contracorrientes a una presión de pulverización de por ejemplo 1 a 4 bares. En términos generales las condiciones del secado por pulverización se eligen preferiblemente de tal manera que se obtenga un granulado secado por pulverización con una humedad residual $\leq$ 5% en peso, preferiblemente $\leq$ 3.5% en peso en el ciclón de separación. Para este fin la temperatura del aire de salida del secador por pulverización preferiblemente se mantiene a un valor comprendido entre aproximadamente 80°C y 90°C mientras que los otros parámetros del proceso tales como la presión de pulverización, la velocidad de pulverización, la temperatura del aire de entrada, etc. se ajustan en consecuencia.

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

	d_{10}	$\leq 20 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 10 \mu\text{m}$
25	d_{50}	$\leq 80 \mu\text{m}$, preferiblemente de 20 a 56 μm
	d_{90}	$\leq 350 \mu\text{m}$ preferiblemente de 60 a 150 μm

Después del secado por pulverización, el ingrediente activo telmisartano así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización están en un estado sustancialmente amorfo sin que sea detectable ninguna cristalinidad. Desde un punto de vista físico el granulado secado por pulverización es una disolución solidificada o vidrio que tiene una temperatura de transición vítrea T_g de preferiblemente $> 50^\circ\text{C}$ mas preferiblemente $> 80^\circ\text{C}$.

Basado en 100 partes en peso del ingrediente activo telmisartano el granulado secado por pulverización preferiblemente contiene de 5 a 200 partes en peso de

agente básico y opcionalmente solubilizante y/o retardante de la cristalización. El diluyente soluble en agua generalmente se emplea en una cantidad de 30% a 95% en peso preferiblemente de 60% a 80% en peso con respecto al peso de la composición de la primera capa del comprimido. El lubricante generalmente se añade a la

5 premezcla en una cantidad de 0.1% a 5% en peso preferiblemente de 0.3% a 2% en peso con respecto al peso de la composición de la primera capa del comprimido. La mezcla se realiza en dos etapas, es decir en una primera etapa de mezcla el granulado seco por pulverización y el diluyente se mezclan usando por ejemplo un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador de caída libre y en una segunda etapa

10 de mezcla se mezcla el lubricante con la premezcla preferiblemente también en condiciones de alto cizallamiento. Sin embargo el método de la invención no se limita a estos procedimientos de mezcla y en general, pueden emplearse procedimientos de mezcla alternativos en las etapas c) d) y también en las etapas posteriores f) y g) tales como por ejemplo mezcla en recipiente con un tamizado intermedio.

15 Para proporcionar una composición de la segunda capa del comprimido que comprende HCTZ los componentes constituyentes pueden prepararse mediante mezcla en seco por ejemplo por medio de un mezclador de alta intensidad o un mezclador de caída libre. Como alternativa y preferiblemente la composición de la segunda capa del comprimido se prepara utilizando una técnica de granulación en

20 húmedo en la que una disolución acuosa de un ligante de granulación en húmedo se añade a una premezcla y posteriormente el granulado húmedo obtenido se seca por ejemplo en un secador de lecho fluido o una cámara de secado. La mezcla secada se tamiza y después se mezcla un lubricante por ejemplo utilizando un mezclador de tambor o un mezclador de caída libre.

25 Las composiciones de primera y segunda capa del comprimido descritas anteriormente pueden comprimirse en comprimidos bicapa con el peso deseado del comprimido con la resistencia al aplastamiento y tamaño adecuados, utilizando una prensa para comprimidos apropiada por ejemplo, una prensa rotatoria ajustada en el modo de formación de comprimidos bicapa. Opcionalmente durante la fabricación de

30 los comprimidos se puede usar un sistema apropiado de pulverización externa de lubricante y punzonas para mejorar la lubricación. Para evitar cualquier contaminación cruzada entre las capas del comprimido (lo que podría ocasionar la descomposición de la HCTZ) durante la formación del comprimido deben retirarse cuidadosamente todos los residuos de granulado por medio de una succión intensa de la mesa de los

35 troqueles dentro de la cámara de formación de comprimidos.

Además del tratamiento de la hipertensión la composición según la invención también puede utilizarse para tratar o prevenir un trastorno seleccionado del grupo que consiste en accidentes cerebrovasculares infarto de miocardio ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina alteración de la tolerancia a la glucosa prediabetes, diabetes mellitus de tipo 2 síndrome metabólico (síndrome X) obesidad hipertrigliceridemia concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva concentraciones séricas elevadas de lipoproteína (a) concentración sérica elevada de homocisteína concentración sérica elevada de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) concentración sérica elevada de fosfolipasa asociada a lipoproteínas (A2) concentración sérica reducida de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) concentración sérica reducida de colesterol HDL(2b) concentración sérica reducida de adiponectina reducción cognitiva y demencia

Para ilustrar aun mas la presente invención se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes

Ejemplos

Ejemplo 1. Velocidad sorprendente del paciente que responde utilizando 80 mg de telmisartano + 25 mg de HCTZ

Un objetivo importante para subir la valoración de la medicación antihipertensiva es aumentar el numero de pacientes que responde de forma adecuada al tratamiento. De forma sorprendente han resultado obvias unas mayores velocidades del paciente que responde cuando se analizó la base de datos clínica actual de telmisartano en particular con respecto a la comparación de las velocidades del paciente que responde tras un tratamiento con telmisartano 80 mg /HCTZ 25 mg y un tratamiento con telmisartano 80 mg /HCTZ 12,5 mg. Los pacientes que responden se definen como que presentan una DBP <90 mm Hg o una reducción de al menos 10 mm Hg. Con respecto a SBP una respuesta adecuada se define como SBP <140 o una reducción de al menos 10 mm Hg. Cuando se compara telmisartano 80 mg/HCTZ 25 mg con telmisartano 80 mg/HCTZ 12,5 mg y aplicando las definiciones mencionadas anteriormente las velocidades de respuesta diastólica (DBP) aumentan en 6,6% en pacientes en estudios controlados y en 16,4% en pacientes de estudios

de seguimiento. Las velocidades de respuesta sistólica (SBP) aumentan en 7,8% en pacientes de estudios controlados y de seguimiento.

Las tablas a continuación muestran los datos de respuesta de tensión arterial detallados para telmisartano 80 mg/HCTZ 25 mg en comparación con telmisartano 80 mg/HCTZ 12,5 mg de la base de datos del proyecto.

TABLA 1. Velocidades diastólicas de los pacientes que responden

Presión arterial diastólica			
Pacientes de estudios controlados			
Tratamiento	N	Velocidad de pacientes que no responden	Velocidad de pacientes que responden
T80/H12,5	528	35 0 %	65 0 %
T80/H25	134	28 4 %	71 6 %
Pacientes de estudios de seguimiento			
Tratamiento	N	Velocidad de pacientes que no responden	Velocidad de pacientes que responden
T80/H12 5	798	41 9 %	58 1 %
T80/H25	442	26 5 %	73 5 %

TABLA 2. Velocidad sistólica de pacientes que responden

Tensión arterial sistólica			
Pacientes de estudios controlados			
Tratamiento	N	Velocidad de pacientes que no responden	Velocidad de pacientes que responden
T80/H12,5	528	24,2 %	75,8 %
T80/H25	134	16,4 %	83,6 %
Pacientes de estudios de seguimiento			
Tratamiento	N	Velocidad de pacientes que no responden	Velocidad de pacientes que responden
T80/H12,5	799	27,3 %	72,7 %
T80/H25	442	19,5 %	80,5 %

5 Cuando se compara telmisartano 80 mg/HCTZ 25 mg con telmisartano 80 mg/HCTZ 12,5 mg y se aplican los criterios de respuesta más recientes para la tensión arterial sistólica de SBP <140 o una reducción de al menos 20 mm Hg, la velocidad del paciente que responde aumenta en 5,7% (de 61,5% a 67,2%) en pacientes de estudios controlados, y en 9,4% (de 56,2% a 65,6%) en pacientes de estudios de seguimiento

10 El análisis de las pruebas existentes a partir de bases de datos clínicas de telmisartano sugieren que la combinación de telmisartano 80 mg/HCTZ 25 mg proporciona de modo coherente mayor eficacia clínica en términos de disminución de la presión arterial y, en especial, las velocidades de los pacientes que responden. A pesar del aumento esperado en las velocidades de los pacientes que responden
15 debido a una dosis mayor de HCTZ el grado del efecto observado para la combinación de telmisartano 80 mg y HCTZ 25 mg va más allá de lo esperado

EJEMPLO 2. Composición de un comprimido bicapa con un peso total de 680 mg que comprende 80 de mg telmisartano y 25 mg de HCTZ

Capa de telmisartano

Ingrediente	mg por comprimido
Telmisartano	80,000
Hidróxido de sodio	6 720
Polvidona K25	24 000
Meglumina	24 000
Agua purificada	(400 000)
Sorbitol	337 280
Estearato de magnesio	8 000
Total capa de telmisartano	480,000

Capa de hidroclorotiazida

Ingrediente	mg por comprimido
Hidroclorotiazida	25 000
Lactosa monohidratada	99 100
Celulosa microcristalina	64 000
Almidón de maíz	6 000
Óxido ferroso	0,900
almidon glicolato de sodio	4 000
Agua purificada	(64,000)
Estearato de magnesio	1 000
Total capa de hidroclorotiazida	200,000

5

Ejemplo 3 Confirmación de la sorprendente alta velocidad del paciente que responde utilizando 80 mg de telmisartano + 25 mg de HCTZ en un ensayo clínico distinto

10

Para confirmar la sorprendente velocidad del paciente que responde con 80 de mg telmisartano + 25 mg de HCTZ encontrada tras analizar la base de datos clínica de telmisartano disponible se determina la correspondiente velocidad del paciente que responde para un ensayo clínico diseñado realmente para comparar la seguridad y eficacia de una combinación de 80 mg de telmisartano + 25 mg de hidroclorotiazida

con la combinación disponible en la actualidad, de 160 mg de valsartano + 25 mg de hidroclorotiazida en pacientes con hipertensión de estado 1 y estado 2 (estudio de confirmación). Este estudio era un ensayo de valoración forzada controlado con placebo doble placebo doble ciego aleatorizado con una duración total de hasta 12
5 semanas (ocho semanas de tratamiento activo). La población diana incluye pacientes hombres y mujeres hipertensos de al menos 18 años.

El objetivo principal de este estudio es demostrar que la combinación de MICARDIS® HCT (telmisartano 80 mg / hidroclorotiazida 25 mg) es mejor que el placebo para disminuir las DBP y SBP al menos tan eficaz como DIOVAN® HCT
10 (valsartano 160 mg / hidroclorotiazida 25 mg) para disminuir la DBP y probablemente mejor que DIOVAN® HCT para disminuir las DBP y SBP en pacientes con hipertensión de estado 1 y estado 2 según se mida a niveles valle mediante un manguito de tensión arterial con el paciente sentado.

Los puntos finales principales eran el cambio de la línea de base (visita 2) para
15 la tensión arterial diastólica (DBP) y sistólica (SBP) media medida en la clínica a niveles valle mediante un manguito con el paciente sentado al final de un periodo de tratamiento de ocho semanas (visita 6) (es decir, dos semanas de tratamiento con MICARDIS® 80 mg o DIOVAN® 160 seguido de un tratamiento de seis semanas con MICARDIS® HCT 80/25 mg o DIOVAN® HCT 160/25 mg respectivamente o con
20 placebo las ocho semanas completas).

Las medidas de la tensión arterial se realizaron a niveles valle (es decir, en las
23 26 horas después de la toma más reciente de la medicación de estudio).

Los puntos finales de eficacia secundarios en este estudio según se miden en la clínica a niveles valle mediante un manguito de tensión arterial con el paciente sentado
25 al final de un periodo de tratamiento de ocho semanas incluyen:

- 1) El porcentaje de pacientes que responden al tratamiento basado en la media de medidas a niveles valle con manguito con el paciente sentado se definen como:

DBP Control:	DBP media con el paciente sentado <90 mm Hg a niveles valle
DBP Respuesta:	DBP media con el paciente sentado <90 mm Hg a niveles valle y/o un cambio en la línea de base de ≥ 10 mm Hg
SBP Respuesta:	SBP media con el paciente sentado <140 mm Hg a niveles valle y/o un cambio en la línea de base de ≥ 10 mm Hg
BP normal:	SBP media con el paciente sentado <130 mm Hg a niveles valle y DBP media con el paciente sentado <85 mm Hg a niveles valle

Normal Alta SBP media con el paciente sentado ≥ 130 y < 140 mm Hg a niveles valle y DBP media con el paciente sentado ≥ 85 y < 90 mm Hg a niveles valle

2) El porcentaje de pacientes con HTN incontrolado definido como BP asistólica ≥ 180 mm Hg y/o BP diastólica ≥ 120 mm Hg al final del estudio

Se evaluó la seguridad mediante el informe de los acontecimiento adversos y mediante la medida de los cambios de la línea de base en exámenes físicos parámetros de laboratorio y señales vitales (SBP media DBP media) y la velocidad del pulso. En cualquier momento durante el estudio los pacientes con una SBP ≥ 180 mm Hg y/o DBP ≥ 120 mm Hg medias en la clínica se retiraron del estudio por razones de seguridad. El valor medio se calculó a partir de tres medidas de tensión arterial en la clínica sucesivas tomadas con un intervalo de dos minutos después de descansar en silencio en posición sentada durante cinco minutos

Los criterios de inclusión de pacientes fueron

- 1 Capacidad de proporcionar consentimiento informado por escrito
- 2 Edad 18 años o mayor
- 3 Capacidad para detener la terapia antihipertensiva actual sin un riesgo inaceptable para el paciente (a discreción del investigador)
- 4 DBP con manguito con el paciente sentado de ≥ 95 mm Hg en la visita 2 (línea de base)

Los criterios de exclusión de pacientes fueron

- 1 Mujeres premenopáusicas (última menstruación ≤ 1 año antes del comienzo del periodo de ensayo) que
 - a no son estériles quirúrgicamente y/o
 - b están embarazadas o dando de mamar
 - c tienen un potencial para tener hijos y NO practican un medio aceptable de control de la natalidad NO planean continuar utilizando este método durante el estudio y NO aceptan someterse a ensayos de embarazo periódico durante su participación en estudios de >tres meses de duración. Los métodos aceptables de control de la natalidad incluyen anticonceptivos orales implantables o inyectables
- 2 Hipertensión secundaria conocida o sospechada
- 3 SBP media en reposo > 180 mm Hg o DBP media en reposo > 120 mm Hg en cualquier momento durante el estudio

- 4 Disfunción hepática y/o renal según se defina mediante los siguientes parámetros de laboratorio
 - a SGPT (ALT) o SGOT (AST) >dos veces el límite superior del intervalo normal, o
 - b Creatinina sérica >3.0 mg/dl o eliminación de creatinina < 0.8 ml/seg
- 5 Estenosis de la arteria renal bilateral, estenosis de la arteria renal en un solo riñón, trasplante postrenal o con un solo riñón
- 6 Hipocalcemia o hipercalcemia clínicamente importante
- 7 Disminución de volumen no corregida
- 8 Disminución de sodio no corregida
- 10 9. Aldosteronismo primario
- 10 Intolerancia a la fructosa hereditaria
- 11 Trastornos obstructivos biliares: colestasis o insuficiencia hepática de moderada a grave
- 12 Pacientes que previamente habían experimentado síntomas característicos de angioedema durante un tratamiento con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina II
- 13 Historia de dependencia de fármacos o alcohol en los seis meses anteriores al comienzo del periodo de ensayo
- 14 Administración crónica de cualquier medicación de la cual se sabe que afecta a la tensión arterial excepto la medicación permitida por el protocolo
- 20 15 Cualquier terapia de fármacos de investigación antes de un mes del comienzo de periodo de ensayo
- 16 Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la formulación de los fármacos del estudio (telmisartano valsartano o hidroclorotiazida)
- 25 17 Contraindicaciones a un periodo de ensayo con placebo (por ejemplo accidentes cerebrovasculares en los últimos seis meses, infarto de miocardio cirugía cardíaca PTCA o angina en los últimos tres meses antes del comienzo del periodo de ensayo).
- 18 Cualquier otro trastorno clínico que en opinión del investigador principal no permite la terminación segura del protocolo y la administración segura de telmisartano valsartano o hidroclorotiazida
- 30 19 Trabajadores de turno de noche
- 20 Taquicardia ventricular fibrilación auricular flutter auricular clínicamente importantes u otras arritmias clínicamente importantes según lo determine el investigador
- 35

- 21 NYHA funcional de clase CHF III-IV
- 22. Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica, estenosis hemodinámicamente importante de la válvula mitral o aórtica.
- 23 Pacientes cuya diabetes es inestable e incontrolada durante al menos los últimos tres meses como se define mediante un HbA1C $\geq 10\%$.
- 24 Uso concomitante de litio o resinas de colestamina o colestipol (interacciones potenciales del fármaco con la hidroclorotiazida)
- 25 Historial de no cumplimiento con medicación recetada o procedimientos de protocolos

El análisis de los datos de este estudio revela que la velocidad del paciente que responde con 80 mg de telmisartano + 25 mg de HCTZ (T80/H25) es aún mayor que después del análisis de la base de datos clínica del telmisartano. Además esta velocidad del paciente que responde es mayor que la velocidad del paciente que responde con 160 mg de valsartano + 25 mg de HCTZ (Val160/H25) aunque la diferencia no puede interpretarse como estadísticamente significativa.

Los valores detallados de la velocidad del paciente que responde con 80 mg de telmisartano + 25 mg de HCTZ (T80/H25) y 160 mg de valsartano + 25 mg de HCTZ (Val160/H25) son

	T80/H25 (estudio de confirmación)	T80/H25 (estudios controlados del ejemplo 1)	T80/H25 (estudios de seguimiento del ejemplo 1)	Val160/H25 (estudio de confirmación)
DBP Respuesta	82,4 %	71,6 %	73,5 %	78,7 %
SBP Respuesta	87,6 %	83,6 %	80,5 %	84,8 %
Nuevos criterios de respuesta EMEA de SBP	75,2 % *	67,2 %	65,6 %	68,7 % **

* Valor global de las velocidades de los pacientes que responden para pacientes no negros (78,6 %) y negros (70,6 %)
** Valor global de las velocidades de los pacientes que responden para pacientes no negros (71,6 %) y negros (59,5 %)

REIVINDICACIONES

- 1 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión que comprende como ingredientes activos, aproximadamente 80 mg del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano y aproximadamente 25 mg del diurético hidrociorotazida
2. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión que comprende como ingredientes activos aproximadamente 160 mg del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano y aproximadamente 50 mg del diurético hidrociorotazida que puede dividirse en mitades
3. La composición de la reivindicación 1 ó 2 en la que la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula
- 4 La composición de la reivindicación 3 en la que la composición farmacéutica contiene el componente telmisartano en una matriz de disolución de comprimido que tiene características de liberación inmediata
- 5 La composición de la reivindicación 3 en la que el diurético hidrociorotazida forma una capa distinta en una matriz de disgregación farmacéutica
- 6 La composición de la reivindicación 3, en la que el telmisartano o su sal está en forma sustancialmente amorfa
- 7 La composición de la reivindicación 3 que comprende como ingredientes inactivos, hidróxido de sodio meglumina, povidona, sorbitol, estearato de magnesio lactosa monohidratada celulosa microcristalina almidón de maíz y almidón glicolato de sodio
- 8 La composición de la reivindicación 4 en la que la matriz de disolución de comprimido comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes
- 9 La composición de la reivindicación 8 en la que el agente básico se selecciona de hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y meglumina
- 10 La composición de la reivindicación 8 en la que el diluyente soluble en agua se selecciona de monosacáridos como glucosa oligosacáridos como sacarosa y lactosa y alcoholes de azúcares como sorbitol manitol, eritritol y xilitol
- 11 La composición de la reivindicación 8 en la que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan de ligantes vehículos cargas lubricantes, agentes de control de la fluidez, retardantes de la cristalización solubilizantes, agentes colorantes agentes de control del pH tensioactivos y emulsionantes.

12 La composición de la reivindicación 8, en la que la matriz de comprimido se produce por secado por pulverización de una solución acuosa que comprende telmisartano y un agente básico para obtener un granulado secado por pulverización mezcla de dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla mezcla de dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final y compresión de la mezcla final para formar la primera capa del comprimido

13 La composición de la reivindicación 5, en la que la matriz de disgregación de comprimido comprende una carga un ligante un disgregante y, opcionalmente otros excipientes y adyuvantes

14 La composición de la reivindicación 13 en la que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan de vehículos diluyentes lubricantes agentes de control de la fluidez, solubilizantes antioxidantes, agentes colorantes, agentes de control del pH tensioactivos y emulsionantes

15 La composición de la reivindicación 1 en la que la composición farmacéutica está envasada en un material de envase impermeable a la humedad como blísteres de aluminio o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.

16. Un método para tratar la hipertensión en un paciente que comprende administrar una composición farmacéutica que combina 25 mg del diurético hidrocloronazida con 80 mg del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano.

17 El método de la reivindicación 16 en el que la tensión arterial del paciente no puede controlarse de modo adecuado mediante una terapia con un antagonista del receptor de angiotensina II o mediante una combinación de dicho antagonista del receptor de angiotensina II y una dosis menor de HCTZ.

18 El método de la reivindicación 17 en el que el paciente tiene una baja actividad plasmática de renina o concentración plasmática de renina

19 El método de la reivindicación 18 que además trata o previene un trastorno seleccionado del grupo que consiste en accidentes cerebrovasculares infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, prediabetes, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad hipertriglicéidemia concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva concentraciones séricas elevadas de lipoproteína (a) concentración sérica elevada de homocisteína, concentración sérica elevada de colesterol asociado a lipoproteínas de

baja densidad (LDL) concentración sérica elevada de fosfolipasa asociada a lipoproteínas (A2) concentración sérica reducida de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) concentración sérica reducida de colesterol HDL(2b) concentración sérica reducida de adiponectina reducción cognitiva y demencia

- 5
- 20 Un método para la fabricación de una forma de dosificación unitaria farmacéutica que comprende el antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano y el diurético hidroclorotiazida para tratar la hipertensión en un paciente cuya tensión arterial no puede controlarse de modo adecuado mediante una terapia
- 10 con un antagonista del receptor de angiotensina II, o mediante la combinación de dicho antagonista del receptor de angiotensina II y una dosis baja del diurético HCTZ, en la que la proporción en peso de telmisartano e hidroclorotiazida permite tratar al paciente con una dosis diaria de aproximadamente 80 mg de telmisartano y aproximadamente 25 mg de hidroclorotiazida
- 15 21 El método de la reivindicación 20 en el que la forma de dosificación comprende aproximadamente 80 mg de telmisartano y aproximadamente 25 mg de hidroclorotiazida
- 22 El método de la reivindicación 20 en el que la forma de dosificación comprende aproximadamente 40 mg de telmisartano y aproximadamente 12.5 mg de
- 20 hidroclorotiazida
- 23 El método de la reivindicación 20, en el que la forma de dosificación comprende aproximadamente 160 mg de telmisartano y aproximadamente 50 mg de hidroclorotiazida y puede dividirse en mitades.
- 24 Uso de telmisartano y HCTZ para la fabricación de la composición
- 25 farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2

RESUMEN**TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE TELMISARTANO E
HIDROCLOROTIAZIDA**

5

Una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 80 mg de telmisartano y aproximadamente 25 mg de hidroclorotiazida o aproximadamente 160 mg de telmisartano y aproximadamente 50 mg de hidroclorotiazida, para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con una reducción de la tensión arterial insuficiente tras un tratamiento con un antagonista del receptor de angiotensina II, o una composición farmacéutica de un antagonista del receptor de angiotensina II y una dosis baja de hidroclorotiazida.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/013224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4184 A61K31/5415 A61P9/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Information 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 relevant practical search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim No.
X	WO 03/059327 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG FRIEDL THOMAS, SCHEPKY, GO) 24 July 2003 (2003-07-24) page 5 line 5 - page 7, line 9, page 9 line 1-23 -/-	1-24

☒ Father documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family member

Special categories of cited documents

- A document claiming 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 doubt on priority claims 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 accord with the application but cited to understand the principle underlying the invention

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2006

Date of mailing of the international search report

28/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 5613, D-6800 Mannheim 3
NL - 2200 HV The Hague
Tel: (+31-70) 340-0040, Tel. 31 25 490 41
Fax: (+31-70) 340-0015

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/013224

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to claim No
X	ANONYMOUS "Micardis HCT (telmisartan and hydrochlorothiazide) Tablets 40mg/12.5 mg 80 mg/12.5 mg and 80 mg/25 mg" BOEHRINGER INGELHEIM, 'Online' 19 April 2004 (2004-04-19), XP002365096 Retrieved from the Internet URL http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/apr_PI/MicardisHCT_PI.pdf 'retrieved on 2006-01-30' paragraphs entitled Description "Clinical Trials", Indications and Usage "Dosage and Administration" Dose Titration by Clinical Effect"	1-24
A	WO 94/05264 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 17 March 1994 (1994-03-17) claims	2
X	FREYTAG FRANK ET AL "Long-term exposure to telmisartan as monotherapy or combination therapy Efficacy and safety" BLOOD PRESSURE vol 11, no 3 2002, pages 173-181, XP009060475 ISSN 0803-7051 page 177, right hand column, last full paragraph	1-24
X	NEUTEL JOEL M ET AL "Long-term efficacy and tolerability of telmisartan as monotherapy and in combination with other antihypertensive medications " BLOOD PRESSURE 2002 vol 11 no 5 2002 pages 302-309, XP009060476 ISSN 0803-7051 table III on page 306	1-24
A	RAM C VENTIKAS "Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies " JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION (GREENWICH, CONN) OCT 2004, vol 6 no 10, October 2004 (2004-10) pages 569-577, XP009060495 ISSN 1524-6175 paragraph bridging pages 571-572	1-24
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
P07/EP2005/013224

Of (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	WHITE WILLIAM B ET AL "Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure impact on the early morning period" AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, vol 17 no 4, April 2004 (2004-04), pages 347-353 XP002365097 ISSN 0895-7061 page 352-353 paragraph entitled "Discussion"	1-24
P,A	WHITE W ET AL "Telmisartan plus hydrochlorothiazide (80/25 mg) has a greater antihypertensive effect than valsartan plus hydrochlorothiazide (160/25 mg) in patients with stage 1 and 2 hypertension AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, ELSEVIER vol 18, no 5 May 2005 (2005-05), page A97 XP004895902 ISSN 0895-7061 abstract	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/013224

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☒ Claims Nos. -
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely:
Rule 39 1(iv) PCT Although claims 16-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos. -
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
- 3 ☐ Claims Nos. -
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As no searchable claims could be searched without effect justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. -
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims it is covered by claim Nos. -

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 03059327	A	24-07-2003	AU 2002242676 A1
			BR 0215514 A
			CA 2472392 A1
			CZ 20040939 A3
			EP 1467712 A1
			JP 2005514439 T
			SK 2902004 A3
			US 2005089575 A1
NO 9405264	A	17-03-1994	AT 144417 T
			AU 4950093 A
			DE 4229085 A1
			DK 658104 T3
			EP 0658104 A1
			ES 2095070 T3
			GR 3022182 T3
			JP 8500599 T
			SE 66741 A1
			US 5562920 A

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud 22) Fecha de solicitud (30) Prioridad (31) Prioridad 80/837,062 (32) Fecha 17/12/2004 (33) País US		(51) Int Cl A61K 31/4184 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) HELMUT E. SHUMACHER Y OTROS (74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(35) Fecha de entrada en fase nacional: 17/07/2007 (36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 09/12/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/013224		(57) Publicación internacional Fecha: 22/08/2006 N° publicación WO 2006/063737 A1	
(54) Título: TERAPIA DE COMBINACION QUE COMPRENDE TELMISARTANO E HIDROCLOROTIAZIDA.			

Reivindicación(es):

1 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión que comprenda, como ingredientes activos aproximadamente 80 mg del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano y aproximadamente 25 mg del diurético hidroclorotiazida

2 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión que comprende como ingredientes activos aproximadamente 160 mg del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartano y aproximadamente 50 mg del diurético hidroclorotiazida, que puede dividirse en mitades

3. La composición de la reivindicación 1 ó 2 en la que la composición farmacéutica es un comprimido o una cápsula.

4 La composición de la reivindicación 3, en la que la composición farmacéutica contiene el componente telmisartano en una matriz de disolución de comprimido que tiene características de liberación inmediata

5 La composición de la reivindicación 3, en la que el diurético hidroclorotiazida forma una capa distinta en una matriz de disgregación farmacéutica

6 La composición de la reivindicación 3 en la que el telmisartano o su sal está en forma sustancialmente amorfa

La composición de la reivindicación 3 que comprende como ingredientes inactivos hidróxido de sodio meglumina, povidona sorbitol, estearato de magnesio, lactosa monohidratada celulosa microcristalina, almidón de maíz y almidón glicolato de sodio.

7 La composición de la reivindicación 4, en la que la matriz de disolución de comprimido comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y opcionalmente otros excipientes y adyuvantes

8. La composición de la reivindicación 8 en la que el agente básico se selecciona de hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y meglumina

9 La composición de la reivindicación 8, en la que el diluyente soluble en agua se selecciona de monosacáridos como glucosa; oligosacáridos como sacarosa y lactosa y alcoholes de azúcares como sorbitol manitol eritritol y xilitol

65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 44,922
FECHA JUNIO 4 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-059215 00000-0000

- Fecha 2007-06-12 7:00:01 Dep 2020 NUCLEACION
- Tab 11 PATENTE YI Cve 378 CAS NACONAL
- Act 411 PRESENTACION Folio 63

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Gr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53890399	04/06/2007	54,599,000 00

CONCEPTO

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	482,000 00
		TOTAL 1	482 000 00

SON CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

COLO 09255 841 077 2

ADMINISTRACIÓN DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-059215-00000-0000

Fecha 20/07/07 12:17:00 Di 2025 NUESTRAS
 Ita 11 PATENTE Y L Ene 78 ASERACUAT
 Act 4 1 PRESENTACION -Lec 85



IA y Comercio
 INTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ♦ Descripción de la invención [✓]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Quinto M. N. V. C.
 Firma Responsable

Fecha Junio 12/07

Carrera 13 No 27 00 Piso 5 7 y 10
 Conmutador 3 82 08 40
 Fax 350 52 20
 E-mail info@asercu.gov.co
www.asercu.gov.co
 Bogotá, D. C., Colombia

67

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL CYEH

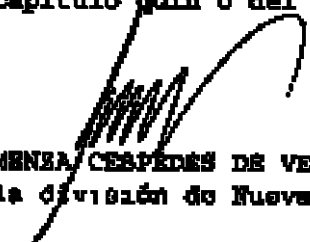
REFERENCIA	Radicación No	7 59215
	Solicitud Internacional	PCI/EP2005/013224
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuaciones	430
	Oficio No	8912

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

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

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

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


ALIX CAMARENA CEPEDÉZ DE VENGEH
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 JUL 2007
ndpall