



No. 14-118785- -00000-0000

Fecha: 2014-06-03 14:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: NUEVA COMBINACION

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DOMICILIO: BASEL, SUIZA

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO adicación  No. 14-118785- -00000-0000 Fecha: 2014-06-03 14:50:25 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 5
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/076100 Fecha 19 de Diciembre de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2013/092673 A2 Fecha 27 de Junio de 2013			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
NUEVA COMBINACIÓN			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)A61K 9/20		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
NOVARTIS AG			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Basel CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Suiza LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Suiza			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.GRMAS,		Jernej	Eslovaca
2.JERALA-STRUKELJ,		Zdenka	Eslovaca
3.REVEN,		Sebastjan	Eslovaca
DIRECCIÓN DE CORREOELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1.Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57,		1526 Ljubljana,	Eslovenia
2.Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57,		1526 Ljubljana,	Eslovenia
3.Lek Pharmaceuticals d.d. Verovskova 57,		1526 Ljubljana,	Eslovenia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53 Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co	
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1.Europa		EP	11195015.0
2.Europa		EP	12185714.8
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/12/21
			2012/09/24

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº14-046929// 14-0	Fecha 0505/2014 03/06/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463CS			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 18		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. Y Sustitución	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 12		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaraciones 4.17	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046929

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

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

, Mayo 5 de 2014 - 16:33:30

2

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>14</u> / <u>6</u> / <u>3</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-118785	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones:

El CD Anexo contiene un total de 1 Archivo,
 1 en formato pdf, el cual fue procesado.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0057730

Bogotá D.C., Junio 03 de 2014 - 14:43:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	16928	12/02/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16929	12/02/2014		31.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	62.000.00
			<u>\$62.000.00</u>
			=====

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

Responsable: _____

**

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-118785- -00000-0000**Fecha: 2014-06-03 14:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

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

, Junio 3 de 2014 - 14:43:10



No. 14-118785-00000-0000

Fecha: 2014-06-03 14:50:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO L

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

5

NUEVA COMBINACIÓN

La presente invención se refiere a una nueva combinación de benazeprilo con pimobendan, y los usos y procedimientos para la fabricación de tal combinación.

5 El benazeprilo, ácido ((3S)-3-((2S)-1-etoxycarbonil-3-fenilpropilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-il)acético, es rápidamente absorbido del tubo gastrointestinal y se hidroliza a benazeprilato, un inhibidor altamente específico y potente de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Está indicado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca en perros. Está comercialmente disponible como comprimidos recubiertos de película Fortekor® o comprimidos aromatizados.

10 El pimobendan, (4,5-dihidro-6-(2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il)-5-metil-3(2H))-piridazinona, un derivado de la benzimidazol-piridazinona, es una sustancia inotrópica no simpatomimética de no glucósido con potentes propiedades vasodilatadoras. Se indica para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva canina que se origina a partir de insuficiencia valvular (regurgitación mitral y/o tricuspídea) o cardiomiopatía dilatada. Está comercialmente disponible como comprimidos masticables o cápsulas bajo el nombre de marca Vetmedin®.

Es bien reconocido por los veterinarios y propietarios de mascotas que la administración por vía oral de medicaciones a mascotas pueden ser muy problemática.

20 El proporcionar medios para simplificar la administración de medicinas a pacientes mascota puede garantizar que los tratamientos se administren de forma fidedigna, que la experiencia para el propietario y la mascota sea positiva y, por consiguiente, la calidad de vida de las mascotas sea óptima.

La combinación de dos terapias recomendadas esenciales en una única forma de dosificación para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros proporcionaría tremendas ventajas, ya que permitiría una administración más conveniente y reduciendo el número de comprimidos aumentaría el cumplimiento con la pauta terapéutica múltiple propuesta por cardiólogos veterinarios.

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar una combinación de dosis fija que combine benazeprilo, por ejemplo, en su forma de clorhidrato, y pimobendan. Un fármaco de combinación de dosis fija sería conveniente de usar, mejoraría el cumplimiento veterinario y del propietario de la mascota y los resultados del tratamiento.

35 Cuando se combinan dos principios activos en una única forma de dosificación existe la posibilidad de interacciones entre los dos principios activos, además de entre

los principios activos e inactivos. Además, los dos activos pueden tener diferentes características de degradación que pueden conducir a cuestiones de estabilidad química de la forma de dosificación final. Además, los perfiles de liberación de los dos activos pueden ser diferentes, que a su vez tendrán impacto en la eficacia y seguridad farmacológica de los fármacos. La combinación de dos principios activos diferentes en una forma de dosificación fija es un reto técnico y tienen que vencerse varios obstáculos antes de obtener una combinación de dosis fija de fármacos que combine eficacia farmacológica y estabilidad del fármaco adecuada y pueda producirse por un procedimiento de fabricación fidedigno y robusto.

Ambos principios activos usados según la presente invención son difíciles para formular fármacos. Pimobendan es un fármaco poco soluble en agua y cuando se administra muestra alta variabilidad intra- e inter-individual. El clorhidrato de benazeprilo tiene un sabor fuertemente amargo, es susceptible a hidrólisis e incompatible con componentes que tienen un grupo amino.

Después de amplias pruebas, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente una combinación de dosis fija que integra ventajosamente todas las características anteriores produciendo un tratamiento práctico y conveniente. La combinación demuestra perfil de estabilidad y liberación óptimo de ambos principios activos y es un producto de procedimiento de fabricación fidedigno y robusto. Además, la combinación de dosis fija de la invención es sorprendentemente pequeña en tamaño y muestra excelente palatabilidad, asegurando así la facilidad de administración.

En un primer aspecto la presente invención proporciona una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, en una relación de 2 : 1, por ejemplo, clorhidrato de benazeprilo en una cantidad de 1 a 20 mg, por ejemplo, 2,5, 5 ó 10 mg, y pimobendan en una cantidad de 1 a 10 mg, por ejemplo, 1,25, 2,5 ó 5 mg, combinación de dosis fija que está en forma de un comprimido, por ejemplo, un comprimido de dos capas. Preferentemente el comprimido, por ejemplo, comprimido de dos capas, comprende 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de clorhidrato de benazeprilo, o 5 mg de pimobendan y 10 mg de clorhidrato de benazeprilo.

En otro aspecto la presente invención proporciona el uso de una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, en forma de un comprimido, por ejemplo, comprimido de dos capas, para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva en el estadio 2 y 3 de ISACHC (clase II, III y IV modificada de la Asociación del Corazón de Nueva York, clase C y D de ACVIM) debido a insuficiencia

de la válvula auriculoventricular o cardiomiopatía dilatada en perros.

En todavía otro aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan en forma de un comprimido de dos capas, en el que (a) se
5 obtiene una formulación de pimobendan, por ejemplo, en forma de un gránulo, (b) se obtiene una formulación de clorhidrato de benazeprilo, por ejemplo, en forma de una pella, por ejemplo, que comprende otros excipientes farmacéuticos, y (c) la formulación de pimobendan y clorhidrato de benazeprilo se comprimen juntas para formar un comprimido de dos capas.

10 Estas y otras características, ventajas y objetivos de la presente invención se entenderán y apreciarán adicionalmente por aquellos expertos en la materia por referencias a la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones.

Como se usa en el presente documento, el término “fármaco” significa cualquier compuesto, sustancia, fármaco, medicamento o principio activo que tiene un efecto
15 terapéutico o farmacológico, y que es adecuado para administración a un mamífero, por ejemplo, un animal de compañía, por ejemplo, un perro. Tales fármacos deben administrarse en una “cantidad terapéuticamente eficaz”.

Como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad o concentración que es eficaz en reducir, eliminar,
20 tratar, prevenir o controlar los síntomas de una enfermedad o afección que afecta a un mamífero. El término “controlar” pretende referirse a todos los procedimientos en los que pueda haber una ralentización, interrupción, detención o parada de la progresión de las enfermedades y afecciones que afectan al mamífero. Sin embargo, “controlar” no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y
25 afección, y pretende incluir tratamiento profiláctico.

La cantidad terapéuticamente eficaz apropiada es conocida para un experto habitual en la materia, ya que la cantidad varía con el animal de compañía tratado y la indicación que está siendo tratada.

Como se usa en el presente documento, el término “excipiente” significa un
30 componente farmacéuticamente aceptable que se usa comúnmente en la tecnología farmacéutica para preparar formulaciones de dosificación orales granuladas y/o sólidas, por ejemplo, pellas o comprimidos. Ejemplos de categorías de excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, cargas y diluyentes. Un experto habitual en la materia puede seleccionar uno o más de los
35 excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades particulares

deseadas de la forma de dosificación oral granulada y/o sólida, por ejemplo, pella o comprimido. La cantidad de cada excipiente usada puede variar dentro de intervalos convencionales en la materia. Las siguientes referencias que se incorporan todas por este documento por referencia desvelan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación orales. Véase The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª edición, Rowe y col., Eds., American Pharmaceuticals Association (2011); y Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

El principio activo benazeprilo se suministra generalmente en su forma de clorhidrato.

Excipientes adecuados para formular la capa de benazeprilo de la formulación de dosis fija de la invención incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en la patente europea EP 1 490 037 que se incorpora por este documento por referencia.

Las pellas de benazeprilo pueden prepararse según un procedimiento descrito en la patente europea EP 1 490 037 que se incorpora por este documento por referencia.

El procedimiento para la producción de pellas de benazeprilo puede realizarse del siguiente modo:

(a) partículas de sabor neutro, fisiológicamente aceptables, sólidas, de grano fino con un diámetro promedio inferior a 0,8 mm, por ejemplo, de 0,05 a 0,8 mm, o 0,09 a 0,8 mm, preferentemente 0,15 a 0,4 mm, se recubren con benazeprilo,

(b) las partículas recubiertas con benazeprilo obtenidas en a) se recubren adicionalmente con una capa enmascaradora protectora que consiste en una matriz de polímero fisiológicamente aceptable.

Materiales de vehículo fisiológicamente aceptables adecuados para producir las partículas incluyen, pero no se limitan a, celulosa, almidón, sacarosa, lactosa u otros tipos de azúcar diferente. Preferentemente, se usan partículas hechas de celulosa microcristalina, por ejemplo, como están comercialmente disponibles bajo el nombre Celphere CP203®, por ejemplo, de la empresa ASAHI, Japón.

Con el fin de recubrir las partículas, el benazeprilo se disuelve convenientemente en un disolvente fisiológicamente aceptable adecuado, o mezcla de disolventes, por ejemplo, un alcohol volátil, o mezcla de alcohol-agua, por ejemplo, etanol : agua (1:1), y se aplica a las partículas por un procedimiento de pulverización. Disolventes adecuados son conocidos para aquellos expertos en la materia, se prefieren disolventes fácilmente volátiles. Después del procedimiento de pulverización, el disolvente o mezcla de disolventes se elimina, preferentemente bajo condiciones cuidadosas, por

ejemplo, a vacío. Después del procedimiento de secado, las pellas pueden tamizarse adicionalmente.

Las partículas recubiertas con benazeprilo se recubren preferentemente adicionalmente con un protector, por ejemplo, capa enmascaradora, que consiste en una
5 matriz de polímero fisiológicamente aceptable.

Polímeros que son adecuados para el enmascaramiento son conocidos para aquellos expertos en la materia. Clases adecuadas de polímero incluyen, pero no se limitan a, Shellac, un polímero basado en celulosa, ácido acrílico o ácido metacrílico, anhídrido de ácido maleico, polivinilpirrolidona o poli(alcohol vinílico). También
10 pueden considerarse otros polímeros, por ejemplo, polímeros basados en celulosa, por ejemplo, producidos a partir de acetato-ftalato de celulosa o acetato-éter N,N-di-n-butilhidroxipropílico de celulosa. Los materiales de partida para polímeros basados en un ácido acrílico o ácido metacrílico pueden ser copolímero de metacrilato / ácido metacrílico, copolímero de 2-metil-5-vinil-piridina / metacrilato / ácido metacrílico,
15 copolímero de metacrilato de metilo / ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de metilo / ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de metilo / anhídrido de ácido maleico o copolímero de metacrilato de metilo / anhídrido de ácido maleico.

Los polímeros basados en un ácido acrílico o ácido metacrílico se usan preferentemente según la presente invención, por ejemplo, productos de polimerización
20 de ácido acrílico y ésteres de ácido acrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, por ejemplo, como están comercialmente disponibles bajo los nombres Eudragit® E, L o S de la empresa Röhm, Darmstadt, Alemania. Eudragit® E es un polímero catiónico de metacrilato de dimetilaminoetilo y un éster de ácido metacrílico neutro. Eudragit® L y S son copolímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico
25 de ácido metacrílico. Eudragit® E 100 es un polímero catiónico dependiente del pH que se disuelve en los jugos gástricos a un valor de pH ácido de hasta pH 5,0. Por encima de pH 5,0 puede hincharse. Se conoce en forma de polvo y está comercialmente disponible como Eudragit® EPO. Eudragit® EPO tiene la ventaja de que el procedimiento puede llevarse a cabo en un medio acuoso y sin disolventes orgánicos.

El enmascaramiento se efectúa disolviendo Shellac o el polímero en un disolvente orgánico, opcionalmente añadiendo agua, pulverizando la disolución sobre
30 las partículas que ya están recubiertas por benazeprilo. El disolvente o mezcla de disolventes se elimina posteriormente bajo condiciones cuidadosas, por ejemplo, a vacío.

35 Disolventes orgánicos adecuados para la disolución del polímero son, por

ejemplo, disolventes que son relativamente fácilmente volátiles, por ejemplo, uno o más de los siguientes: metanol, etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, fenol, acetona, ácido acético, anhídrido de ácido acético, nitrometano, etilendiamina, ácido acético-Cellosolve, por ejemplo, una mezcla de acetona - etanol, por ejemplo, en una relación de 1:1. Se obtienen resultados muy buenos añadiendo agua, por ejemplo, aproximadamente 1 a 5 partes en volumen de agua a 10 a 50 partes en volumen de disolvente orgánico. Se prefieren mezclas de agua - acetona, por ejemplo, en una relación de 1:30.

Ventajosamente pueden usarse suspensiones o disoluciones acuosas, por ejemplo, el recubrimiento puede llevarse a cabo con Eudragit® EPO a partir de una suspensión acuosa. Según este procedimiento se combinan óptimamente aspectos de seguridad, protección medioambiental y ventajas económicas.

Ventajosamente, el tamaño de las partículas del vehículo está en el intervalo de menos de 0,8 mm, por ejemplo, de 0,05 a 0,8 mm, o 0,09 a 0,8 mm, preferentemente 0,15 a 0,4 mm de diámetro.

Tales partículas doblemente recubiertas, por ejemplo, primero recubiertas con benazeprilo y luego con la matriz de polímero, pueden procesarse adicionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, por ejemplo, cargas, disgregantes, deslizantes y/o lubricantes, para obtener una mezcla, por ejemplo, mezcla seca, para formar una capa del comprimido final, por ejemplo, comprimido de dos capas, de la invención.

La cantidad de pellas de benazeprilo en la capa de benazeprilo está convenientemente entre el 5 y el 75 %, por ejemplo, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, o más, en peso de la capa.

Según un aspecto de la invención, el tamaño de partícula de todos los excipientes puede ajustarse al de las pellas de benazeprilo, por ejemplo, conteniendo 5 % de benazeprilo, por ejemplo, a un tamaño de 200 μm a 400 μm , por ejemplo, entre 200 μm y 350 μm , para evitar la segregación durante la compresión.

Excipientes adecuados para formular la capa de pimobendan de la combinación de dosis fija de la invención incluyen, pero no se limitan a, los desvelados en la solicitud de patente publicada WO 2010/055119 que se incorpora por este documento por referencia.

La capa de pimobendan puede prepararse según un procedimiento descrito en el presente documento más adelante usando excipientes adecuados conocidos para aquellos expertos en la materia y ejemplificados más adelante.

Según un aspecto de la invención, la capa de pimobendan puede obtenerse por un procedimiento de granulación por pulverización. Por ejemplo, el pimobendan puede introducirse al gránulo parcialmente a partir de una disolución acuosa/etanólica y parcialmente a partir de una suspensión acuosa. Pueden añadirse cantidades apropiadas de aglutinantes, cargas y lubricantes, por ejemplo, hipromelosa, lactosa, almidón y/o estearato de magnesio para garantizar la compresibilidad. Pueden añadirse cantidades apropiadas de un ácido, por ejemplo, ácido orgánico, por ejemplo, ácido succínico, aglutinantes y disgregantes, por ejemplo, Kollidon VA64 y/o croscarmelosa sódica para garantizar la disgregación de comprimidos y la disolución de pimobendan a partir de las combinaciones de dosis fija, por ejemplo, en forma de comprimidos, por ejemplo, comprimidos de dos capas, de la invención.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden añadirse a la formulación de benazeprilo y/o de pimobendan que forman parte de la combinación de dosis fija de la invención.

Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y derivados de los mismos, por ejemplo, hipromelosa, por ejemplo, Pharmacoat 603; celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), copovidona, por ejemplo, Kollidon VA64; hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxilpropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; almidón de maíz; almidón pregelatinizado; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 50 %, por ejemplo, el 10-40 % en peso de la composición.

Ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; almidón de maíz; almidón pregelatinizado; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona o crospovidona reticuladas; POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa sódica o croscarmelosa sódica reticuladas, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa cálcica reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la composición.

Ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar glas; azúcar compresible; dextratos; dextrina; dextrosa; lactosa; lactosa monohidratada; manitol; celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH101 o PH102; celulosa en polvo;

sorbitol; sacarosa y talco. La carga y/o diluyente, por ejemplo, pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 80 % en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 15 %, 25 %, 35 % o 45 % a aproximadamente el 60 % en peso de la composición.

5 Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, por ejemplo, Aerosil 200; trisilicato de magnesio; almidones; talco; fosfato de calcio tribásico; estearato de magnesio; estearilfumarato de sodio; estearato de aluminio; estearato de calcio; carbonato de magnesio; óxido de magnesio; polietilenglicol; 10 celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso de la composición; el deslizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso.

15 En ciertas realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, la composición puede comprender excipientes adicionales comúnmente encontrados en composiciones farmacéuticas, ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, agentes antimicrobianos, colorantes, inhibidores enzimáticos, estabilizadores, conservantes, aromas, edulcorantes y otros componentes.

20 Estos excipientes adicionales pueden comprender de aproximadamente el 0,05-11 % en peso de la composición farmacéutica total, por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2 % en peso de la composición total. Los antioxidantes, agentes antimicrobianos, colorantes, inhibidores enzimáticos, estabilizadores o conservantes normalmente proporcionan hasta aproximadamente el 0,05-1 % en peso de la composición farmacéutica total. Los edulcorantes o aromatizantes normalmente 25 proporcionan hasta aproximadamente el 2,5 % o el 5 % en peso de la composición farmacéutica total.

Según la invención se usan cantidades terapéuticamente eficaces de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, 1 a 20 mg, por ejemplo, 2,5, 5 ó 10 mg de benazeprilo por combinación de dosis fija, y 1 a 10 mg, por ejemplo, 1,25, 2,5 ó 5 mg de pimobendan, 30 por ejemplo, en forma de un comprimido, por ejemplo, comprimido de dos capas.

En un aspecto de la invención, la combinación de dosis fija, por ejemplo, en forma de un comprimido, por ejemplo, comprimido de dos capas, se administra a un perro en necesidad de tal tratamiento en una cantidad de 0,25 a 0,5 mg de benazeprilo/kg y 0,125 a 0,25 mg de pimobendan por kg, por ejemplo, dos veces al día, 35 por ejemplo, 12 horas separadas, por ejemplo, por la mañana y por la noche.

Las combinaciones de dosis fija de la invención son útiles para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en perros, por ejemplo, de insuficiencia cardíaca congestiva en el estadio 2 y 3 de ISACHC (clase II, III y IV modificada de la Asociación del Corazón de Nueva York, clase C y D de ACVIM) debido a insuficiencia de la válvula auriculoventricular o cardiomiopatía dilatada en perros.

Las combinaciones de dosis fija de la invención muestran sorprendentemente buenas características de liberación de benazeprilo y pimobendan, por ejemplo, con eficacia y seguridad comparable a los principios activos benazeprilo y pimobendan administrados solos como productos individuales, por ejemplo, como están comercialmente disponibles bajo los nombres Fortekor® y Vetmedin®.

Otro objetivo de la invención se refiere a procedimientos para producir los comprimidos de dos capas descritos anteriormente en este documento.

Las capas de comprimido que comprenden pimobendan pueden prepararse disolviendo y/o suspendiendo pimobendan en un líquido de granulación, por ejemplo, etanol o mezcla de etanol/agua, junto con cantidades apropiadas de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido orgánico, por ejemplo, ácido succínico, un tensioactivo, por ejemplo, tensioactivo no iónico, por ejemplo, polisorbato 80, y/o un aglutinante, por ejemplo, Kollidon VA64. El líquido de granulación puede pulverizarse sobre una mezcla seca que comprende disgregantes, cargas y otros excipientes convenientemente usados por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, almidón, lactosa y/o colorante, por ejemplo, colorante de óxido de hierro, por ejemplo, marrón de óxido de hierro. Los gránulos pueden tamizarse después de secarse y puede añadirse una mezcla seca de aglutinantes, por ejemplo, sílice coloidal, aromas, por ejemplo, aromas de carne, pescado, queso o vegetarianos naturales o sintéticos, y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio.

Las pellas de benazeprilo pueden obtenerse convenientemente por aquellos expertos en la materia según el procedimiento descrito anteriormente en este documento y en el documento EP 1 490 037 que se incorpora por este documento por referencia.

Las capas de comprimido que comprenden clorhidrato de benazeprilo pueden prepararse usando pellas de benazeprilo que contienen, por ejemplo, el 2,5, 5, 10, 20, 30 o el 35 %, preferentemente el 5, 10 o el 20 %, incluso más preferentemente el 5 % de benazeprilo, que se mezclan con cantidades apropiadas de cargas, disgregantes, lubricantes, deslizantes y aromas, por ejemplo, celulosa microcristalina, crospovidona, sacarosa, por ejemplo, como están comercialmente disponibles bajo el nombre azúcar Di-Pac, sílice coloidal y/o estearato de magnesio, para obtener una mezcla, por ejemplo,

mezcla seca, que contiene el principio activo benazeprilo en forma de pellas de benazeprilo.

En la máquina de formación de comprimidos rotatoria, la granulación de la primera capa, por ejemplo, que comprende el gránulo de pimobendan, puede colocarse en la tolva y la máquina puede ajustarse hasta que se alcance el peso deseado, entonces la segunda tolva puede llenarse con mezcla seca de pellas de benazeprilo, y la máquina puede ajustarse hasta que se obtiene el peso de comprimido correcto. Se apreciará por aquellos expertos en la materia que cada capa necesita corrección precisa para lograr la uniformidad de dosificación para ambos activos.

Preferentemente, la relación de la fuerza de compresión aplicada durante la compresión del comprimido de dos capas se realiza a una fuerza de 8 a 50 kN, por ejemplo, a una fuerza de 8, 10 ó 17 a 30 kN, por ejemplo, a una fuerza de 17 a 29 kN.

En un aspecto de la invención, los comprimidos, por ejemplo, comprimidos de dos capas, por ejemplo, ranurados, son de tamaño sorprendentemente pequeño. Por ejemplo, un comprimido de dos capas que contiene 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de benazeprilo puede tener una anchura de 6,5 a 7 mm, por ejemplo, 6,6 a 6,8 mm, una longitud de 11,5 a 12 mm, por ejemplo, 11,6 a 11,8 mm, y un espesor de 4,0 a 4,5 mm. Un comprimido de dos capas que contiene 5 mg de pimobendan y 10 mg de benazeprilo puede tener una anchura de 10 a 10,5 mm, por ejemplo, 10,0 a 10,2 mm, una longitud de 19 a 19,5 mm, por ejemplo, 19,0 a 19,2 mm, y un espesor de 6,5 a 7,5 mm.

En otro aspecto de la invención, los comprimidos de dos capas obtenidos mediante el procedimiento anteriormente descrito en este documento son estables a condiciones de VICH 30 °C/65° de hr, por ejemplo, durante 6, 12 ó 24 meses, por ejemplo, durante 12 meses. En todavía otro aspecto, los comprimidos de la invención son estables a condiciones de VICH 25 °C/60 % de HR, por ejemplo, durante 24, 36 ó 48 meses, por ejemplo, durante 36 meses.

En todavía otro aspecto de la invención, los comprimidos se envasan en material de envasado adecuado, por ejemplo, para garantizar la seguridad y estabilidad, por ejemplo, en envases a prueba de niños, por ejemplo, hechos de aluminio, por ejemplo, en envases alveolados de alu-alu, como convenientemente se usan por aquellos expertos en la materia.

Las combinaciones de dosis fija de la invención se describen por las siguientes realizaciones de la invención que solas o en combinación contribuyen a resolver el objetivo de la invención:

1. Una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y

pimobendan en forma de un comprimido, por ejemplo, un comprimido de dos capas.

2. Una combinación de dosis fija según el párrafo 1 enumerado que es estable durante 24 meses, por ejemplo, durante 36 meses a 25 °C.
- 5 3. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente que comprende 1 a 10 mg de pimobendan y 1 a 20 mg de clorhidrato de benazeprilo.
4. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente que comprende 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de clorhidrato de benazeprilo, o 2,5 mg de pimobendan y 5 mg de clorhidrato de benazeprilo, o 5 mg de pimobendan y
10 10 mg de clorhidrato de benazeprilo.
5. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente en la que la capa de benazeprilo contiene el principio activo clorhidrato de benazeprilo en forma de pellas de benazeprilo.
6. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente en la
15 que la capa de pimobendan está en forma de un gránulo.
7. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros.
8. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros en la que la
20 combinación de dosis fija se administra dos veces al día, por ejemplo, 12 horas separadas, por ejemplo, por la mañana y por la tarde.
9. Una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros en la que las
25 características de liberación de clorhidrato de benazeprilo y pimobendan de la combinación de dosis fija son equivalentes a las características de liberación de clorhidrato de benazeprilo y pimobendan cuando se administran como productos individuales.
10. Uso de una combinación de dosis fija de cualquier párrafo enumerado precedente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia
30 cardíaca congestiva en perros.
11. Un procedimiento de fabricación de una combinación de dosis fija en el que
 - a) se obtiene un gránulo de pimobendan,
 - b) se obtienen pellas de clorhidrato de benazeprilo,
 - c) las pellas de benazeprilo obtenidas en b) se mezclan adicionalmente con
35 excipientes para obtener una mezcla, y

d) el gránulo y la mezcla obtenida en a) y c) se comprimen juntos para obtener un comprimido de dos capas.

12. Un procedimiento de tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros que comprende administrar una combinación de dosis fija de una cualquiera de las enumeradas en el párrafo 1 a 6.
13. Un procedimiento según se enumera en el párrafo 12 en el que la combinación de dosis fija se administra dos veces al día, por ejemplo, separada 12 horas, por ejemplo, por la mañana y por la tarde.
14. Un procedimiento según se enumera en el párrafo 12 ó 13 en el que las características de liberación de clorhidrato de benazeprilo y pimobendan de la combinación de dosis fija son equivalentes a las características de liberación de clorhidrato de benazeprilo y pimobendan cuando se administran como productos individuales.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la invención.

15 Ejemplos

La composición de dos formulaciones preparadas usando diferentes procedimientos tecnológicos se muestra en la Tabla 1. Se realizaron pruebas de estabilidad de las muestras descritas, los resultados del estudio se presentan en la Tabla 2.

20 Tabla 1: Composición detallada de los Ejemplos 1 y 2

Combinación de pimobendan+benazeprilo	Ejemplo 1 5+20 mg	Ejemplo 2 5+20 mg
<i>Gránulo de pimobendan</i>	Comprimido de una capa	Comprimido de dos capas
Pimobendan	5,00 mg	5,00 mg
Ácido succínico	65,00 mg	65,00 mg
Polisorbato 80 V	10,00 mg	10,00 mg
Copovidona (Kollidon)	25,00 mg	25,00 mg
Colorante de óxido de hierro	2,00 mg	2,00 mg
Almidón de maíz	60,00 mg	60,00 mg
Almidón pregelatinizado	60,00 mg	60,00 mg
Lactosa monohidratada	557,20 mg	557,20 mg
Aroma vegetal [#]	40,00 mg	/
Copovidona (Kollidon)	35,00 mg	/
Sílice coloidal	2,40 mg	2,40 mg
Estearato de magnesio	8,40 mg	8,40 mg
Peso de I. capa con pimobendan		795,00 mg

Combinación de pimobendan+benazeprilo	Ejemplo 1 5+20 mg	Ejemplo 2 5+20 mg
<i>Capa de benazeprilo</i>		
Pellas de benazeprilo	100,00 mg (20 %)*	100,00 mg (20 %)*
Celulosa microcristalina		140,00 mg
Copovidona (Kollidon)		35,00 mg
Aroma vegetariano seco		40,00 mg
Sílice coloidal		0,50 mg
Ácido esteárico		2,00 mg
Peso del comprimido	970,00 mg	1112,50 mg

Ejemplo 1: Comprimido de una capa con 5 mg de pimobendan y 20 mg de benazeprilo

Ejemplo 2: Comprimido de dos capas con 5 mg de pimobendan y 20 mg de benazeprilo

*Alternativamente puede usarse una formulación de pella de 5 % de benazeprilo.

#Alternativamente puede usarse aroma de carne, pescado o queso natural o sintético.

5 Breve descripción del procedimiento:

Ejemplo1: Se preparan gránulos de pimobendan disolviendo una primera parte de pimobendan, ácido succínico y polisorbato 80 en etanol. Una segunda parte de pimobendan se dispersa en agua para obtener suspensión de pimobendan. Se mezcla dispersión de agua de hipromelosa con suspensión de pimobendan para obtener la suspensión de agua final de pimobendan e hipromelosa. La disolución de etanol preparada y la suspensión de agua se pulverizan sobre la mezcla seca de almidón, lactosa, croscarmelosa sódica y colorante. Los gránulos se tamizan después de secarse y se añade la mezcla seca de aglutinante, aroma vegetariano, sílice coloidal y estearato de magnesio. Se mezclan 870 mg de gránulos de pimobendan (que contienen 5 mg de pimobendan) y 100 mg de pellas de benazeprilo (que contienen 20 mg de benazeprilo), y se comprimen en comprimidos de una capa con el peso total de 970 mg.

Ejemplo 2: Describe los comprimidos de dos capas de pimobendan y benazeprilo. Las mezclas se preparan por separado. El procedimiento para los gránulos de pimobendan es el mismo que en el Ejemplo 1. Pellas de benazeprilo (que contienen 20 mg de benazeprilo) se mezclan con celulosa microcristalina, el aglutinante copovidona, aroma vegetariano seco, sílice coloidal y ácido esteárico.

En la máquina de formación de comprimidos rotatoria, la granulación de la primera capa se dispone en la tolva y la máquina se ajusta hasta que se alcanza el peso deseado, entonces la segunda tolva puede llenarse con mezcla seca de pellas de

benazeprilo, y se sigue el mismo procedimiento hasta que se obtiene el peso de comprimido correcto. Como el peso está relacionado con el volumen de relleno, cada capa necesita corrección precisa para lograr uniformidad de dosificación para ambos activos.

5 Tabla 2: Resultados de estabilidad

		Ejemplo 1				Ejemplo 2			
Fuente de impureza	Retención relativa	inicial	50 °C 7 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes	inicial	50 °C 7 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes
BNZ	Rr-0,32 (IMP C)	0,17	11,62	11,82	0,33	<0,05	1,75	1,62	0,17
BNZ	Rr-1,18 (IMP B)	0,38	0,47	0,48	0,38	0,39	0,41	0,41	0,38
BNZ	Rr-1,27 (IMP G)	0,16	0,18	0,19	0,16	0,13	0,18	0,20	0,15
PMB	Rr-0,61	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05
PMB	Rr-1,43 (IMP B)	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09
SUMA		0,80	12,36	12,63	0,96	0,61	2,43	2,31	0,84

* BNZ = clorhidrato de benazeprilo, ** PMB = pimobendan

Los resultados del estudio de estabilidad a la tensión del Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se presentan en la tabla anterior. La estabilidad del producto se refleja y evalúa por el aumento de producto de degradación hidrolítico de benazeprilo la impureza C. Solo se observa que esta impureza muestra tendencias crecientes, otras impurezas que se detectaron están presentes como sustancias relacionadas, o no muestran ninguna tendencia creciente.

Los niveles de impureza C son significativamente menores para la formulación de comprimido de dos capas.

La optimización adicional con respecto a la estabilidad química se hizo según el Ejemplo 3, que tiene composición similar al Ejemplo 2, solo que se usó 5 % de pellas de benazeprilo, en lugar de 20 % de pellas de benazeprilo. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 3, como % de de impureza C formada.

Tabla 3: Estabilidad química del Ejemplo 1, 2 y 3

% de impureza C					
Muestra	inicial	50 °C 7 días	40 °C 14 días	40 °C 1 mes	25/60 1 mes
Ejemplo 1	0,17	11,62	No probado	11,82	0,33
Ejemplo 2	<0,05	1,75	No probado	1,62	0,17
Ejemplo 3	<0,05	1,00	0,59	No probado	No probado

Los resultados, obtenidos a condiciones de tensión elegidas, defienden el uso de 5 % de pellas de benazeprilo en lugar de 20 % de pellas de benazeprilo. Con esta optimización, los niveles de impureza C formada se reducen del previamente de aproximadamente el 2 % al 1 % final.

- 5 Los presentes inventores han detectado los productos de degradación por UPLC equipado con columna BEH ShieldRP18, 1,7 μ m, 100 x 2,1 mm, que se mantuvo en un horno de columna a 55 °C. La fase móvil A consistió en una mezcla de metanol, agua, ácido acético en la relación de volumen de 200:800:0,2 y 0,81 g de bromuro de tetrabutylamonio y la fase móvil B consistió en una mezcla de metanol, agua y ácido
- 10 acético en la relación 800:200:0,2 (V/V/V) y 0,81 g de bromuro de tetrabutylamonio. La velocidad de flujo fue 0,5 ml/min, usando el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	% de A
0	95
7	95
12	60

Tiempo (minutos)	% de A
17	20
19,5	20
20	95

y la longitud de onda de detección fue 240 y 330 nm.

Ejemplo 4: Pellas de benazeprilo se preparan según el siguiente procedimiento:

- 15 4.1 Preparación de una disolución de benazeprilo

<u>Composición</u>	<u>Peso</u>
HCl de benazeprilo (sustancia activa)	2,856 kg
<u>Excipientes</u>	
etanol al 96 %	8,16 kg
20 agua	12,24 kg
polivinilpirrolidona	1,071 kg

- 25 Se mezclan etanol y agua en un recipiente hasta que se forma una disolución homogénea. Se añade clorhidrato de benazeprilo a la mezcla de disolventes y se agita durante 5 minutos hasta que se obtiene una disolución transparente. Posteriormente se añade polivinilpirrolidona y se agita durante otros 10 minutos hasta que se obtiene una disolución transparente.

4.2 Recubrimiento de partículas con benazeprilo

<u>Excipientes</u>	<u>Peso</u>
Celphere CP 203®*	31,15 kg

- 30 Celphere® es un producto comercial de la empresa ASAHI, Japón. Consiste en partículas o pellas de celulosa microcristalina redondas.

Las pellas de Celphere® se colocan en un equipo de lecho fluidizado y se calientan a una temperatura del producto de 35 °C. La cantidad requerida de disolución de benazeprilo obtenida en la etapa 4.1 (23,9 kg) se pulveriza sobre las pellas. Después de la pulverización, las pellas se secan a una temperatura de admisión de 55 °C hasta que se obtiene una humedad residual de <4 %. Las pellas se tamizan posteriormente a través de un tamiz de 0,5 mm. El rendimiento de pellas de benazeprilo es >95 %.

4.3 Enmascaramiento de las partículas

Excipientes	Peso
laurilsulfato de sodio	0,75 kg
sebacato de dibutilo	1,61 kg
Eudragit EPO®*	10,71 kg
Siloid 244 FP®	4,28 kg
agua	89,75 kg
Aerosil 200®	0,26 kg

Eudragit® es un producto comercial de la empresa Röhm, Alemania. Consiste en copolímero de metacrilato de butilo - metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) - metacrilato de metilo (1:2:1). Siloid 244 FP® es un dióxido de silicio precipitado que es obtenible de la empresa Grace GmbH, en Worms, Alemania. Aerosil 200® es dióxido de silicio coloidal de la empresa Degussa en Fráncfort/Meno, Alemania.

Se disuelven laurilsulfato de sodio y sebacato de dibutilo en 89,75 kg de agua. Posteriormente se añade Eudragit EPO® a la disolución y se agita cuidadosamente durante al menos 3 horas hasta que se obtiene una suspensión homogénea. Se añade Siloid 244 FP® y la mezcla se agita hasta que se produce una suspensión homogénea. Con el fin de eliminar partículas grandes de la suspensión, la disolución se tamiza a través de un tamiz de 1,0 mm antes del recubrimiento de la pella de benazeprilo. Durante el procedimiento de recubrimiento entero, la suspensión de pulverización se agita cuidadosamente, de manera que no puedan sedimentar partículas en el recipiente. Entonces, 35 kg de pellas de benazeprilo se cargan en el equipo de lecho fluidizado y se calientan a una temperatura de producto de 28 °C. La suspensión de recubrimiento se pulveriza sobre las pellas de benazeprilo. Después de la pulverización, las pellas se secan a una temperatura de admisión de 55 °C hasta que se obtiene una humedad residual de <4 %. Las pellas se criban posteriormente a través de un tamiz de 0,5 mm. El rendimiento de pellas de benazeprilo es >90 %. Con el fin de evitar la adhesión de las pellas de sabor enmascarado durante el almacenamiento, 0,26 kg de Aerosil 200® se tamizan sobre las pellas a través de un tamiz de 1,4 mm. La mezcla seca se mezcla

durante 10 minutos en una mezcladora de tambor.

Ejemplos 5, 6 y 7:

Ejemplo		5	6	7	
Componente	Función	1,25 + 2,5 mg	2,5 + 5 mg	5 + 10 mg	Porcentaje
Pimobendan	Sustancia activa	1,250	2,500	5,000	0,38
Ácido succínico	Agente acidificante	15,000	30,000	60,000	4,51
Polisorbato 80	Agente humectante	2,500	5,000	10,000	0,75
Etanol ¹	Líquido de granulación, disolvente	170,000	340,000	680,000	-
Hipromelosa (Pharmacoat 603)	Aglutinante	6,250	12,500	25,000	1,88
Agua purificada – P63 ₁	Líquido de granulación, disolvente	66,500	133,000	266,000	-
Almidón de maíz	Aglutinante, disgregante	15,000	30,000	60,000	4,51
Lactosa monohidratada NF	Carga	140,325	280,650	561,300	42,20
Almidón pregelatinizado 1551	Aglutinante, disgregante	15,000	30,000	60,000	4,51
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	Disgregante	1,250	2,500	5,000	0,38
Marrón de óxido de hierro	Agente colorante	0,500	1,000	2,000	0,15
Copovidona (Kollidon VA 64)	Aglutinante	6,250	12,500	25,000	1,88
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol)	Disgregante	2,500	5,000	10,000	0,75
Aroma vegetariano ²	Aroma	8,000	16,000	32,000	2,41
Sílice, coloidal anhidra (Aerosil 200)	Deslizante	1,075	2,150	4,300	0,32
Estearato de magnesio	Lubricante	2,600	5,200	10,400	0,78
Capa de pimobendan total		217,50	435,00	870,00	65,41
Pellas de benazeprilo 5 %	Sustancia activa en pellas	50,000	100,000	200,000	15,04
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	Carga	23,590	47,183	94,360	7,10
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	Carga	11,470	22,941	45,880	3,45

Ejemplo		5	6	7	
Componente	Función	1,25 + 2,5 mg	2,5 + 5 mg	5 + 10 mg	Porcentaje
Sacarosa para compresión directa (DiPac)	Carga, aroma	26,760	53,529	107,040	8,05
Crospovidona (Polyplasdone XL)	Disgregante	1,720	3,441	6,880	0,52
Sílice, coloidal anhidra (Aerosil 200)	Deslizante	0,310	0,612	1,240	0,09
Estearato de magnesio	Lubricante	1,150	2,294	4,600	0,34
Capa de benazeprilo total		115,00	230,00	460,00	34,59
Masa de comprimido total		332,50	665,00	1330,00	100,00

¹ se eliminará durante el procedimiento

² alternativamente puede usarse aroma de carne, pescado o queso natural o sintético

Ejemplos 5, 6 y 7:

5 Se preparan gránulos de pimobendan disolviendo una primera parte de pimobendan, ácido succínico y polisorbato 80 en etanol. Una segunda parte de pimobendan se dispersa en agua para obtener suspensión de pimobendan. Se mezcla dispersión en agua de hipromelosa con suspensión de pimobendan para obtener la suspensión en agua final de pimobendan y hipromelosa. La disolución de etanol preparada y la suspensión en agua se pulverizan sobre la mezcla seca de almidón, lactosa, croscarmelosa sódica y colorante. Los gránulos se tamizan después de secar y se mezclan con copovidona, croscarmelosa sódica, aroma, sílice coloidal y estearato de magnesio para obtener la capa de pimobendan.

15 Las pellas de benazeprilo (que contienen 5 % de benazeprilo) se mezclan con celulosa microcristalina, sacarosa para compresión directa, crospovidona, sílice coloidal y estearato de magnesio para obtener una mezcla de benazeprilo.

20 En la máquina de formación de comprimidos rotatoria, la capa de pimobendan se coloca en la tolva y la máquina se ajusta hasta que se logra el peso deseado, entonces la segunda tolva se llena con la mezcla de benazeprilo y se sigue el mismo procedimiento hasta que se obtiene el peso de comprimido correcto. Ambas capas se comprimen para formar comprimidos de dos capas.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación de dosis fija que comprende clorhidrato de benazeprilo y pimobendan en forma de un comprimido de dos capas.

5

2.- Una combinación de dosis fija de la reivindicación 1 que es estable durante 36 meses a 25 °C.

3.- Una combinación de dosis fija de la reivindicación 1 ó 2 que comprende 5 mg de pimobendan y 10 mg de clorhidrato de benazeprilo.

10

4.- Una combinación de dosis fija de la reivindicación 1 ó 2 que comprende 1,25 mg de pimobendan y 2,5 mg de clorhidrato de benazeprilo.

15

5.- Una combinación de dosis fija de cualquier reivindicación precedente en la que la capa de benazeprilo contiene el principio activo clorhidrato de benazeprilo en forma de pellas de benazeprilo.

6.- Una combinación de dosis fija de cualquier reivindicación precedente en la que la capa de pimobendan está en forma de un gránulo.

20

7.- Una combinación de dosis fija de cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros.

8.- Uso de una combinación de dosis fija de cualquier reivindicación precedente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros.

25

9.- Un procedimiento de fabricación de una combinación de dosis fija en el que

a) se obtiene un gránulo de pimobendan,

b) se obtienen pellas de clorhidrato de benazeprilo,

c) las pellas de benazeprilo obtenidas en b) se mezclan adicionalmente con excipientes para obtener una mezcla, y

d) el gránulo y la mezcla obtenidos en a) y c) se comprimen juntos para obtener un comprimido de dos capas.

30

35

10.- Un procedimiento de tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva en perros que comprende administrar una combinación de dosis fija de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

5 11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que la combinación de dosis fija se administra dos veces al día.

10 12.- Un procedimiento según la reivindicación 10 u 11, en el que las características de liberación de clorhidrato de benazeprilo y pimobendan de la combinación de dosis fija son equivalentes a las características de liberación de clorhidrato de benazeprilo y pimobendan cuando se administran como productos individuales.

RESUMEN

La invención se refiere a una nueva combinación de dosis fija de benazeprilo con pimobendan.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/092673 A2

(43) International Publication Date
27 June 2013 (27.06.2013)

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/076100

(22) International Filing Date:

19 December 2012 (19.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11195015.0 21 December 2011 (21.12.2011) EP
12185714.8 24 September 2012 (24.09.2012) EP

(71) Applicant: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors: **GRMAS, Jernej**; Lek Pharmaceuticals d.d.,
Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI). **JER-**
ALA-STRUKELJ, Zdenka; Lek Pharmaceuticals d.d.,
Verovskova 57, 1526 Ljubljana (SI). **REVEN, Sebastjan**;
Lek Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, 1526 Ljubljana
(SI).

(74) Agent: **BOHMANN, Christine**; Novartis Animal Health,
Inc., Patent and Trademark Group, Werk Rosental, Post-
fach, CH-4002 Basel (CH).

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

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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

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



WO 2013/092673 A2

(54) Title: NEW COMBINATION

(57) Abstract: The invention relates to a new fixed dose combination of benazepril with pimobendan.

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mí (nuestro) carácter de representante(s) legales de
Novartis AG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Switzerland

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

Por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y TP. 20824 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Basel, Switzerland

a los días de

2012
Firma / signature
MARTINE ROTH

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

NOVARTIS AG

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled at
Lichtstrasse 35, CH- 4002, Basilea, Suiza

Do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and Professional card No. 20824, residing in Bogotá, Colombia, to act on behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Basel, Switzerland

on this 28th day of September of 2012

Firma / signature
CHRISTINE REARD

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



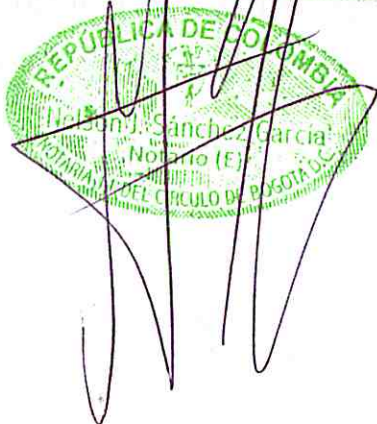
DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL
El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (5) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
personalmente por DILIA RODRIGUEZ
D'ARMA
quien exhibió la c.c. AUGUSTO RODRIGUEZ
y Tarjeta Profesional No. 20824 C.C.J.
Firma: [Signature] 20 SEP 2013
Fecha: [Signature]
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)



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

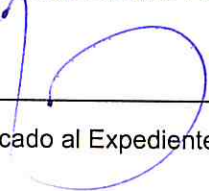
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0046929
		Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 83.008.643
----------------------------	---------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00
		=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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