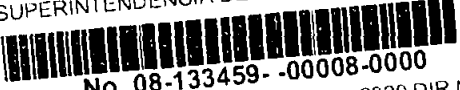


Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-133459-00008-0000
Fecha: 2010-02-09 16:55:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Ref.: Expediente N°. 08-133.459

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMAS DE DOSIFICACIÓN
SÓLIDAS DE VALSARTAN, AMLODIPINA, E HIDROCLOROTIAZIDA, Y
MÉTODOS PARA ELABORARLAS"

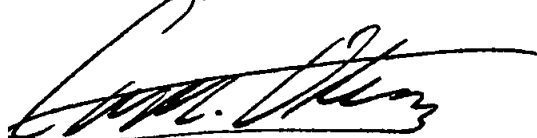
Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2008/000215

SOLICITUD DE PRORROGA
PARA CONTESTACIÓN DE OPOSICIÓN (Art. 43 Decisión 486)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito solicitar una prórroga de 60 días adicionales, permitida por el Art. 43 de la Decisión 486 de la Comisión Andina, para dar respuesta adecuada a la oposición de Tecnoquimicas S.A., notificada por Estado No. 339 de fecha 13 de noviembre de 2009. Adjunto recibo por el monto de \$83.000 pesos para cubrir la tasa de prórroga según la Resolución No. 69699 del 30 de Diciembre de 2009.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
CC. No.79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$83.000 pesos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 9,180
FECHA : FEBRERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133459- -00008-0000

Fecha: 2010-02-09 16:55:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130540966	05/02/2010	1,696,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	83,000.00
		*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS D	83,000.00
		TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

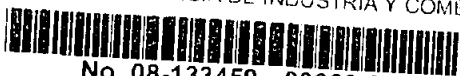
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133459-00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:20:58

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eva: 378 FASENACIONALI

Folios: 129

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000215

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,

Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCTUS2007/072097

Fecha

Junio 26, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/002905

Fecha

Enero 3, 2008

6

**Título (54) FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE VALSARTAN,
AMLODIPINA, E HIDROCLOROTIAZIDA, Y MÉTODOS PARA ELABORARLAS**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 45/06, A61P 9/04, A61P 9/10,
A61K 31/549, A61K 31/41

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 27, 2006

(31) Número de
Solicitud

60/805,883

9

Comprobante de pago No. 08-96,429

Fecha Diciembre 12 de 2008

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-026.397

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración Regla 4.17

☐

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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/072097



1. **Yu CAO,**
3379 Route 46, Apt 18F,
Parsippany, NJ 07054
Estados Unidos
Nacionalidad: China
2. **Yatindra JOSHI,**
38 Walker Drive,
Princeton, NJ 08540
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Ping LI,**
34 Honeyman Road, Basking
Ridge, NJ 07920
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Madhusudhan; PUDIPEDDI,**
Flat 601, Clemencia Housing
Society, 103, St. Leo Road,
Bandra (W) Mumbai 400050
Estados Unidos
Nacionalidad: India
5. **Alan Edward ROYCE,**
RR 4 Box 9LE, Saylorsburg,
PA 18353
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Robert Frank WAGNER,**
N1 Cedarview Court, Hillsborough,
NJ 08844
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
7. **Jiahao ZHU,**
117 Reynolds Avenue,
Whippany, NJ 07981
Estados Unidos
Nacionalidad: China

Handwritten mark resembling a stylized '4' or 'H'.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 96,429
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133459- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:20:58 Dep: 2020 NULCRLACION
Tra: 11 PATENTE/IIII Eje: 378 PASLNACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 129

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14443785	12/12/2008	6,156,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Handwritten signature

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor JG
JORGE E. SIERRA
Licencia 176

[Handwritten signature]

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

[Handwritten signature]

Traductor OJ
JORGE E. SIERRA
Licencia 376-1993

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemmas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Caron

Pascal Threl

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

19

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *[Signature]*

3. in his/her function as *[Signature]*

4. and certified by the seal of the *[Signature]*

Certified at *Basel*, *2000*

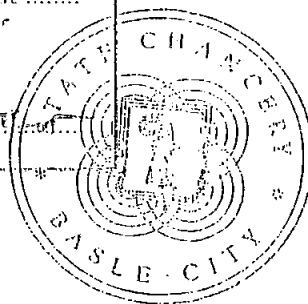
5. in Basel (Date) 6. on *[Signature]*

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

8. no. *[Signature]*

9. Seal/stamp 10. Signature: *[Signature]*

Heidi Fischer



50004-WO-PCT

6/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from CAO, Yu to NOVARTIS AG, dated 07 June 2007 (07.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from JOSHI, Yatindra to NOVARTIS AG, dated 07 June 2007 (07.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LI, Ping to NOVARTIS AG, dated 07 June 2007 (07.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from PUDIPEDDI, Madhusudhan to NOVARTIS AG, dated 18 June 2007 (18.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ROYCE, Alan Edward to NOVARTIS AG, dated 07 June 2007 (07.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from WAGNER, Robert Frank to NOVARTIS AG, dated 07 June 2007 (07.06.2007)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ZHU, Jiahao to NOVARTIS AG, dated 07 June 2007 (07.06.2007)

50004-WO-PCT

7/8

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 60/805,883 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from CAO, Yu to NOVARTIS AG, dated 11 September 2006 (11.09.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from JOSHI, Yatindra to NOVARTIS AG, dated 11 September 2006 (11.09.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from LI, Ping to NOVARTIS AG, dated 11 September 2006 (11.09.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from PUDIPEDDI, Madhusudhan to NOVARTIS AG, dated 11 September 2006 (11.09.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from ROYCE, Alan Edward to NOVARTIS AG, dated 20 September 2006 (20.09.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from WAGNER, Robert Frank to NOVARTIS AG, dated 11 September 2006 (11.09.2006)
VIII-3-1(i v)		an assignment from ZHU, Jiahao to NOVARTIS AG, dated 11 September 2006 (11.09.2006)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
3 January 2008 (03.01.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/002905 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/072097

(22) International Filing Date: 26 June 2007 (26.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/805,883 27 June 2006 (27.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CAO, Yu** [CN/US]; 3379 Route 46, Apt 18F, Parsippany, NJ 07054 (US). **JOSHI, Yatindra** [US/US]; 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US). **LI, Ping** [US/US]; 34 Honeyman Road, Basking Ridge, NJ 07920 (US). **PUDIPEDDI, Madhusudhan** [US/IN]; Flat 601, Clementia Housing Society, 103, St. Leo Road, Bandra (W), Mumbai 400050 (IN). **ROYCE, Alan, Edward** [US/US]; RR 4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353 (US). **WAGNER, Robert, Frank** [US/US]; 1 Cedarview Court, Hillsborough, NJ 08844 (US). **ZHU, Jiahao** [CN/US]; 117 Reynolds Avenue, Whippany, NJ 07981 (US).

(74) Agent: **FERRARO, Gregory, D.**; Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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: SOLID DOSAGE FORMS OF VALSARTAN, AMLODIPINE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE AND METHOD OF MAKING THE SAME

(57) Abstract: Monolayer, bilayer and trilayer solid dosage forms of a combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide are made.



WO 2008/002905 A2

**SOLID DOSAGE FORMS OF VALSARTAN, AMLODIPINE AND
HYDROCHLOROTHIAZIDE
AND METHOD OF MAKING THE SAME**

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0001] The present invention is directed to solid dosage formulations containing a combination of valsartan, amlodipine and a diuretic such as hydrochlorothiazide, as well as to methods of making such solid dosage forms and a method of treating a subject with such solid dosage forms.

Related Background Art

[0002] The development of fixed-combination solid dosage formulations of certain active ingredients is challenging. As used herein, "fixed-combination" refers to a combination of two or more drugs or active ingredients presented in a single dosage unit such as a tablet or a capsule; further as used herein, "free-combination" refers to a combination of two or more drugs or active ingredients dosed simultaneously but as two or more dosage units. When formulating fixed-combination solid dosage formulations, the objective is to provide a patient-convenient combination dosage form of active ingredients that is bioequivalent to the corresponding free-combination of the same active ingredients and/or delivers a superior pharmacodynamic effect than the individual components.. Development of fixed-combination dosage formulations that are bioequivalent to the free-combination is challenging due to the multiplicity of challenges arising from pharmacokinetic and pharmaceutical properties of the drugs sought to be combined.

[0003] For example, valsartan has an absolute oral bioavailability of only about 25% with a wide range of 10-35%. Valsartan also has pH dependent solubility whereby it ranges from very slightly soluble in an acidic environment to soluble in a neutral environment of the gastrointestinal tract. Further, development of a patient-convenient oral dosage form of valsartan is challenging due to its low bulk density. Amlodipine besylate is slightly soluble in water and has an absolute bioavailability of 64-90%. Hydrochlorothiazide is slightly soluble in water and has an oral

bioavailability 60-80%. As a result of these complex biopharmaceutical properties, development of a fixed-combination dosage form of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide that is bioequivalent to a free-combination thereof is challenging.

[0004] Accordingly, a fixed-combination solid dosage formulation of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide that is bioequivalent to the corresponding free-combination would be desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In a first embodiment, the present invention is directed to a solid dosage form comprising a combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide, and pharmaceutically acceptable additives suitable for the preparation of solid dosage forms. In preferred embodiments of this invention, amlodipine free base is provided in the form of amlodipine besylate, and the pharmaceutically acceptable additives are selected from diluents, disintegrants, glidants, lubricants, binders, colorants and combinations thereof.

[0006] In certain preferred embodiments of this invention, the solid dosage form is a monolayer tablet. In other preferred embodiments of this invention, the solid dosage form is a bilayer tablet, e.g., having the valsartan and the hydrochlorothiazide in one layer and the amlodipine in another layer or having the valsartan in one layer and the amlodipine and the hydrochlorothiazide in another layer or having the valsartan and the amlodipine in one layer and the hydrochlorothiazide in another layer. In other preferred embodiments of this invention, the solid dosage form is a trilayer tablet, e.g., having all three actives in separate layers. The amount of valsartan employed in such solid dosage forms, monolayer or bilayer, preferably ranges from about 40 mg to about 640 mg, preferably 80 mg to 640 mg, and more preferably is 160 mg or 320 mg. The amount of amlodipine employed in such solid dosage forms, monolayer or bilayer, preferably ranges from about 2.5 mg to about 20 mg, and more preferably is 5 mg or 10 mg. The amount of hydrochlorothiazide employed in such solid dosage forms, monolayer or bilayer, preferably ranges from about 6.25 mg to about 50 mg, and more preferably is 12.5 mg or 25 mg.

[0007] In a second embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of (a) blending valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to

form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0008] In a third embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the second embodiment.

[0009] In a fourth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of a) blending valsartan and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material with amlodipine and hydrochlorothiazide to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0010] In a fifth embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the fourth embodiment.

[0011] In a sixth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of a) blending valsartan, amlodipine, and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material with hydrochlorothiazide to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred

embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0012] In a seventh embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the sixth embodiment.

[0013] In an eighth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of a) blending valsartan, hydrochlorothiazide, and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material with amlodipine to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0014] In a ninth embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the eighth embodiment.

[0015] In a tenth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of (a) granulating valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a valsartan granulation; (b) granulating amlodipine, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form an amlodipine granulation; and (c) compressing the valsartan granulation and the amlodipine granulation together to form a bilayer solid dosage form, wherein hydrochlorothiazide is present in the valsartan granulation and/or the amlodipine blend. In a preferred embodiment of the invention, step (a) comprises the steps of (a1) blending valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a blended material; (a2) sieving the blended material to form a sieved material; (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (a5) milling the compacted material to form a milled material; and (a6) blending the

milled material to form the valsartan granulation. In another preferred embodiment, step (b) comprises a granulation process with the steps of (b1) blending amlodipine, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a blended material; (b2) sieving the blended material to form a sieved material; (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (b5) milling the compacted material to form a milled material; and (b6) blending the milled material to form an amlodipine granulation. Another preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (d) film coating the bilayer solid dosage form. . Hydrochlorothiazide can be incorporated at step a1 and/or a6, and at step b1 and/or b6.

[0016] In a eleventh embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the tenth embodiment.

[0017] In another embodiment, this invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of (a) granulating valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a valsartan granulation; (b) granulating hydrochlorothiazide, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a hydrochlorothiazide granulation; and (c) compressing the valsartan granulation and the hydrochlorothiazide granulation together to form a bilayer solid dosage form, wherein amlodipine is present in the valsartan granulation and/or the hydrochlorothiazide blend. In a preferred embodiment of the invention, step (a) comprises the steps of (a1) blending valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a blended material; (a2) sieving the blended material to form a sieved material; (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (a5) milling the compacted material to form a milled material; and (a6) blending the milled material to form the valsartan granulation. In another preferred embodiment, step (b) comprises a granulation process with the steps of (b1) blending hydrochlorothiazide, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a blended material; (b2) sieving the blended material to form a sieved material; (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (b5)

milling the compacted material to form a milled material; and (b6) blending the milled material to form a hydrochlorothiazide granulation. Another preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (d) film coating the bilayer solid dosage form. Amlodipine can be incorporated at step a1 and/or a6, and at step b1 and/or b6.

[0018] Yet another embodiment of the invention is directed to a method of treating hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, stroke, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, headache, or chronic heart failure comprising administering a solid dosage form of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide to a subject in need of such treatment. In a preferred embodiment, the solid dosage form is orally administered to the subject.

DETAILED DESCRIPTION

[0019] The present invention relates to solid dosage forms which contain a combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide.

[0020] The first embodiment of the invention is directed to a solid dosage form comprising a combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide, and pharmaceutically acceptable additives suitable for the preparation of solid dosage forms. The solid dosage forms of the present invention can take the form of monolayer tablets (having the valsartan, the amlodipine and the hydrochlorothiazide in one layer) or bilayer tablets (e.g., having the valsartan in one layer and the amlodipine and the hydrochlorothiazide in another layer or having the valsartan and the hydrochlorothiazide in one layer and the amlodipine in another layer or having the valsartan and the amlodipine in one layer and the hydrochlorothiazide in another layer) or trilayer tablets (e.g., having the valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide all in separate layers.) or a trilayer tablet of two active layers (amlodipine+HCTZ, amlodipine + valsartan) separated by a non-active layer and a third layer of valsartan or HCTZ or amlodipine.

[0021] Valsartan ((S)-N-valeryl-N-{[2'-(1H-tetrazole-5-yl)-biphenyl-4-yl]-methyl}-valine) suitable for use in the present invention can be purchased from commercial sources or can be prepared according to known methods. For example, the preparation of valsartan is described in U.S. Patent No. 5,399,578, the entire

disclosure of which is incorporated by reference herein. Valsartan may be used for purposes of this invention in its free form as well as in any suitable salt form.

[0022] Valsartan is employed in an amount typically ranging from about 40 mg to about 640 mg, preferably from about 80 mg to about 320 mg, and more preferably is about 160 mg or about 320 mg in a monolayer tablet or a bilayer tablet or a trilayer tablet. The amount of valsartan noted above refers to the amount of free valsartan or salt thereof present in a given solid dosage form.

[0023] Amlodipine (3-ethyl-5-methyl-2(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulphonate) suitable for use in the present invention can be purchased from commercial sources or can be prepared according to known methods. Amlodipine may be used for purposes of this invention in its free form as well as in any suitable salt form; in a preferred embodiment of this invention, amlodipine free base is supplied to the solid dosage forms through the use of amlodipine besylate.

[0024] Amlodipine is employed in an amount ranging from 2.5 mg to about 20 mg, preferably from about 5 mg to about 10 mg, and more preferably is about 5 mg or about 10 mg in a monolayer tablet or a bilayer tablet or a trilayer tablet. The amount of amlodipine noted above refers to the amount of free amlodipine present in a given solid dosage form.

[0025] Hydrochlorothiazide suitable for use in the present invention can be purchased from commercial sources or can be prepared according to known methods. Hydrochlorothiazide may be used for purposes of this invention in its free form as well as in any suitable salt form.

[0026] Hydrochlorothiazide is employed in an amount ranging from 6.25 mg to about 50 mg, preferably from about 12.5 mg to about 25 mg, and more preferably is about 12.5 mg or about 25 mg in a monolayer tablet or a bilayer tablet or a trilayer tablet. The amount of hydrochlorothiazide noted above refers to the amount of free hydrochlorothiazide present in a given solid dosage form.

[0027] Pharmaceutically acceptable additives suitable for use in the present invention include, without limitation, diluents or fillers, disintegrants, glidants, lubricants, binders, colorants and combinations thereof. The amount of each additive in a solid dosage formulation may vary within ranges conventional in the art.

[0028] Suitable diluents include, without limitation, microcrystalline cellulose (e.g., cellulose MK GR), mannitol, sucrose or other sugars or sugar derivatives, low-

substituted hydroxypropyl cellulose, di-calcium phosphate, lactose, and combinations thereof. When present, a diluent may be employed in an amount ranging from about 10% to about 80%, preferably from about 32% to about 51% by weight of the solid dosage form (prior to any optional film coating). For monolayer tablets, a diluent is preferably employed in an amount ranging from about 10% to about 80%, more preferably in an amount ranging from about 32% to about 39% by weight of the solid dosage form. For bilayer tablets, a diluent is preferably employed in an amount ranging from about 10% to about 80%, more preferably in an amount ranging from about 47% to about 51% by weight of the solid dosage form.

[0029] Suitable disintegrants include, without limitation, crospovidone, sodium starch glycolate, L-hydroxy propyl cellulose, croscarmellose sodium, and combinations thereof. When present, a disintegrant may be employed in an amount ranging from about 0.5% to about 50%, preferably from about 5% to about 14% by weight of the solid dosage form (prior to any optional film coating). For monolayer tablets, a disintegrant is preferably employed in an amount ranging from about 0.5% to about 50%, more preferably in an amount ranging from about 5% to about 14% by weight of the solid dosage form. For bilayer tablets, a disintegrant is preferably employed in an amount ranging from about 0.5% to about 50%, more preferably in an amount ranging from about 7% to about 10% by weight of the solid dosage form.

[0030] Suitable glidants include, without limitation, colloidal silicon dioxide (e.g., Aerosil 200), magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and combinations thereof. When present, a glidant may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 10%, preferably from about 0.6% to about 0.8% by weight of the solid dosage form (prior to any optional film coating). For monolayer tablets, a glidant is preferably employed in an amount ranging from about 0.1% to about 10%, more preferably in an amount of about 0.75% by weight of the solid dosage form. For bilayer tablets, a glidant is employed in an amount ranging from about 0.1% to about 10%, more preferably in an amount of about 0.65% by weight of the solid dosage form.

[0031] Suitable lubricants include, without limitation, magnesium stearate, calcium stearate, aluminum or calcium silicate, stearic acid, cutina, PEG 4000-8000, talc and combinations thereof. When present, a lubricant may be employed in an amount ranging from about 0.1% to about 10%, preferably from about 2% to about 3% by weight of the solid dosage form (prior to any optional film coating). For monolayer



tablets, a lubricant is preferably employed in an amount ranging from about 0.1% to about 10%, more preferably in an amount of about 2% by weight of the solid dosage form. For bilayer tablets, a lubricant is preferably employed in an amount ranging from about 0.1% to about 10%; more preferably in an amount of about 2% by weight of the solid dosage form.

[0032] Suitable binders include, without limitation, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose (e.g., cellulose MK GR), and combinations thereof. When present, a binder may be employed in an amount ranging from about 0.5% to about 40%, preferably in an amount of about 10% by weight of the solid dosage form (prior to any optional film coating). For monolayer tablets, a binder is preferably employed in an amount ranging from about 0.5% to about 40%, more preferably in an amount of about 10% by weight of the solid dosage form. For bilayer tablets, a binder is preferably employed in an amount ranging from about 0.5% to about 40%, more preferably in an amount of about 10% by weight of the solid dosage form.

[0033] Suitable colorants include, without limitation, iron oxides such as yellow, red, and black iron oxide, and titanium dioxide and combinations thereof. When present, a colorant may be employed in an amount ranging from about 0.01% to about 0.1% by weight of the solid dosage form (prior to any optional film coating). In a preferred embodiment, monolayer tablets contain no colorant. Film coating for monolayer tablets are given in the example Tables

[0034] The solid dosage forms of the first embodiment of the invention are monolayer or bilayer tablet dosage forms of suitable hardness, e.g., an average hardness ranging from about 60 N to about 350 N for monolayer forms and an average hardness ranging from about 100 N to about 350 N for bilayer forms. Such an average hardness is determined prior to the application of any film coating on the solid dosage forms. In that regard, a preferred embodiment of this invention is directed to solid dosage forms which are film-coated. Suitable film coatings are known and commercially available or can be made according to known methods. Typically the film coating material is a polymeric film coating material comprising materials such as hydroxypropylmethyl cellulose, polyethylene glycol, talc and colorant. Generally, a film coating material is applied in such an amount as to provide a film coating that ranges from about 1% to about 7% by weight of the film-coated tablet.



[0035] The second embodiment of the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of (a) blending valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. The details regarding the valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives, i.e., source, amount, etc., are as set forth above with regard to the first embodiment of the invention. This embodiment can be in the form of all possible permutations, e.g., valsartan may be blended alone and amlodipine and hydrochlorothiazide may be added in the final blending step.

[0036] In the first step of the method of the second embodiment, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives are blended to form a blended material. Blending can be accomplished using any suitable means such as a diffusion blender or diffusion mixer. In the second step, the blended material is sieved to form a sieved material. Sieving can be accomplished using any suitable means. In the third step of the method of the second embodiment, the sieved material is blended to form a blended/sieved material. Again blending can be accomplished using any suitable means.

[0037] In the fourth step, the blended/sieved material is compacted to form a compacted material. Compacting can be accomplished using any suitable means. Typically compacting is accomplished using a roller compactor with a compaction force ranging from about 0.5 kN to about 90 kN, preferably about 20 kN to about 60 kN. Compaction may also be carried out by slugging the blended powders into large tablets that are then size-reduced.

[0038] In the fifth step of the method of the second embodiment, the compacted material is milled to form a milled material. Milling can be accomplished using any suitable means. In the sixth step, the milled material is blended to form blended/milled material. Here again blending can be accomplished using any suitable means. In the final step of the method of the second embodiment, the blended/milled material is compressed to form a monolayer solid dosage form. Compression can be

accomplished using any suitable means. Typically compression is accomplished using a rotary tablet press. Compression force for such a rotary tablet press typically ranges from about 5 kN to about 40 kN.

[0039] Optionally, the method of the second embodiment comprises the step of (h) film coating the monolayer solid dosage form. The details regarding the film coating material, i.e., components, amounts, etc., are as described above with regard to the first embodiment of the invention. Film coating can be accomplished using any suitable means.

[0040] In a third embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan made according to the method of the second embodiment.

[0041] In a fourth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan amlodipine and HCTZ comprising the steps of a) blending valsartan and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material with amlodipine and hydrochlorothiazide to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0042] In a fifth embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the fourth embodiment.

[0043] In a sixth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of a) blending valsartan, amlodipine, and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material with hydrochlorothiazide to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred

embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0044] In a seventh embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the sixth embodiment.

[0045] In an eighth embodiment, the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of a) blending valsartan, hydrochlorothiazide, and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (b) sieving the blended material to form a sieved material; (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (e) milling the compacted material to form a milled material; (f) blending the milled material with amlodipine to form blended/milled material; and (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form. A preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (h) film coating the monolayer solid dosage form.

[0046] In a ninth embodiment, this invention is directed to solid dosage forms of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the eighth embodiment.

[0047] The tenth embodiment of the present invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of (a) granulating valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a valsartan granulation; (b) blending amlodipine, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form an amlodipine blend; and (c) compressing the valsartan granulation and the amlodipine blend together to form a bilayer solid dosage form, wherein hydrochlorothiazide is present in the valsartan granulation and/or the amlodipine blend. The details regarding the valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives, i.e., source, amount, etc., are as set forth above with regard to the first embodiment of the invention.

[0048] In the first step of the method of the tenth embodiment, valsartan is granulated with pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a valsartan granulation. Valsartan granulation can be accomplished by any suitable means. In a preferred embodiment of this invention,

valsartan granulation is accomplished by (a1) blending valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a blended material; (a2) sieving the blended material to form a sieved material; (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (a5) milling the compacted material to form a milled material; and (a6) blending the milled material to form the valsartan granulation. Hydrochlorothiazide can be incorporated at step a1 and/or a6.

[0049] The blending of step (a1) can be accomplished using any suitable means. Typically the valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally the hydrochlorothiazide are dispatched to a suitable vessel such as a diffusion blender or diffusion mixer. The sieving of step (a2) can be accomplished using any suitable means. The blending of step (a3) can be accomplished using any suitable means. The compacting of step (a4) can be accomplished using any suitable means. Typically compacting is accomplished using a roller compactor with a compaction force ranging from about 0.5 kN to about 90 kN, preferably about 20-60 kN. Compaction may also be carried out by slugging the blended powders into large tablets that are then size-reduced. The milling of step (a5) can be accomplished using any suitable means. Typically the compacted material is milled through a screening mill. The blending of step (a6) can be accomplished using any suitable means. Preferably the milled material is blended, often with a pharmaceutically acceptable additive such as a lubricant, in a diffusion blender.

[0050] In the second step of the method of the tenth embodiment, amlodipine is blended with pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form an amlodipine blend. Amlodipine granulation can be accomplished by any suitable means. In a preferred embodiment, blending step (b) comprises the process of granulating amlodipine. Amlodipine granulation can be accomplished by any suitable means including but not limited wet granulation, dry granulation, melt granulation or dry blend. In a more preferred embodiment of this invention, amlodipine granulation is accomplished by (b1) blending amlodipine, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a blended material; (b2) sieving the blended material to form a sieved material; (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (b5) milling the compacted material to form a milled material; and (b6) blending the milled material to form an

amlodipine granulation. Hydrochlorothiazide can be incorporated at step b1 and/or b6. Hydrochlorothiazide can be incorporated by any suitable means including but not limited wet granulation, dry granulation, melt granulation or dry blend.

[0051] The blending of step (b1) can be accomplished using any suitable means. The sieving of step (b2) can be accomplished using any suitable means. The blending of step (b3) can be accomplished using any suitable means. The compacting of step (b4) can be accomplished using any suitable means. Typically compacting is accomplished using a roller compactor with a compaction force ranging from about 0.5 kN to about 90kN, preferably about 20 kN to about 60 kN. The milling of step (b5) can be accomplished using any suitable means. Typically the compacted material is milled through a screening mill. The blending of step (b6) can be accomplished using any suitable means.

[0052] In the final step of the method of the tenth embodiment, the valsartan granulation and the amlodipine blend are compressed together to form a bilayer solid dosage form. Compression can be accomplished using any suitable means. Typically compression is accomplished using a bilayer rotary tablet press. Typical compression force ranges from about 5 kN to about 40 kN.

[0053] In this embodiment, hydrochlorothiazide is present in one of the valsartan granulation and the amlodipine blend. In other words, the inclusion of hydrochlorothiazide in the bilayer solid dosage form is not optional; only its placement in the same, i.e., in the valsartan layer or in the amlodipine layer, is variable. However, in other embodiments hydrochlorothiazide may be present alone in a separate layer.

[0054] Optionally, the method of the tenth embodiment comprises the step of (d) film coating the bilayer solid dosage form. The details regarding the film coating material, i.e., components, amounts, etc., are as described above with regard to the first embodiment of the invention. Film coating can be accomplished using any suitable means.

[0055] An eleventh embodiment of the present invention is directed to a bilayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ made according to the method of the tenth embodiment.

[0056] In another embodiment, this invention is directed to a method of making a solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ comprising the steps of (a) granulating valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally



amlodipine to form a valsartan granulation; (b) granulating hydrochlorothiazide, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a hydrochlorothiazide granulation; and (c) compressing the valsartan granulation and the hydrochlorothiazide granulation together to form a bilayer solid dosage form, wherein amlodipine is present in the valsartan granulation and/or the hydrochlorothiazide blend. In a preferred embodiment of the invention, step (a) comprises the steps of (a1) blending valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a blended material; (a2) sieving the blended material to form a sieved material; (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (a5) milling the compacted material to form a milled material; and (a6) blending the milled material to form the valsartan granulation. In another preferred embodiment, step (b) comprises a granulation process with the steps of (b1) blending hydrochlorothiazide, pharmaceutically acceptable additives and optionally amlodipine to form a blended material; (b2) sieving the blended material to form a sieved material; (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material; (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material; (b5) milling the compacted material to form a milled material; and (b6) blending the milled material to form a hydrochlorothiazide granulation. Another preferred embodiment of this invention also includes an optional step, step (d) film coating the bilayer solid dosage form. Amlodipine can be incorporated at step a1 and/or a6, and at step b1 and/or b6.

[0057] Yet another embodiment of the invention is directed to a method of treating hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, stroke, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, headache, or chronic heart failure. The method comprises administering a solid dosage form of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide to a subject in need of such treatment. In a preferred embodiment, the solid dosage form is orally administered to the subject.

[0058] Specific embodiments of the invention will now be demonstrated by reference to the following examples. It should be understood that these examples are disclosed solely by way of illustrating the invention and should not be taken in any way to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE 1

160/12.5/5 MG TABLET

[0059] A monolayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 1 below.

Table 1.

	Ingredient	(mg)	%
A	valsartan	160.00	40.00
B	hydrochlorothiazide	12.50	3.13
C	amlodipine besylate	6.94*	1.74
D	microcrystalline cellulose	154.56	38.64
E	crospovidone	54.00	13.50
F	colloidal silicon dioxide	3.00	0.75
G	magnesium stearate (I)	6.00	1.50
H	magnesium stearate (II)	3.00	0.75
	total	400.00	

* - corresponds to 5 mg amlodipine free base

[0060] Ingredients A-G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0061] Ingredients A, C, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, C, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0062] Ingredients A, B, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, B, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0063] Ingredients A, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B, C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B, C, and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 2

160/12.5/10 MG TABLET

[0064] A monolayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 2 below.

Table 2.

	Ingredient	(mg)	%
A	valsartan	160.00	40.00
B	hydrochlorothiazide	12.50	3.13
C	amlodipine besylate	13.87*	3.47
D	microcrystalline cellulose	147.63	36.91
E	crospovidone	54.00	13.50
F	colloidal silicon dioxide	3.00	0.75
G	magnesium stearate (I)	6.00	1.50
H	magnesium stearate (II)	3.00	0.75
	total	400.00	

* - corresponds to 10 mg amlodipine free base

[0065] Ingredients A-G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0066] Ingredients A, C, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, C, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0067] Ingredients A, B, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, B, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0068] Ingredients A, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B, C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B, C, and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-

divided batches of ingredients A, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 3

160/25/10 MG TABLET

[0069] A monolayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 3 below.

Table 3.

	Ingredient	(mg)	%
A	valsartan	160.00	40.00
B	hydrochlorothiazide	25.00	6.25
C	amlodipine besylate	13.87*	3.47
D	microcrystalline cellulose	135.13	33.78
E	crospovidone	54.00	13.50
F	colloidal silicon dioxide	3.00	0.75
G	magnesium stearate (I)	6.00	1.50
H	magnesium stearate (II)	3.00	0.75
	total	400.00	

* - corresponds to 10 mg amlodipine free base

[0070] Ingredients A-G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0071] Ingredients A, C, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, ,

combines sub-divided batches of ingredients A, C, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0072] Ingredients A, B, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, B, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0073] Ingredients A, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B, C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B, C, and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 4

160/25/5 MG TABLET

[0074] A monolayer solid dosage form of valsartan,amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 4 below.

Table 4.

	Ingredient	(mg)	%
A	valsartan	160.00	40.00
B	hydrochlorothiazide	25.00	6.25
C	amlodipine besylate	6.94*	1.74
D	microcrystalline cellulose	142.06	35.51
E	crospovidone	54.00	13.50
F	colloidal silicon dioxide	3.00	0.75
G	magnesium stearate (I)	6.00	1.50

	Ingredient	(mg)	%
H	magnesium stearate (II)	3.00	0.75
	total	400.00	

* - corresponds to 5 mg amlodipine free base

[0075] Ingredients A-G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0076] Ingredients A, C, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, C, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0077] Ingredients A, B, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, B, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0078] Ingredients A, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a

diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B, C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B, C, and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 5

320/25/10 MG TABLET

[0079] A monolayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 5 below.

Table 5.

	Ingredient	(mg)	%
A	valsartan	320.00	40.00
B	hydrochlorothiazide	25.00	3.13
C	amlodipine besylate	13.87*	1.73
D	microcrystalline cellulose	309.12	38.64
E	crospovidone	108.00	13.50
F	colloidal silicon dioxide	6.00	0.75
G	magnesium stearate (I)	12.00	1.50
H	magnesium stearate (II)	6.00	0.75
	total	800.00	

* - corresponds to 10 mg amlodipine free base

[0080] Ingredients A-G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0081] Ingredients A, C, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, C, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0082] Ingredients A, B, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, B, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

[0083] Ingredients A, D, E, F, and G are placed into a diffusion blender and blended. Then, the blended material is sieved. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient B, C and H in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of B, C, and H for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A, D, E, F, and G.) Next, the blended/milled material is compressed into monolayer solid dosage forms using a rotary tablet press, and the monolayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 6

160/12.5/5; 160/12.5/10; 160/25/5; 160/25/10 and 320/25/10 MG TABLET

[0084] A bilayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 6 below.

Table 6.

	Ingredient	(mg)	%
valsartan/hydrochlorothiazide layer			
A	valsartan	320.00	35.56
B	hydrochlorothiazide	25.00	2.78
C	microcrystalline cellulose	151.00	16.78
D	crospovidone	80.00	8.89
E	colloidal silicon dioxide	6.00	0.67
F	magnesium stearate (I)	12.00	1.33
G	magnesium stearate (II)	6.00	0.67
	subtotal	600.00	
amlodipine layer			
H	amlodipine besylate	13.87*	1.54
I	microcrystalline cellulose	279.03	31.00
J	sodium starch glycolate	6.00	0.67
K	colorant	0.20	0.02
L	magnesium stearate (III)	0.30	0.03
M	magnesium stearate (IV)	0.60	0.07
	subtotal	300.00	
	total	900.00	

- corresponds to 10 mg amlodipine free base

Table 7

		160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/5mg		160/12.5/10mg	
	Ingredient	mg/unit	%	mg/unit	%	mg/unit	%	mg/unit	%
	Valsartan and HCTZ layer								
A	Valsartan DS	160.00	26.67	160.00	35.56	160.00	35.56	160.00	26.67
B	HCTZ	25.00	4.17	25.00	5.56	12.50	2.78	12.50	2.08
C	Avicel 102	63.00	10.50	63.00	14.00	85.50	19.00	85.50	14.25
D	Crospovidone	40.00	6.67	40.00	8.89	30.00	6.67	30.00	5.00
E	Cab-O-Sil	3.00	0.50	3.00	0.67	3.00	0.67	3.00	0.50
F	Mag. St. (I)	6.00	1.00	6.00	1.33	6.00	1.33	6.00	1.00
G	Mag. St. (II)	3.00	0.50	3.00	0.67	3.00	0.67	3.00	0.50
	Sub-total	300.00		300.00		300.00		300.00	
	Amlodipine layer								
H	Amlodipine Besylate	13.87 ^a	2.31	6.94 ^b	1.54	6.94 ^b	1.54	13.87 ^a	2.31
I	Avicel PH102	279.03	46.51	139.51	31.00	139.51	31.00	279.03	46.51
J	Sodium Starch Glycolate	6.00	1.00	3.00	0.67	3.00	0.67	6.00	1.00
K	Iron oxide yellow	0.20	0.03	0.10	0.02	0.10	0.02	0.20	0.03
L	Mag. St. (III)	0.30	0.05	0.15	0.03	0.15	0.03	0.30	0.05
M	Mag. St. (IV)	0.60	0.10	0.30	0.07	0.30	0.07	0.60	0.10
	Sub-total	300.00		150.00		150.00		300.00	
	Total	600.00	100.00	450.00	100.00	450.00	100.00	600.00	100.00

^a corresponds to 10 mg amlodipine free base; ^b corresponds to 5 mg amlodipine free base

[0085] First, the valsartan is granulated by combining ingredients A-F in a diffusion blender. Then, the blended material is sieved through a screen. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient G in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-F.)

[0086] Second, the amlodipine besylate is granulated by combining ingredients H-L in a diffusion blender. Then, the blended material is sieved through a screen. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient M in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients H-L.)

[0087] Finally, the valsartan granulation and the amlodipine granulation are compressed into bilayer solid dosage forms using a bilayer rotary tablet press, and the bilayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 7

160/12.5/5; 160/12.5/10; 160/25/5; 160/25/10 and 160/12.5/5 MG TABLET

[0088] A bilayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 8 and 9 below.

Table 8.

	Ingredient	(mg)	%
valsartan layer			
A	valsartan	160.00	34.78
B	microcrystalline cellulose	108.00	23.48
C	crospovidone	30.00	6.52
D	colloidal silicon dioxide	3.00	0.65
E	magnesium stearate (I)	6.00	1.30
F	magnesium stearate (II)	3.00	0.65
	subtotal	310.00	
amlodipine/hydrochlorothiazide layer			
G	amlodipine besylate	6.94*	1.51
H	hydrochlorothiazide	12.50	2.72
I	microcrystalline cellulose	127.02	27.61
J	sodium starch glycolate	3.00	0.65
K	colorant	0.10	0.02
L	magnesium stearate (III)	0.15	0.03
M	magnesium stearate (IV)	0.30	0.07
	subtotal	150.00	
	total	460.00	

* - corresponds to 5 mg amlodipine free base

Table 9:

	160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
Ingredient	mg/unit	%	mg/unit	%	mg/unit	%	mg/unit	%
Valsartan layer								



A	Valsartan DS	160.00	26.23	160.00	26.23	160.00	26.23	320.00	34.78
B	Avicel 102	108.00	17.70	108.00	17.70	108.00	17.70	216.00	23.48
C	Crospovidone	30.00	4.92	30.00	4.92	30.00	4.92	60.00	6.52
D	Cab-O-Sil	3.00	0.49	3.00	0.49	3.00	0.49	6.00	0.65
E	Mag. St.(I)	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.98	12.00	1.30
F	Mag. St.(II)	3.00	0.49	3.00	0.49	3.00	0.49	6.00	0.65
	Sub-total	310.00		310.00		310.00		620.00	
	Amlodipine and HCTZ layer								
G	Amlodipine Besylate	13.87	2.27	6.94	1.14	13.87	2.27	13.87	1.51
H	HCTZ	25.00	4.10	25.00	4.10	12.50	2.05	25.00	2.72
I	Avicel PH102	254.03	41.64	260.96	42.78	266.53	43.69	254.03	27.61
J	Sodium Starch Glycolate	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.65
K	Iron oxide yellow	0.20	0.03	0.20	0.03	0.20	0.03	0.20	0.02
L	Mag. St. (III)	0.30	0.05	0.30	0.05	0.30	0.05	0.30	0.03
M	Mag. St. (IV)	0.60	0.10	0.60	0.10	0.60	0.10	0.60	0.07
	Sub-total	300.00		300.00		300.00		300.00	
	Total	610.00	100.00	610.00	100.00	610.00	100.00	920.00	100.00

[0089] First, the valsartan is granulated by combining ingredients A-E in a diffusion blender. Then, the blended material is sieved through a screen. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient F in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-E.)

[0090] Second, the amlodipine besylate is granulated by combining ingredients G-L in a diffusion blender. Then, the blended material is sieved through a screen. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient M in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients G-L.)

[0091] Finally, the valsartan granulation and the amlodipine granulation are compressed into bilayer solid dosage forms using a bilayer rotary tablet press, and the bilayer solid dosage forms are optionally film coated.

EXAMPLE 8

160/12.5/5; 160/12.5/10; 160/25/5; 160/25/10 and 320/25/10 Mg Tablet

[0092] A bilayer solid dosage form of valsartan, amlodipine and HCTZ was made using the ingredients set forth in Table 10 and 11 below.

Table 10

	Ingredient	160/25/10mg		160/25/5mg	
		mg/unit	%	mg/unit	%
	Valsartan and amlodipine layer				
A	Valsartan DS	160.00	25.24	160.00	25.48
B	Amlodipine besylate	13.87	2.19	6.94	1.10
C	Avicel PH102	108.13	17.06	109.07	17.37
D	Crospovidone XL	40.00	6.31	40.00	6.37
E	Cab-o-sil	3.00	0.47	3.00	0.48
F	Mg. Stearate (I)	6.00	0.95	6.00	0.96
G	Mg. Stearate (I)	3.00	0.47	3.00	0.48
	Sub-total	334.00		328.00	
	HCTZ layer				
H	HCTZ	25.00	3.94	25.00	3.98
I	Avicel PH102	267.90	42.26	267.90	42.66
J	Sodium Starch Glycolate	6.00	0.95	6.00	0.96
K	Iron oxide yellow	0.20	0.03	0.20	0.03
L	Mag. St. (III)	0.30	0.05	0.30	0.05
M	Mag. St. (IV)	0.60	0.09	0.60	0.10
	Sub-total	300.00		300.00	
	Total	634.00	100.00	628.00	100.00

Table 11

	Ingredient	160/12.5/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
		mg/unit	%	mg/unit	%	mg/unit	%
	Valsartan and amlodipine layer						
A	Valsartan DS	160.00	33.06	160.00	25.48	320.00	33.47
B	Amlodipine besylate	13.87	2.87	6.94	1.10	13.87	1.45
C	Avicel PH102	108.13	22.34	109.07	17.37	218.13	22.82
D	Crospovidone XL	40.00	8.26	40.00	6.37	80.00	8.37
E	Cab-o-sil	3.00	0.62	3.00	0.48	6.00	0.63
F	Mg. Stearate (I)	6.00	1.24	6.00	0.96	12.00	1.26
G	Mg. Stearate (I)	3.00	0.62	3.00	0.48	6.00	0.63
	Sub-total	334.00		328.00		656.00	
	HCTZ layer						
H	HCTZ	12.50	2.58	12.50	1.99	25.00	2.62
I	Avicel PH102	133.95	27.68	280.40	44.65	267.90	28.02
J	Sodium Starch Glycolate	3.00	0.62	6.00	0.96	6.00	0.63
K	Iron oxide yellow	0.10	0.02	0.20	0.03	0.20	0.02
L	Mag. St. (III)	0.15	0.03	0.30	0.05	0.30	0.03
M	Mag. St. (IV)	0.30	0.06	0.60	0.10	0.60	0.06
	Sub-total	150.00		300.00		300.00	
	Total	484.00	100.00	628.00	100.00	956.00	100.00

[0093] First, the valsartan is granulated by combining ingredients A-F in a diffusion blender. Then, the blended material is sieved through a screen. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient G in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients A-F.)

[0094] Second, the HCTZ is granulated by combining ingredients H-L in a diffusion blender. Then, the blended material is sieved through a screen. Next, the sieved material is blended again in a diffusion blender. The blended/sieved material is then compacted using a roller compactor. The compacted material is milled through a screen and then blended with ingredient M in a diffusion blender. (This second blending step achieves the desired level of lubricant for the granulation and, in certain cases, combines sub-divided batches of ingredients H-L.)

[0095] Finally, the valsartan granulation and the amlodipine granulation are compressed into bilayer solid dosage forms using a bilayer rotary tablet press, and the bilayer solid dosage forms are optionally film coated.



[0096] While the invention has been described above with reference to specific embodiments thereof, it is apparent that many changes, modifications, and variations can be made without departing from the inventive concept disclosed herein. Accordingly, it is intended to embrace all such changes, modifications, and variations that fall within the spirit and broad scope of the appended claims. All patent applications, patents, and other publications cited herein are incorporated by reference in their entirety.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A solid dosage form comprising:
valsartan;
amlodipine;
hydrochlorothiazide; and
pharmaceutically acceptable additives suitable for the preparation of solid dosage forms of valsartan.
2. The solid dosage form of claim 1, wherein the amlodipine is provided in the form of amlodipine besylate.
3. The solid dosage form of claim 1, wherein the solid dosage form takes the form of a monolayer tablet.
4. The solid dosage form of claim 1, wherein the solid dosage form takes the form of a bilayer tablet.
5. The solid dosage form of claim 4, wherein the bilayer tablet has the valsartan and the hydrochlorothiazide in a first layer and the amlodipine in a second layer.
6. The solid dosage form of claim 4, wherein the bilayer tablet has the valsartan in a first layer and the amlodipine and the hydrochlorothiazide in a second layer.
7. The solid dosage form of claim 1, wherein the valsartan is employed in an amount ranging from about 80 mg to about 640 mg.
8. The solid dosage form of claim 7, wherein the valsartan is employed in an amount selected from 160 mg and 320 mg.
9. The solid dosage form of claim 1, wherein the amlodipine is employed in an amount ranging from about 2.5 mg to about 20 mg.
10. The solid dosage form of claim 9, wherein the amlodipine is employed in an amount selected from 5 mg and 10 mg.

11. The solid dosage form of claim 1, wherein the hydrochlorothiazide is employed in an amount ranging from about 6.25 mg to about 50 mg.

12. The solid dosage form of claim 11, wherein the hydrochlorothiazide is employed in an amount selected from 12.5 mg and 25 mg.

13. The solid dosage form of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable additives are selected from the group consisting of diluents, disintegrants, glidants, lubricants, binders, colorants and combinations thereof.

14. A method of making a solid dosage form comprising the steps of:

- (a) blending valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material;
- (b) sieving the blended material to form a sieved material;
- (c) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
- (d) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
- (e) milling the compacted material to form a milled material;
- (f) blending the milled material to form blended/milled material; and
- (g) compressing the blended/milled material to form a monolayer solid dosage form.

15. The method of claim 14 further comprising the step of:

- (h) film coating the monolayer solid dosage form.

16. A method of making a solid dosage form comprising the steps of:

- (a) granulating valsartan, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form a valsartan granulation;
- (b) blending amlodipine, pharmaceutically acceptable additives and optionally hydrochlorothiazide to form an amlodipine blend; and
- (c) compressing the valsartan granulation and the amlodipine blend together to form a bilayer solid dosage form,
wherein hydrochlorothiazide is present in the valsartan granulation and/or the amlodipine blend.

17. The method of claim 16, wherein step (a) comprises the steps of:

- (a1) blending valsartan, pharmaceutically acceptable additives and hydrochlorothiazide to form a blended material;
 - (a2) sieving the blended material to form a sieved material;
 - (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
 - (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
 - (a5) milling the compacted material to form a milled material; and
 - (a6) blending the milled material to form the valsartan granulation.
18. The method of claim 16, wherein step (a) comprises the steps of:
- (a1) blending valsartan and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material;
 - (a2) sieving the blended material to form a sieved material;
 - (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
 - (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
 - (a5) milling the compacted material to form a milled material; and
 - (a6) blending the milled material and hydrochlorothiazide to form the valsartan granulation.
19. The method of claim 16, wherein step (b) comprises a granulation process comprising the steps of:
- (b1) blending amlodipine, pharmaceutically acceptable additives and hydrochlorothiazide to form a blended material;
 - (b2) sieving the blended material to form a sieved material;
 - (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
 - (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
 - (b5) milling the compacted material to form a milled material; and
 - (b6) blending the milled material to form an amlodipine granulation.
20. The method of claim 16, wherein step (b) comprises a granulation process comprising the steps of:
- (b1) blending amlodipine and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material;
 - (b2) sieving the blended material to form a sieved material;

- (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
- (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
- (b5) milling the compacted material to form a milled material; and
- (b6) blending the milled material and hydrochlorothiazide to form an amlodipine granulation.

21. The method of claim 16 further comprising the step of:

- (d) film coating the bilayer solid dosage form.

22. A method of making a solid dosage form comprising the steps of:

- (a) granulating valsartan, pharmaceutically acceptable additives and amlodipine to form a valsartan granulation;
- (b) blending hydrochlorothiazide, pharmaceutically acceptable additives to form a hydrochlorothiazide blend; and
- (c) compressing the valsartan granulation and the hydrochlorothiazide blend together to form a bilayer solid dosage form.

23. The method of claim 22, wherein step (a) comprises the steps of:

- (a1) blending valsartan, pharmaceutically acceptable additives and amlodipine to form a blended material;
- (a2) sieving the blended material to form a sieved material;
- (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
- (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
- (a5) milling the compacted material to form a milled material; and
- (a6) blending the milled material to form the valsartan granulation.

24. The method of claim 22, wherein step (a) comprises the steps of:

- (a1) blending valsartan and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material;
- (a2) sieving the blended material to form a sieved material;
- (a3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
- (a4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
- (a5) milling the compacted material to form a milled material; and

(a6) blending the milled material and amlodipine to form the valsartan granulation.

25. The method of claim 22, wherein step (b) comprises a granulation process comprising the steps of:

- (b1) blending hydrochlorothiazide and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material;
- (b2) sieving the blended material to form a sieved material;
- (b3) blending the sieved material to form a blended/sieved material;
- (b4) compacting the blended/sieved material to form a compacted material;
- (b5) milling the compacted material to form a milled material; and
- (b6) blending the milled material to form a hydrochlorothiazide granulation.

26. The method of claim 22 further comprising the step of:

- (d) film coating the bilayer solid dosage form.

27. A method of treating hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, stroke, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, headache, or chronic heart failure, wherein the method comprises administering a solid dosage form as defined in claim 1 to a subject in need of such treatment.

28. The method of treating according to claim 27, wherein the solid dosage form is orally administered to the subject.

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(LOGO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de Publicación Internacional:
3 de Enero de 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2008/002905 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional:

A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/US2007/072097

(22) Fecha de presentación internacional:

26 de Junio de 2007 (26.06.2007)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/805,883

27 de Junio de 2006 (27.06.2006)

US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante: (para AT únicamente): **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): **CAO, Yu** [CN/US]; 3379 Route 46, Apt. 18F, Parsippany, NJ 07054 (US). **JOSHI, Yatindra** [US/US]; 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US). **LI, Ping** [US/US]; 34 Honeyman Road, Basking Ridge, NJ 07920 (US). **PUDIPEDDI, Madhusudhan** [US/IN]; Flat 601, Clementia Housing Society, 103, St. Leo Road, Bandra (W), Mumbai 400050 (IN). **ROYCE, Alan, Edward** [US/US]; RR 4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353 (US). **WAGNER, Robert, Frank** [US/US]; 1 Cedarview Court, Hillsborough, NJ 08844 (US). **ZHU, Jiahao** [CN/US]; 117 Reynolds Avenue, Whippany, NJ 07981 (US).

(74) Agente: **FERRARO, Gregory, D.**; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg., 104, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(81) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): 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, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

— el derecho de solicitante para aplicar y garantizar una patente (Regla 4.17(ii))
- en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la última solicitud (Regla 4.17 (iii)).

Publicada:

— Con reporte de búsqueda internacional
— Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y volverse a publicar en el caso de la recepción de enmiendas

(88) Fecha de Publicación del Reporte de Búsqueda Internacional:

Diciembre 11, 2008

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE VALSARTAN, AMLODIPINA, E HIDROCLOROTIAZIDA, Y MÉTODO PARA ELABORARLAS

(57) Resumen: Se elaboran formas de dosificación sólidas de una sola capa, de dos capas, y de tres capas, de una combinación de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida.

WO 2008/002905 A3

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE VALSARTAN,
AMLODIPINA, E HIDROCLOROTIAZIDA, Y MÉTODO PARA
ELABORARLAS**

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formulaciones de dosificación sólidas que contienen una combinación de valsartan, amlodipina, y un diurético, tal como hidroclorotiazida, así como a
10 métodos para elaborar estas formas de dosificación sólidas, y a un método para el tratamiento de un sujeto con estas formas de dosificación sólidas.

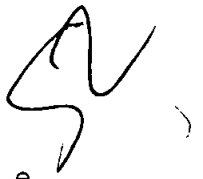
Técnica Antecedente Relacionada

El desarrollo de formulaciones de dosificación sólidas en
15 combinación fija de ciertos ingredientes activos es desafiante. Como se utiliza en la presente, "combinación fija" se refiere a una combinación de dos o más fármacos o ingredientes activos presentados en una sola unidad de dosificación, tal como una tableta o una cápsula; además, como se utiliza en la presente, "combinación
20 libre" se refiere a una combinación de dos o más fármacos o ingredientes activos dosificados de una manera simultánea, pero como dos o más unidades de dosificación. Cuando se formulan las formulaciones de dosificación sólidas en combinación fija, el objetivo es proporcionar una forma de dosificación en combinación de
25 ingredientes activos conveniente para el paciente que sea

bioequivalente a la combinación libre correspondiente de los mismos ingredientes activos, y/o que suministre un efecto farmacodinámico superior que los componentes individuales. El desarrollo de formulaciones de dosificación en combinación fija que sean bioequivalentes a la combinación libre es desafiante, debido a la multiplicidad de desafíos que se presentan por las propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas de los fármacos que se busca combinar.

Por ejemplo, el valsartan tiene una biodisponibilidad oral absoluta de solamente aproximadamente el 25 por ciento, con un amplio intervalo del 10 al 35 por ciento. El valsartan también tiene una solubilidad dependiente del pH, por la cual está en un intervalo desde muy ligeramente soluble en un medio ambiente ácido, hasta soluble en un medio ambiente neutro del tracto gastrointestinal. Adicionalmente, el desarrollo de una forma de dosificación oral de valsartan conveniente para el paciente es desafiante debido a su baja densidad en volumen. El besilato de amlodipina es ligeramente soluble en agua, y tiene una biodisponibilidad absoluta del 64 al 90 por ciento. La hidroclorotiazida es ligeramente soluble en agua, y tiene una biodisponibilidad oral del 60 al 80 por ciento. Como un resultado de estas propiedades biofarmacéuticas complejas, es desafiante el desarrollo de una forma de dosificación en combinación fija de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, que sea bioequivalente a la combinación libre de los mismos.

De conformidad con lo anterior, sería deseable una formulación



de dosificación sólida en combinación fija de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, que sea bioequivalente a la combinación libre correspondiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 En una primera modalidad, la presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende una combinación de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas de dosificación sólidas. En las modalidades preferidas de
10 esta invención, la base libre de amlodipina se proporciona en la forma del besilato de amlodipina, y los aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan a partir de diluyentes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos.

15 En ciertas modalidades preferidas de esta invención, la forma de dosificación sólida es una tableta de una sola capa. En otras modalidades preferidas de esta invención, la forma de dosificación sólida es una tableta de dos capas, por ejemplo, teniendo el valsartan y la hidroclorotiazida en una capa, y la amlodipina en otra
20 capa, o teniendo el valsartan en una capa, y la amlodipina y la hidroclorotiazida en otra capa, o teniendo el valsartan y la amlodipina en una capa, y la hidroclorotiazida en otra capa. En otras modalidades preferidas de esta invención, la forma de dosificación sólida es una tableta de tres capas, por ejemplo teniendo los tres
25 ingredientes activos en capas separadas. La cantidad de valsartan



empleada en estas formas de dosificación sólidas, de una sola capa o de dos capas, de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 40 miligramos a aproximadamente 640 miligramos, de preferencia de 80 miligramos a 640 miligramos, y muy
5 preferiblemente es de 160 miligramos o de 320 miligramos. La cantidad de amlodipina empleada en estas formas de dosificación sólidas, de una sola capa o de dos capas, de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 2.5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos, y más preferiblemente es de 5 miligramos o de 10
10 miligramos. La cantidad de hidroclorotiazida empleada en estas formas de dosificación sólidas, de una sola capa o de dos capas, de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 6.25 miligramos a aproximadamente 50 miligramos, y más preferiblemente es de 12.5 miligramos o de 25 miligramos.

15 En una segunda modalidad, la presente invención se refiere a un método para elaborar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan, amlodipina, hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material
20 mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (e) moler el material compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material
25 molido para formar un material mezclado/molido; y (g) comprimir el

material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida en una sola capa. Una modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida en una sola capa.

5 En una tercera modalidad, esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hechas de acuerdo con el método de la segunda modalidad.

 En una cuarta modalidad, la presente invención se refiere a un método para elaborar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (e) moler el material compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material molido con amlodipina e hidroclorotiazida, para formar un material mezclado/molido; y (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida en una sola capa. Una modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida en una sola capa.

10
15
20

 En una quinta modalidad, esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hechas de acuerdo con el método de la cuarta modalidad.

25

En una sexta modalidad, la presente invención se refiere a un método para elaborar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan, amlodipina, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (e) moler el material compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material molido con hidroclorotiazida, para formar un material mezclado/molido; y (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida en una sola capa. Una modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida en una sola capa.

En una séptima modalidad, esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hechas de acuerdo con el método de la sexta modalidad.

En una octava modalidad, la presente invención se refiere a un método para elaborar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan, hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar

el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;

(e) moler el material compactado para formar un material molido; (f)

mezclar el material molido con amlodipina para formar un material

mezclado/molido; y (g) comprimir el material mezclado/molido para

5 formar una forma de dosificación sólida en una sola capa. Una

modalidad preferida de esta invención también incluye un paso

opcional, el paso (h) recubrir con película la forma de dosificación

sólida de una sola capa.

En una novena modalidad, esta invención se refiere a formas
10 de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida,
hechas de acuerdo con el método de la octava modalidad.

En una décima modalidad, la presente invención se refiere a un
método para elaborar una forma de dosificación sólida de valsartan,
amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a)
15 granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y
opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una granulación de
valsartan; (b) granular amlodipina, aditivos farmacéuticamente
aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una
granulación de amlodipina; y (c) comprimir la granulación de
20 valsartan y la granulación de amlodipina juntas para formar una
forma de dosificación sólida en dos capas, en donde la
hidroclorotiazida está presente en la granulación de valsartan y/o en
la mezcla de amlodipina. En una modalidad preferida de la invención,
el paso (a) comprende los pasos de: (a1) mezclar valsartan, aditivos
25 farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida,



para formar un material mezclado; (a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; 5 (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y (a6) mezclar el material molido para formar la granulación de valsartan. En otra modalidad preferida, el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de: (b1) mezclar amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente 10 hidrocortiazida, para formar un material mezclado; (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (b5) moler el material compactado para formar un 15 material molido; y (b6) mezclar el material molido para formar una granulación de amlodipina. Otra modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas. La hidrocortiazida se puede incorporar en el paso a1 y/o a6, y en el 20 paso b1 y/o b6.

En una décimo primera modalidad, esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidrocortiazida, hechas de acuerdo con el método de la décima modalidad.

25 En otra modalidad, esta invención se refiere a un método para

elaborar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar una granulación de valsartan; (b) granular hidroclorotiazida, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar una granulación de hidroclorotiazida; y (c) comprimir la granulación de valsartan y la granulación de hidroclorotiazida juntas para formar una forma de dosificación sólida de dos capas, en donde la amlodipina está presente en la granulación de valsartan y/o en la mezcla de hidroclorotiazida. En una modalidad preferida de la invención, el paso (a) comprende los pasos de: (a1) mezclar valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar un material mezclado; (a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y (a6) mezclar el material molido para formar la granulación de valsartan. En otra modalidad preferida, el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de: (b1) mezclar hidroclorotiazida, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar un material mezclado; (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d4) compactar el material

mezclado/tamizado para formar un material compactado; (b5) moler el material compactado para formar un material molido; y (b6) mezclar el material molido para formar una granulación de hidroclorotiazida. Otra modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas. La amlodipina se puede incorporar en el paso a1 y/o a6, y en el paso b1 y/o b6.

Todavía otra modalidad de la invención se refiere a un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arterioesclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, embolia, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, dolor de cabeza, o insuficiencia cardíaca crónica, el cual comprende administrar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En una modalidad preferida, la forma de dosificación sólida se administra oralmente al sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas, las cuales contienen una combinación de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida.

La primera modalidad de la invención se refiere a una forma de dosificación sólida que comprende una combinación de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas de dosificación

60

sólidas. Las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden tomar la forma de tabletas de una sola capa (teniendo el valsartan, la amlodipina, y la hidroclorotiazida en una capa), o tabletas de dos capas (por ejemplo, teniendo el valsartan en una 5 capa, y la amlodipina y la hidroclorotiazida en otra capa, o teniendo el valsartan y la hidroclorotiazida en una capa, y la amlodipina en otra capa, o teniendo el valsartan y la amlodipina en una capa, y la hidroclorotiazida en otra capa), o tabletas de tres capas (por ejemplo, teniendo el valsartan, la amlodipina, y la hidroclorotiazida 10 todas en capas separadas), o una tableta de tres capas, con dos capas activas (amlodipina + hidroclorotiazida, amlodipina + valsartan) separadas por una capa no activa, y una tercera capa de valsartan o hidroclorotiazida o amlodipina.

El valsartan ((S)-N-valeril-N-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il}-metil}-valina), adecuado para utilizarse en la presente invención, se 15 puede adquirir en las fuentes comerciales, o se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos. Por ejemplo, la preparación del valsartan se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,399,578, cuya divulgación total se incorpora 20 a la presente como referencia. El valsartan se puede utilizar para los propósitos de esta invención en su forma libre, así como en cualquier forma de sal adecuada.

El valsartan se emplea en una cantidad que está típicamente en el intervalo de aproximadamente 40 miligramos a aproximadamente 25 640 miligramos, de preferencia de aproximadamente 80 miligramos a

aproximadamente 320 miligramos, y muy preferiblemente es de aproximadamente 160 miligramos o de aproximadamente 320 miligramos, en una tableta de una sola capa o en una tableta de dos capas o en una tableta de tres capas. La cantidad de valsartan mencionada anteriormente se refiere a la cantidad de valsartan libre o a la sal del mismo presente en una forma de dosificación sólida dada.

La amlodipina (bencensulfonato de 3-etil-5-metil-2-(2-amino-etoxi-metil)-4-(2-cloro-fenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridin-dicarboxilato), adecuada para utilizarse en la presente invención, se puede adquirir en las fuentes comerciales, o se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos. La amlodipina se puede utilizar para los propósitos de esta invención en su forma libre, así como en cualquier forma de sal adecuada; en una modalidad preferida de esta invención, se suministra la base libre de amlodipina a las formas de dosificación sólidas a través del uso del besilato de amlodipina.

La amlodipina se emplea en una cantidad que está en el intervalo de 2.5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos, de preferencia de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 10 miligramos, y muy preferiblemente es de aproximadamente 5 miligramos o de aproximadamente 10 miligramos, en una tableta de una sola capa o en una tableta de dos capas o en una tableta de tres capas. La cantidad de amlodipina mencionada anteriormente se refiere a la cantidad de amlodipina libre presente en una forma de dosificación sólida dada.

La hidroclorotiazida adecuada para utilizarse en la presente invención se puede adquirir en las fuentes comerciales, o se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos. La hidroclorotiazida se puede utilizar para los propósitos de esta invención en su forma libre, así como en cualquier forma de sal adecuada.

La hidroclorotiazida se emplea en una cantidad que está en el intervalo de 6.25 miligramos a aproximadamente 50 miligramos, de preferencia de aproximadamente 12.5 miligramos a aproximadamente 25 miligramos, y muy preferiblemente es de aproximadamente 12.5 miligramos o de aproximadamente 25 miligramos, en una tableta de una sola capa o en una tableta de dos capas o en una tableta de tres capas. La cantidad de hidroclorotiazida mencionada anteriormente se refiere a la cantidad de hidroclorotiazida libre presente en una forma de dosificación sólida dada.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen, sin limitación, diluyentes o rellenos, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos. La cantidad de cada aditivo en una formulación de dosificación sólida puede variar dentro de los intervalos convencionales en la materia.

Los diluyentes adecuados incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa MK GR), manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcar, hidroxipropilcelulosa de sustitución baja, difosfato de calcio, lactosa, y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un diluyente se puede emplear en



una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 32 por ciento a aproximadamente el 51 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Para las tabletas de una sola capa, de preferencia se emplea un diluyente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 32 por ciento a aproximadamente el 39 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida. Para las tabletas de dos capas, de preferencia se emplea un diluyente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 47 por ciento a aproximadamente el 51 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida.

Los desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, L-hidroxi-propil-celulosa, croscarmelosa de sodio, y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un desintegrante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 14 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Para las tabletas de una sola

capa, de preferencia se emplea un desintegrante en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 14 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida. Para las tabletas de dos capas, de preferencia se emplea un desintegrante en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 7 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida.

Los derrapantes adecuados incluyen, sin limitación, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), tri-silicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un derrapante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.6 por ciento a aproximadamente el 0.8 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Para las tabletas de una sola capa, de preferencia se emplea un derrapante en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0.75 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida. Para las tabletas de dos capas, se emplea un

derrapante en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0.65 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida.

5 Los lubricantes adecuados incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio o de calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco, y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un lubricante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a
10 aproximadamente el 10 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 3 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Para las tabletas de una sola capa, un lubricante de preferencia se emplea en una cantidad en el
15 intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida. Para las tabletas de dos capas, un lubricante de preferencia se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.1
20 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 2 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida.

Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, polivinil-pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
25 almidón pre-gelatinizado, celulosa microcristalina (por ejemplo,

celulosa MK GR), y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un aglutinante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, de preferencia en una cantidad de aproximadamente el 10 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida (antes de cualquier recubrimiento de película opcional). Para las tabletas de una sola capa, un aglutinante de preferencia se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 10 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida. Para las tabletas de dos capas, un aglutinante de preferencia se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 10 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida.

Los colorantes adecuados incluyen, sin limitación, óxidos de hierro, tales como óxido de hierro amarillo, rojo, y negro, y dióxido de titanio, y combinaciones de los mismos. Cuando está presente, un colorante se puede emplear en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0.01 por ciento a aproximadamente el 0.1 por ciento en peso de la forma de dosificación sólida (antes de cualquier recubrimiento de película opcional. En una modalidad preferida, las tabletas de una sola capa no contienen colorante alguno. El recubrimiento de película para las tabletas de una sola capa se da en las Tablas de ejemplo.

Las formas de dosificación sólidas de la primera modalidad de la invención son formas de dosificación en tabletas de una sola capa o de dos capas, de una dureza adecuada, por ejemplo, una dureza promedio en el intervalo de aproximadamente 60 N a aproximadamente 350 N para las formas de una sola capa, y una dureza promedio en el intervalo de aproximadamente 100 N a aproximadamente 350 N para las formas de dos capas. Esta dureza promedio se determina antes de la aplicación de cualquier recubrimiento de película sobre las formas de dosificación sólidas.

En este aspecto, una modalidad preferida de esta invención se refiere a las formas de dosificación sólidas que están recubiertas con película. Los recubrimientos de película adecuados son conocidos y están comercialmente disponibles, o se pueden hacer de acuerdo con los métodos conocidos. Típicamente, el material de recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérica que comprende un material tal como hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, y colorante. En términos generales, se aplica un material de recubrimiento de película en una cantidad tal que proporcione un recubrimiento de película que esté en el intervalo de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 7 por ciento en peso de la tableta recubierta de película.

La segunda modalidad de la presente invención se refiere a un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan, amlodipina, hidroclorotiazida, y

aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material
mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material
tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material
mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado
5 para formar un material compactado; (e) moler el material
compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material
molido para formar un material mezclado/molido; y (g) comprimir el
material mezclado/molido para formar una forma de dosificación
sólida de una sola capa. Los detalles con respecto al valsartan, la
10 amlodipina, la hidroclorotiazida, y los aditivos farmacéuticamente
aceptables, es decir, la fuente, la cantidad, etc., son como se
estipulan anteriormente con respecto a la primera modalidad de la
invención. Esta modalidad puede ser en la forma de todas las
permutaciones posibles, por ejemplo, el valsartan se puede mezclar
15 solo, y se pueden agregar la amlodipina y la hidroclorotiazida en el
paso de mezcla final.

En el primer paso del método de la segunda modalidad, se
mezclan el valsartan, la amlodipina, la hidroclorotiazida, y los
aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material
20 mezclado. La mezcla se puede llevar a cabo empleando cualquier
elemento adecuado, tal como una licuadora por difusión o una
mezcladora por difusión. En el segundo paso, el material mezclado
se tamiza para formar un material mezclado. La tamización se puede
llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. En el tercer
25 paso del método de la segunda modalidad, el material tamizado se

mezcla para formar un material mezclado/tamizado. Nuevamente, la mezcla se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado.

En el cuarto paso, el material mezclado/tamizado se compacta para formar un material compactado. La compactación se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, la compactación se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillo con una fuerza de compactación en el intervalo de aproximadamente 0.5 kN a aproximadamente 90 kN, de preferencia de aproximadamente 20 kN a aproximadamente 60 kN. La compactación se puede llevar a cabo formando un fango con los polvos mezclados para hacer tabletas grandes que luego se les reduce el tamaño.

En el quinto paso del método de la segunda modalidad, el material compactado se muele para formar un material molido. La molienda se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. En el sexto paso, el material molido se mezcla para formar un material mezclado/molido. Aquí nuevamente, la mezcla se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. En el paso final del método de la segunda modalidad, el material mezclado/molido se comprime para formar una forma de dosificación sólida de una sola capa. La compresión se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, la compresión se lleva a cabo utilizando una prensa de tabletas giratoria. La fuerza de compresión para esta prensa de tabletas giratoria típicamente está en el intervalo de aproximadamente 5 kN a aproximadamente 40



kN.

Opcionalmente, el método de la segunda modalidad comprende el paso de: (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida de una sola capa. Los detalles con respecto al material de recubrimiento de película, es decir, los componentes, las cantidades, etc., son como se describen anteriormente con respecto a la primera modalidad de la invención. El recubrimiento de película se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado.

En una tercera modalidad, la invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan hechas de acuerdo con el método de la segunda modalidad.

En una cuarta modalidad, la presente invención se refiere a un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (e) moler el material compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material molido con amlodipina e hidroclorotiazida, para formar un material mezclado/molido; y (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida de una sola capa. Una modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (h) recubrir con película la forma



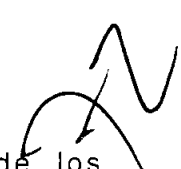
de dosificación sólida de una sola capa.

En una quinta modalidad, esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hechas de acuerdo con el método de la cuarta modalidad.

5 En una sexta modalidad, la presente invención se refiere a un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan, amlodipina, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (b)
10 tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (e) moler el material compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material
15 molido con hidroclorotiazida, para formar un material mezclado/molido; y (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida de una sola capa. Una modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (h) recubrir con película la forma de dosificación
20 sólida de una sola capa.

En una séptima modalidad, esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hechas de acuerdo con el método de la sexta modalidad.

25 En una octava modalidad, la presente invención se refiere a un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de



valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) mezclar valsartan, hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado; (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (c) 5 mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (e) moler el material compactado para formar un material molido; (f) mezclar el material molido con amlodipina, para formar un material mezclado/molido; y 10 (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida de una sola capa. Una modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida de una sola capa.

En una novena modalidad, la invención se refiere a formas de 15 dosificación sólidas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hechas de acuerdo con el método de la octava modalidad.

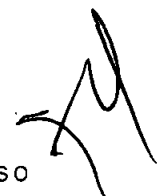
La décima modalidad de la presente invención se refiere a un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los 20 pasos de: (a) granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una granulación de valsartan; (b) mezclar amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una mezcla de amlodipina; y (c) comprimir la granulación 25 de valsartan y la mezcla de amlodipina juntas para formar una forma



de dosificación sólida de dos capas, en donde la hidroclorotiazida está presente en la granulación de valsartan y/o en la mezcla de amlodipina. Los detalles con respecto al valsartan, la amlodipina, la hidroclorotiazida, y los aditivos farmacéuticamente aceptables, es
5 decir, la fuente, cantidad, etc., son como se estipulan anteriormente con respecto a la primera modalidad de la invención.

En el primer paso del método de la décima modalidad, el valsartan se granula con aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una granulación de
10 valsartan. La granulación de valsartan se puede llevar a cabo por cualquier medio adecuado. En una modalidad preferida de esta invención, la granulación de valsartan se lleva a cabo mediante: (a1) mezclar valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar un material mezclado;
15 (a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y (a6) mezclar el
20 material molido para formar la granulación de valsartan. La hidroclorotiazida se puede incorporar en el paso a1 y/o a6.

La mezcla del paso (a1) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente el valsartan, los aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente la hidroclorotiazida,
25 se despachan hacia un recipiente adecuado, tal como una licuadora



por difusión o una mezcladora por difusión. La tamización del paso (a2) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. La mezcla del paso (a3) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. La compactación del paso (a4) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, la compactación se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillo con una fuerza de compactación en el intervalo de aproximadamente 0.5 kN a aproximadamente 90 kN, de preferencia de aproximadamente 20 a 60 kN. La compactación también se puede llevar a cabo formando un fango con los polvos mezclados para formar tabletas grandes, que luego se les reduce el tamaño. La molienda del paso (a5) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, el material compactado se muele a través de un molino de tamización. La mezcla del paso (a6) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. De una manera preferible, el material molido se mezcla, con frecuencia con un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un lubricante, en una licuadora por difusión.

En el segundo paso del método de la décima modalidad, la amlodipina se mezcla con los aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una mezcla de amlodipina. La granulación de amlodipina se puede llevar a cabo mediante cualquier elemento adecuado. En una modalidad preferida, el paso de mezcla (b) comprende el proceso de granular la amlodipina. La granulación de amlodipina se puede llevar a cabo

mediante cualquier elemento adecuado, incluyendo, pero no limitándose a, granulación húmeda, granulación seca, granulación por fusión, o mezcla seca. En una modalidad más preferida de esta invención, la granulación de amlodipina se lleva a cabo mediante:

5 (b1) mezclar la amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar un material mezclado; (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (b4) compactar el material mezclado/tamizado

10 para formar un material compactado; (b5) moler el material compactado para formar un material molido; y (b6) mezclar el material molido para formar una granulación de amlodipina. La hidroclorotiazida se puede incorporar en el paso b1 y/o b6. La hidroclorotiazida se puede incorporar mediante cualquier elemento

15 adecuado, incluyendo, pero no se limitándose a, granulación húmeda, granulación seca, granulación por fusión, o mezcla seca.

La mezcla del paso (b1) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. La tamización del paso (b2) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. La mezcla del

20 paso (b3) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. La compactación del paso (b4) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, la compactación se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillo con una fuerza de compactación en el intervalo de aproximadamente

25 0.5 kN a aproximadamente 90 kN, de preferencia de

aproximadamente 20 kN a aproximadamente 60kN. La molienda del paso (b5) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, el material compactado se muele a través de un molino de tamización. La mezcla del paso (b6) se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado.

En el paso final del método de la décima modalidad, la granulación de valsartan y la mezcla de amlodipina se comprimen juntas para formar una forma de dosificación sólida de dos capas. La compresión se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado. Típicamente, la compresión se lleva a cabo utilizando una prensa de tabletas giratoria de dos capas. La fuerza de compresión típica está en el intervalo de aproximadamente 5 kN a aproximadamente 40 kN.

En esta modalidad, la hidroclorotiazida está presente en una de la granulación de valsartan o la mezcla de amlodipina. En otras palabras, la inclusión de hidroclorotiazida en la forma de dosificación sólida de dos capas no es opcional; solamente es variable su colocación en la misma, es decir, en la capa de valsartan o en la capa de amlodipina. Sin embargo, en otras modalidades, la hidroclorotiazida puede estar presente sola en una capa separada.

De una manera opcional, el método de la décima modalidad comprende el paso de: (d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas. Los detalles con respecto al material de recubrimiento de película, es decir, los componentes, las cantidades, etc., son como se describen anteriormente con respecto

a la primera modalidad de la invención. El recubrimiento de película se puede llevar a cabo utilizando cualquier elemento adecuado.

Una decimoprimera modalidad de la presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida de dos capas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, hecha de acuerdo con el método de la décima modalidad.

En otra modalidad, esta invención se refiere a un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, el cual comprende los pasos de: (a) granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar una granulación de valsartan; (b) granular hidroclorotiazida, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar una granulación de hidroclorotiazida; y (c) comprimir la granulación de valsartan y la granulación de hidroclorotiazida juntas para formar una forma de dosificación sólida de dos capas, en donde la amlodipina está presente en la granulación de valsartan y/o en la mezcla de hidroclorotiazida. En una modalidad preferida de la invención, el paso (a) comprende los pasos de: (a1) mezclar valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar un material mezclado; (a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y (a6)



mezclar el material molido para formar la granulación de valsartan. En otra modalidad preferida, el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de: (b1) mezclar hidroclorotiazida, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente amlodipina, para formar un material mezclado; (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado; (b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado; (b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado; (b5) moler el material compactado para formar un material molido; y (b6) mezclar el material molido para formar una granulación de hidroclorotiazida. Otra modalidad preferida de esta invención también incluye un paso opcional, el paso (d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas. La amlodipina se puede incorporar en el paso a1 y/o a6, y en el paso b1 y/o b6.

Todavía otra modalidad de la invención se refiere a un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arterioesclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, embolia, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, dolor de cabeza, o insuficiencia cardíaca crónica. El método comprende administrar una forma de dosificación sólida de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En una modalidad preferida, la forma de dosificación sólida se administra oralmente al sujeto.

Las modalidades específicas de la invención se demostrarán

ahora haciendo referencia a los siguientes Ejemplos. Se debe entender que estos Ejemplos se dan a conocer exclusivamente a manera de ilustración de la invención, y no se deben tomar de ninguna manera para limitar el alcance de la presente invención.

5

EJEMPLO 1**TABLETA DE 160/12.5/5 MG**

Se hizo una forma de dosificación sólida de una sola capa de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en la siguiente Tabla 1.

10

Tabla 1

	Ingrediente	(mg)	%
	A Valsartan	160.00	40.00
	B Hidroclorotiazida	12.50	3.13
15	C Besilato de amlodipina	6.94*	1.74
	D Celulosa microcristalina	154.56	38.64
	E Crospovidona	54.00	13.50
	F Dióxido de silicio coloidal	3.00	0.75
20	G Estearato de magnesio (I)	6.00	1.50
	H Estearato de magnesio (II)	3.00	0.75
	Total	400.00	

25

*Corresponde a 5 miligramos de base libre de amlodipina.

Los ingredientes A-G se colocan en una mezcladora por



difusión, y se mezclan. Entonces, se tamiza el material mezclado. En
seguida, se mezcla nuevamente el material tamizado en una
mezcladora por difusión. Luego se compacta el material
mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material
5 compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el
ingrediente H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso
de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la
granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los
ingredientes A-G). En seguida, el material mezclado/molido se
10 comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa,
utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de
dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con
película.

Los ingredientes A, C, D, E, F, y G se colocan en una
15 mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces, se tamiza el
material mezclado. En seguida, el material tamizado se mezcla
nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el
material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El
material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se
20 mezcla con los ingredientes B y H en una mezcladora por difusión.
(Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H
para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos
de los ingredientes A, C, D, E, F, y G). En seguida, el material
mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de
25 una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las

formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, B, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces, se tamiza el material mezclado. En seguida, se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes C y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, B, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Luego se tamiza el material mezclado. En seguida, se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Entonces se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B, C, y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B, C, y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los



ingredientes A, D, E, F, y G). En seguida, el material
mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de
una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las
formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se
5 recubren con película.

EJEMPLO 2

TABLETA DE 160/12.5/5 MG

Se hizo una forma de dosificación sólida de una sola capa de
valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes
10 estipulados en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

	Ingrediente	(mg)	%
	A Valsartan	160.00	40.00
15	B Hidroclorotiazida	12.50	3.13
	C Besilato de amlodipina	13.87*	3.47
	D Celulosa microcristalina	147.63	36.91
	E Crospovidona	54.00	13.50
20	F Dióxido de silicio coloidal	3.00	0.75
	G Estearato de magnesio (I)	6.00	1.50
	H Estearato de magnesio (II)	3.00	0.75
	Total	400.00	

25

*Corresponde a 10 miligramos de base libre de amlodipina.



Los ingredientes A-G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Luego se tamiza el material mezclado. En seguida, se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Entonces se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-G). En seguida, se comprime el material mezclado/molido en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, C, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, C, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de

una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, B, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida, el material tamizado se mezcla nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes C y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de VIH para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, B, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. El material mezclado/tamizado se compacta entonces utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B, C, y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B, C, y H para

la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

EJEMPLO 3

TABLETA DE 160/25/10 MG

Se hizo una forma de dosificación sólida de una sola capa de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

	Ingrediente	(mg)	%
A	Valsartan	160.00	40.00
B	Hidroclorotiazida	25.00	6.25
C	Besilato de amlodipina	13.87*	3.47
D	Celulosa microcristalina	135.13	33.78
E	Crospovidona	54.00	13.50
F	Dióxido de silicio coloidal	3.00	0.75
G	Estearato de magnesio (I)	6.00	1.50
H	Estearato de magnesio (II)	3.00	0.75
	Total	400.00	

*Corresponde a 10 miligramos de base libre de amlodipina.

cb

Los ingredientes A-G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-G). En seguida, se comprime el material mezclado/molido en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, C, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, C, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de

una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria. Las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, B, D, E, F, y G se colocan en una
5 mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se
10 mezcla con los ingredientes C y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, B, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de
15 una sola capa utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado.
20 En seguida se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B, C, y H en una mezcladora por difusión. (Este
25 segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B, C, y H para

la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

EJEMPLO 4

TABLETA DE 160/25/5 MG

Se hizo una forma de dosificación sólida de una sola capa de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

	Ingrediente	(mg)	%
A	Valsartan	160.00	40.00
B	Hidroclorotiazida	25.00	6.25
C	Besilato de amlodipina	6.94*	1.74
D	Celulosa microcristalina	142.06	35.51
E	Crospovidona	54.00	13.50
F	Dióxido de silicio coloidal	3.00	0.75
G	Estearato de magnesio (I)	6.00	1.50
H	Estearato de magnesio (II)	3.00	0.75
	Total	400.00	

*Corresponde a 5 miligramos de base libre de amlodipina.

Los ingredientes A-G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Luego se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y entonces se mezcla con el ingrediente H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, C, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, C, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de



una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, B, D, E, F, y G se colocan en una
5 mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se
10 mezcla con los ingredientes C y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, B, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de
15 una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado.
20 En seguida se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B, C, y H en una mezcladora por difusión. (Este
25 segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B, C, y H para

la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

EJEMPLO 5

TABLETA DE 320/25/10 MG

Se hizo una forma de dosificación sólida de una sola capa de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

	Ingrediente	(mg)	%
A	Valsartan	320.00	40.00
B	Hidroclorotiazida	25.00	3.13
C	Besilato de amlodipina	13.87*	1.73
D	Celulosa microcristalina	309.12	38.64
E	Crospovidona	108.00	13.50
F	Dióxido de silicio coloidal	6.00	0.75
G	Estearato de magnesio (I)	12.00	1.50
H	Estearato de magnesio (II)	6.00	0.75
	Total	800.00	

*Corresponde a 10 miligramos de base libre de amlodipina.

Los ingredientes A-G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Luego se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y entonces se mezcla con el ingrediente H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, C, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, C, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de



una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, B, D, E, F, y G se colocan en una
5 mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado. En seguida, se mezcla el material tamizado nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se
10 mezcla con los ingredientes C y H en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B y H para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, B, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de
15 una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

Los ingredientes A, D, E, F, y G se colocan en una mezcladora por difusión, y se mezclan. Entonces se tamiza el material mezclado.
20 En seguida, se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con los ingredientes B, C, y H en una mezcladora por difusión. (Este
25 segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de B, C, y H para

gm

la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A, D, E, F, y G). En seguida, el material mezclado/molido se comprime en formas de dosificación sólidas de una sola capa, utilizando una prensa de tabletas giratoria, y las formas de dosificación sólidas de una sola capa opcionalmente se recubren con película.

EJEMPLO 6

TABLETA DE 160/12.5/5; 160/12.5/10, 160/25/5; 160/25/10 y 320/25/10 MG

Se hizo una forma de dosificación sólida de dos capas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

	Ingrediente	(mg)	%
Capa de valsartan/hidroclorotiazida			
A	Valsartan	320.00	35.56
B	Hidroclorotiazida	25.00	2.78
C	Celulosa microcristalina	151.00	16.78
D	Crospovidona	80.00	8.89
E	Dióxido de silicio coloidal	6.00	0.67

5

10

15

	Ingrediente	(mg)	%
F	Estearato de magnesio (I)	12.00	1.33
G	Estearato de magnesio (II)	6.00	0.67
	Subtotal	600.00	
Capa de amlodipina			
H	Besilato de amlodipina	13.87*	1.54
I	Celulosa microcristalina	279.03	31.00
J	Glicolato de almidón de sodio	6.00	0.67
K	Colorante	0.20	0.02
L	Estearato de magnesio (III)	0.30	0.03
M	Estearato de magnesio (IV)	0.60	0.07
	Subtotal	300.00	
	Total	900.00	

*Corresponde a 10 miligramos de base libre de amlodipina.

20

25

gb

Tabla 7

		160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/5mg		160/12.5/10mg		
	Ingrediente	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	
5	Capa de valsartan e hidroclorotiazida									
10	A	Valsartan DS	160.00	26.67	160.00	35.56	160.00	35.56	160.00	26.67
	B	HCTZ	25.00	4.17	25.00	5.56	12.50	2.78	12.50	2.08
	C	Avicel 102	63.00	10.50	63.00	14.00	85.50	19.00	85.50	14.25
	D	Crospovidona	40.00	6.67	40.00	8.89	30.00	6.67	30.00	5.00
	E	Cab-O-Sil	3.00	0.50	3.00	0.67	3.00	0.67	3.00	0.50
15	F	Estearato de magnesio (I)	6.00	1.00	6.00	1.33	6.00	1.33	6.00	1.00
	G	Estearato de magnesio (II)	3.00	0.50	3.00	0.67	3.00	0.67	3.00	0.50
		Subtotal	300.00		300.00		300.00		300.00	
20		Capa de amlodipina								
	H	Besilato de amlodipina	13.87 ^a	2.31	6.94 ^b	1.54	6.94 ^b	1.54	13.87 ^a	2.31
	I	Avicel PH102	279.03	46.51	139.51	31.00	139.51	31.00	279.03	46.51
	J	Glicolato de almidón de sodio	6.00	1.00	3.00	0.67	3.00	0.67	6.00	1.00
25										

		160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/5mg		160/12.5/10mg	
	Ingrediente	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%
5	K Óxido de hierro amarillo	0.20	0.03	0.10	0.02	0.10	0.02	0.20	0.03
	L Estearato de magnesio (III)	0.30	0.05	0.15	0.03	0.15	0.03	0.30	0.05
10	M Estearato de magnesio (IV)	0.60	0.10	0.30	0.07	0.30	0.07	0.60	0.10
	Subtotal	300.00		150.00		150.00		300.00	
	Total	600.00	100.00	450.00	100.00	450.00	100.00	600.00	100.00

^aCorresponde a 10 miligramos de base libre de amlodipina.

15

^bCorresponde a 5 miligramos de base libre de amlodipina.

20

Primero, se granula el valsartan mediante la combinación de los ingredientes A-F en una mezcladora por difusión. Entonces se tamiza el material mezclado a través de un tamiz. En seguida, el material tamizado se mezcla nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego el material mezclado/tamizado se compacta utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente G en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en

25

ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-F).

Segundo, se granula el besilato de amlodipina mediante la combinación de los ingredientes H-L en una mezcladora por difusión. Entonces se tamiza el material mezclado a través de un tamiz. En
5 seguida se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente M en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso
10 de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes H-L).

Finalmente, la granulación de valsartan y la granulación de amlodipina se comprimen en formas de dosificación sólidas de dos
15 capas, utilizando una prensa de tabletas giratoria de dos capas, y las formas de dosificación sólidas de dos capas opcionalmente se recubren con película.

EJEMPLO 7

20 **TABLETA DE 160/12.5/5; 160/12.5/10, 160/25/5; 160/25/10; y**
160/12.5/5 MG

Se hizo una forma de dosificación sólida de dos capas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en las siguientes Tablas 8 y 9.

ad

Tabla 8

	Ingrediente	(mg)	%
Capa de valsartan			
5	A Valsartan	160.00	34.78
	B Celulosa microcristalina	108.00	23.48
	C Crospovidona	30.00	6.52
	D Dióxido de silicio coloidal	3.00	0.65
10	E Estearato de magnesio (I)	6.00	1.30
	F Estearato de magnesio (II)	3.00	0.65
	Subtotal	310.00	
Capa de amlodipina/hidroclorotiazida			
15	G Besilato de amlodipina	6.94*	1.51
	H Hidroclorotiazida	12.50	2.72
	I Celulosa microcristalina	127.02	27.61
20	J Glicolato de almidón de sodio	3.00	0.65
	K Colorante	0.10	0.02
	L Estearato de magnesio (III)	0.15	0.03
	M Estearato de magnesio (IV)	0.30	0.07
25	Subtotal	150.00	

	Total	460.00	
--	-------	--------	--

*Corresponde a 5 miligramos de base libre de amlodipina.

Tabla 9

5			160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
		Ingrediente	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%
		Capa de valsartan								
	A	Valsartan DS	160.00	26.23	160.00	26.23	160.00	26.23	160.00	34.78
10	B	Avicel 102	108.00	17.70	108.00	17.70	108.00	17.70	216.00	23.48
	C	Crospovidona	30.00	4.92	30.00	4.92	30.00	4.92	60.00	6.52
	D	Cab-O-Sil	3.00	0.49	3.00	0.49	3.00	0.49	6.00	0.65
	E	Estearato de magnesio (I)	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.98	12.00	1.30
15	F	Estearato de magnesio (II)	3.00	0.49	3.00	0.49	3.00	0.49	6.00	0.65
		Subtotal	310.00		310.00		310.00		310.00	
		Capa de amlodipina e hidro-clorotiazida								
20	G	Besilato de amlodipina	13.87	2.27	6.94	1.14	13.87	2.27	13.87	1.51
	H	HCTZ	25.00	4.10	25.00	4.10	12.50	2.05	25.00	2.72
25	I	Avicel PH102	254.03	41.64	260.96	42.78	266.53	43.69	254.03	27.61

101

5

10

15

	Ingrediente	160/25/10mg		160/25/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
		mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%
J	Glicolato de almidón de sodio	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.98	6.00	0.65
K	Óxido de hierro amarillo	0.20	0.03	0.20	0.03	0.20	0.03	0.20	0.02
L	Estearato de magnesio (III)	0.30	0.05	0.30	0.05	0.30	0.05	0.30	0.03
M	Estearato de magnesio (IV)	0.60	0.10	0.60	0.10	0.60	0.10	0.60	0.07
	Subtotal	300.00		300.00		300.00		300.00	
	Total	610.00	100.00	610.00	100.00	610.00	100.00	920.00	100.00

20

25

Primero, se granula el valsartan mediante la combinación de los ingredientes A-E en una mezcladora por difusión. Entonces se tamiza el material mezclado a través de un tamiz. En seguida, el material tamizado se mezcla nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego el material mezclado/tamizado se compacta utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente F en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en

ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-E).

Segundo, se granula el besilato de amlodipina mediante la combinación de los ingredientes G-L en una mezcladora por difusión. Entonces se tamiza el material mezclado a través de un tamiz. En
5 seguida, se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente M en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso
10 de mezcla ,alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes G-L).

Finalmente, la granulación de valsartan y la granulación de amlodipina se comprimen en formas de dosificación sólidas de dos
15 capas, utilizando una prensa de tabletas giratoria de dos capas, y las formas de dosificación sólidas de dos capas opcionalmente se recubren con película.

EJEMPLO 8

20 **TABLETA DE 160/12.5/5; 160/12.5/10; 160/25/5; 160/25/10 y
320/25/10 MG**

Se hizo una forma de dosificación sólida de dos capas de valsartan, amlodipina, e hidroclorotiazida, utilizando los ingredientes estipulados en las siguientes Tablas 10 y 11.

103

Tabla 10

	Ingrediente	160/25/10mg		160/25/5mg	
		mg/unidad	%	mg/unidad	%
	Capa de valsartan y amlodipina				
A	Valsartan DS	160.00	25.24	160.00	25.48
B	Besilato de amlodipina	13.87	2.19	6.94	1.10
C	Avicel PH102	108.13	17.06	109.07	17.37
D	Crospovidona XL	40.00	6.31	40.00	6.37
E	Cab-o-sil	3.00	0.47	3.00	0.48
F	Estearato de magnesio (I)	6.00	0.95	6.00	0.96
G	Estearato de magnesio (II)	3.00	0.47	3.00	0.48
	Subtotal	334.00		328.00	
	Capa de HCTZ				
H	HCTZ	25.00	3.94	25.00	3.98

104

	Ingrediente	160/25/10mg		160/25/5mg	
		mg/unidad	%	mg/unidad	%
I	Avicel PH102	267.90	42.26	267.90	42.66
J	Glicolato de almidón de sodio	6.00	0.95	6.00	0.96
K	Óxido de hierro amarillo	0.20	0.03	0.20	0.03
L	Estearato de magnesio (III)	0.30	0.05	0.30	0.05
M	Estearato de magnesio (IV)	0.60	0.09	0.60	0.10
	Subtotal	300.00		300.00	
	Total	634.00	100.00	628.00	100.00

5

10

15

20

25

105

Tabla 11

5

10

15

20

25

	Ingrediente	160/12.5/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
		mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%
	Capa de valsartan y amlodipina						
A	Valsartan DS	160.00	33.06	160.00	25.48	320.00	33.47
B	Besilato de amlodipina	13.87	2.87	6.94	1.10	13.87	1.45
C	Avicel PH102	108.13	22.34	109.07	17.37	218.13	22.82
D	Crospovidona XL	40.00	8.26	40.00	6.37	80.00	8.37
E	Cab-o-sil	3.00	0.62	3.00	0.48	6.00	0.63
F	Estearato de magnesio (I)	6.00	1.24	6.00	0.96	12.00	1.26
G	Estearato de magnesio (II)	3.00	0.62	3.00	0.48	6.00	0.63
	Subtotal	334.00		328.00		656.00	
	Capa de hidrocloro- tiazida						
H	HCTZ	12.50	2.58	12.50	1.99	25.00	2.62
I	Avicel PH102	133.95	27.68	280.40	44.65	267.90	28.02

106

5

10

15

20

25

	Ingrediente	160/12.5/5mg		160/12.5/10mg		320/25/10mg	
		mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%
J	Glicolato de almidón de sodio	3.00	0.62	6.00	0.96	6.00	0.63
K	Óxido de hierro amarillo	0.10	0.02	0.20	0.03	0.20	0.02
L	Estearato de magnesio (III)	0.15	0.03	0.30	0.05	0.30	0.03
M	Estearato de magnesio (IV)	0.30	0.06	0.60	0.10	0.60	0.06
	Subtotal	150.00		300.00		300.00	
	Total	484.00	100.00	628.00	100.00	956.00	100.00

Primero, se granula el valsartan mediante la combinación de los ingredientes A-F en una mezcladora por difusión. Entonces se tamiza el material mezclado a través de un tamiz. En seguida, el material tamizado se mezcla nuevamente en una mezcladora por difusión. Luego el material mezclado/tamizado se compacta utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y luego se mezcla con el ingrediente G en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes A-F).

Segundo, se granula la hidroclorotiazida mediante la combinación de los ingredientes H-L en una mezcladora por difusión. Entonces se tamiza el material mezclado a través de un tamiz. En seguida, se mezcla nuevamente el material tamizado en una mezcladora por difusión. Luego se compacta el material mezclado/tamizado utilizando un compactador de rodillo. El material compactado se muele a través de un tamiz, y entonces se mezcla con el ingrediente M en una mezcladora por difusión. (Este segundo paso de mezcla alcanza el nivel deseado de lubricante para la granulación, y en ciertos casos, combina lotes subdivididos de los ingredientes H-L).

Finalmente, la granulación de valsartan y la granulación de amlodipina se comprimen en formas de dosificación sólidas de dos capas, utilizando una prensa de tabletas giratoria de dos capas, y las formas de dosificación sólidas de dos capas opcionalmente se recubren con película.

Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las modalidades específicas de la misma, se puede ver que se pueden hacer muchos cambios, modificaciones, y variaciones sin apartarse del contexto inventivo dado a conocer en la presente.

De conformidad con lo anterior, se pretende abarcar todos los cambios, modificaciones, y variaciones que caigan dentro del espíritu y amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las solicitudes de patente, patentes, y otras publicaciones citadas en la presente, se incorporan como referencia en su totalidad.

108

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida, la cual comprende:
valsartan;
5 amlodipina;
hidroclorotiazida; y
aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la
preparación de las formas de dosificación sólidas de valsartan.
2. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en
10 donde la amlodipina se proporciona en la forma de besilato de
amlodipina.
3. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en
donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta
de una sola capa.
- 15 4. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en
donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta
de dos capas.
5. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 4, en
donde la tableta de dos capas tiene el valsartan y la hidroclorotiazida
20 en una primera capa, y la amlodipina en una segunda capa.
6. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 4, en
donde la tableta de dos capas tiene el valsartan en una primera
capa, y la amlodipina y la hidroclorotiazida en una segunda capa.
7. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en
25 donde el valsartan se emplea en una cantidad que está en el

709

intervalo de aproximadamente 80 miligramos a aproximadamente 640 miligramos.

8. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 7, en donde el valsartan se emplea en una cantidad seleccionada a partir de 160 miligramos y 320 miligramos.

9. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde la amlodipina se emplea en una cantidad que está en el intervalo de aproximadamente 2.5 miligramos a aproximadamente 20 miligramos.

10. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 9, en donde la amlodipina se emplea en una cantidad seleccionada a partir de 5 miligramos y 10 miligramos.

11. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde la hidroclorotiazida se emplea en una cantidad que está en el intervalo de aproximadamente 6.25 miligramos a aproximadamente 50 miligramos.

12. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 11, en donde la hidroclorotiazida se emplea en una cantidad seleccionada a partir de 12.5 miligramos y 25 miligramos.

13. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde los aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan a partir del grupo que consiste en diluyentes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos.

14. Un método para la elaboración de una forma de

110

dosificación sólida, el cual comprende los pasos de:

(a) mezclar valsartan, amlodipina, hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado;

5 (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

(c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

10 (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;

(e) moler el material compactado para formar un material molido;

(f) mezclar el material molido para formar un material mezclado/molido; y

15 (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida en una sola capa.

15. El método de la reivindicación 14, el cual comprende además el paso de:

20 (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida de una sola capa.

16. Un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida, el cual comprende los pasos de:

25 (a) granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una granulación de valsartan;

(b) mezclar amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una mezcla de amlodipina; y

(c) comprimir la granulación de valsartan y la mezcla de
5 amlodipina juntas para formar una forma de dosificación sólida en dos capas,

en donde la hidroclorotiazida está presente en la granulación de valsartan y/o en la mezcla de amlodipina.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el paso (a)
10 comprende los pasos de:

(a1) mezclar valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, e hidroclorotiazida, para formar un material mezclado;

(a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

15 (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

(a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;

20 (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y

(a6) mezclar el material molido para formar la granulación de valsartan.

18. El método de la reivindicación 16, en donde el paso (a) comprende los pasos de:

25 (a1) mezclar valsartan y los aditivos farmacéuticamente

aceptables, para formar un material mezclado;

(a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

(a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

(a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;

(a5) moler el material compactado para formar un material molido; y

(a6) mezclar el material molido e hidroclorotiazida para formar la granulación de valsartan.

19. El método de la reivindicación 16, en donde el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de:

(b1) mezclar amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, e hidroclorotiazida, para formar un material mezclado;

(b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

(b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

(b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;

(b5) moler el material compactado para formar un material molido; y

(b6) mezclar el material molido para formar una granulación de amlodipina.

)
20. El método de la reivindicación 16, en donde el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de:

(b1) mezclar amlodipina y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado;

5 (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

(b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

(b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un
10 material compactado;

(b5) moler el material compactado para formar un material molido; y

(b6) mezclar el material molido e hidroclorotiazida para formar una granulación de amlodipina.

15 21. El método de la reivindicación 16, el cual comprende además el paso de:

(d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas.

22. Un método para la elaboración de una forma de
20 dosificación sólida, el cual comprende los pasos de:

(a) granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y amlodipina, para formar una granulación de valsartan.

(b) mezclar hidroclorotiazida y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar una mezcla de hidroclorotiazida; y

25 (c) comprimir la granulación de valsartan y la mezcla de

hidroclorotiazida juntas para formar una forma de dosificación sólida de dos capas.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el paso (a) comprende los pasos de:

5 (a1) mezclar valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y amlodipina, para formar un material mezclado;

(a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

10 (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

(a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;

(a5) moler el material compactado para formar un material molido; y

15 (a6) mezclar el material molido para formar la granulación de valsartan.

24. El método de la reivindicación 22, en donde el paso (a) comprende los pasos de:

20 (a1) mezclar valsartan y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado;

(a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

(a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

25 (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un

115

material compactado;

(a5) moler el material compactado para formar un material molido; y

(a6) mezclar el material molido y amlodipina para formar la
5 granulación de valsartan.

25. El método de la reivindicación 22, en donde el paso (b) comprende un proceso de granulación, el cual comprende los pasos de:

(b1) mezclar hidroclorotiazida y aditivos farmacéuticamente
10 aceptables, para formar un material mezclado;

(b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;

(b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;

(b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un
15 material compactado;

(b5) moler el material compactado para formar un material molido; y

(b6) mezclar el material molido para formar una granulación de
20 hidroclorotiazida.

26. El método de la reivindicación 22, el cual comprende además el paso de:

(d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas.

25 27. Un método para el tratamiento de hipertensión,

116

insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arterioesclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, embolia, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, dolor de cabeza, o

5 insuficiencia cardíaca crónica, en donde el método comprende administrar una forma de dosificación sólida como se define en la reivindicación 1, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

28. El método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la forma de dosificación sólida se administra oralmente

10 al sujeto.

15

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Pharma Intellectual Property

OCT 28 2008

F/F M/D Inv RF LE PA

Applicant's or agent's file reference 50004-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/072097	International filing date (day/month/year) 26/06/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/06/2006
Applicant NOVARTIS AG		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/072097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K45/06 A61P9/04 A61P9/10 A61K31/549
A61K31/41

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/097045 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US] 27 November 2003 (2003-11-27) page 1, line 1 - page 3, paragraph 2 page 4, last paragraph page 5, paragraph 3 - page 7, paragraph 1 page 12, paragraph 2-5; claims 1,3,4,11	1-28
A	WALD N J ET AL: "A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%." BMJ (CLINICAL RESEARCH ED.) 28 JUN 2003, vol. 326, no. 7404, 28 June 2003 (2003-06-28), page 1419, XP002498828 ISSN: 1468-5833 the whole document	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such 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

8 October 2008

Date of mailing of the international search report

23/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Marttin, Emmeline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

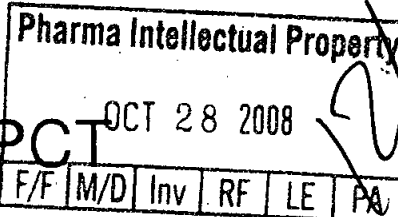
International application No

PCT/US2007/072097

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097045	A	27-11-2003	AU 2003240261 A1	02-12-2003
			BR 0310092 A	15-02-2005
			CA 2486144 A1	27-11-2003
			CN 1652777 A	10-08-2005
			EP 1507529 A1	23-02-2005
			JP 2005533023 T	04-11-2005
			MX PA04011385 A	14-02-2005
			NZ 536557 A	27-10-2006
			RU 2324482 C2	20-05-2008
			ZA 200408737 A	22-02-2006

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY



To:

see form PCT/ISA/220

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

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

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/072097

International filing date (day/month/year)
26.06.2007

Priority date (day/month/year)
27.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K45/06 A61P9/04 A61P9/10 A61K31/549 A61K31/41

Applicant
NOVARTIS AG

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Marttin, Emmeline

Telephone No. +31 70 340-2862



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

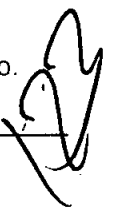
International application No.
PCT/US2007/072097

Box No. I Basis of the opinion

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/072097



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

1. Statement

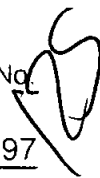
Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2-6,13-26</u>
	No: Claims	<u>1,7-12,27,28</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-28</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

- 1 Claims 27 and 28 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
- 2 Reference is made to the following documents (for relevant passages see search report):
D1 : WO 03/097045 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US] 27 November 2003 (2003-11-27)
D2: WALD N J ET AL: "A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%." 28 June 2003 (2003-06-28), BMJ (CLINICAL RESEARCH ED.) 28 JUN 2003, VOL. 326, NR. 7404, PAGE(S) 1419 , XP002498828 ISSN: 1468-5833
- 3 INDEPENDENT CLAIM 1
 - 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
Document D1 discloses a composition comprising valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. A fixed dose combination is also disclosed on page 12, paragraph 5. Preferred dosage units are tablets or capsules.
- 4 INDEPENDENT CLAIM 14
 - 4.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 14 is not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.



Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses a composition comprising valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. A fixed dose combination is also disclosed on page 12, paragraph 5. Preferred dosage units are tablets or capsules. The subject-matter of claim 14 differs in that a method of making such a dosage form comprising steps (a)-(g) is disclosed.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of a method for making solid dosage forms comprising valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide.

The individual features (a)-(g) and their combination are obvious to the man skilled in the art of making solid dosage forms and they concern steps which lie within the normal practice of the man skilled in the art.

5 INDEPENDENT CLAIMS 16 AND 22

- 5.1 The same applies *mutatis mutandis* to subject-matter of claims 16 and 22, which is thus also not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

6 INDEPENDENT CLAIM 27

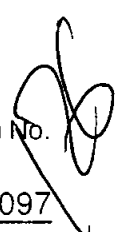
- 6.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 27 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses a composition comprising A fixed dose combination is also disclosed on page 12, paragraph 5. Preferred dosage units are tablets or capsules. The compositions are used for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, stroke, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, headache, or chronic heart failure.

7 DEPENDENT CLAIMS 3-13, 15, 17-21, 23-26, 28

Dependent claims 3-13, 15, 17-21, 23-26, 28 do not contain any features which, in

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/US2007/072097

combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT).

The reasons therefor are that the additional features of the said claims are either directly known from documents D1 and D2, or are a combination of features obvious to the man skilled in the art in consideration of the disclosure of the prior art named in the present proceedings, or they concern only minor modifications which lie within the normal practice of the man skilled in the art. There appears to be no technical effect of the fixed combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide over a free combination. The single combination of said active agents into a single dosage unit does not provide any additional technical effect over a simultaneously dosed combination of the same drugs in two or more dosages forms.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/002905 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/072097

(22) International Filing Date: 26 June 2007 (26.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/805.883 27 June 2006 (27.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CAO, Yu [CN/US]; 3379 Route 46, Apt 18F, Parsippany, NJ 07054 (US). JOSHI, Yatindra [US/US]; 38 Walker Drive, Princeton, NJ 08540 (US). LI, Ping [US/US]; 34 Honeyman Road, Basking Ridge, NJ 07920 (US). PUDIPEDDI, Madhusudhan [US/IN]; Flat 601, Clementia Housing Society, 103, St. Leo Road, Bandra (W), Mumbai 400050 (IN). ROYCE, Alan, Edward [US/US]; RR 4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353 (US). WAGNER, Robert, Frank [US/US]; 1 Cedarview Court, Hillsborough, NJ 08844 (US). ZHU, Jiahao [CN/US]; 117 Reynolds Avenue, Whippany, NJ 07981 (US).

(74) Agent: FERRARO, Gregory, D.; Corporate Intellectual Property, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
11 December 2008

(54) Title: SOLID DOSAGE FORMS OF VALSARTAN, AMLODIPINE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE AND METHOD OF MAKING THE SAME

(57) Abstract: Monolayer, bilayer and trilayer solid dosage forms of a combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide are made.

WO 2008/002905 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/072097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K45/06 A61P9/04 A61P9/10 A61K31/549 A61K31/41		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/097045 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US] 27 November 2003 (2003-11-27) page 1, line 1 - page 3, paragraph 2 page 4, last paragraph page 5, paragraph 3 - page 7, paragraph 1 page 12, paragraph 2-5; claims 1,3,4,11	1-28
A	WALD N J ET AL: "A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%." BMJ (CLINICAL RESEARCH ED.) 28 JUN 2003, vol. 326, no. 7404, 28 June 2003 (2003-06-28), page 1419, XP002498828 ISSN: 1468-5833 the whole document	
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 October 2008		Date of mailing of the international search report 23/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marttin, Emmeline

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/072097

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03097045	A	27-11-2003	AU 2003240261 A1	02-12-2003
			BR 0310092 A	15-02-2005
			CA 2486144 A1	27-11-2003
			CN 1652777 A	10-08-2005
			EP 1507529 A1	23-02-2005
			JP 2005533023 T	04-11-2005
			MX PA04011385 A	14-02-2005
			NZ 536557 A	27-10-2006
			RU 2324482 C2	20-05-2008
			ZA 200408737 A	22-02-2006



No. 08-133459- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:20:58 Dep. 2020 NULOREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Lve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[✓]

MODELO DE UTILIDAD

[]

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

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