



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

0004



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Q.F.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08 - 133462

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES GALÉNICAS DE ALISQUIRENO E
HIDROCLOROTIAZIDA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 15 de Diciembre de 2008

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133462- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:22:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000203

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
(72)

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: Matthias WILLMANN

Dirección: Erikastrasse 8, CH-4057 Basel, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCTEP2007/005476 Fecha Junio 21, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/147596 Fecha Diciembre 27, 2007

6

Título (54) FORMULACIONES GALÉNICAS DE ALISQUIRENO E
HIDROCLOROTIAZIDA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 31/165, A61K 31/549

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 23, 2006

(31) Número de
Solicitud

0612540.5

9

Comprobante de pago No. 08-96,428

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.

☐

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 96,428
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-133462-00000-0000
Fecha 2008-12-16 16:22:00 Dep. 2020 NULCRACIONI
Ha 11 PATENTELIYH Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 113

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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 : _____

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/50, 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 Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 876 1993

6

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


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376-1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Méndez
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

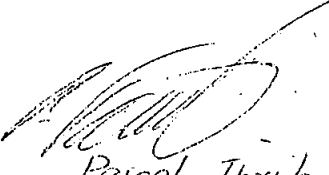
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility 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, Lemas 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 Thurb

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).

9

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Heidi Fischer

3. in his/her function as Mayor

4. and certified by the seal of the Canton

Certified 31. Aug. 2000

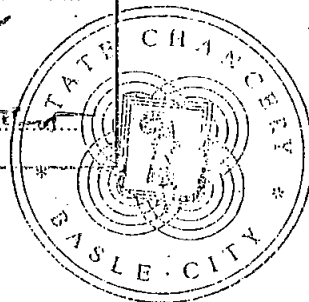
5. in Basel (Bâle) 6. on 31. Aug. 2000

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

8. no. 1009/18079

9. Seal/stamp: 10. Signature: Heidi Fischer

Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

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:

in relation to this international application,

Novartis AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

WILLMANN Matthias, Erikastrasse 8, 4057 Basel, CH

to Novartis AG, dated 04.04.2007

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: KELLY ANN STRITENBERGER
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: KELLY ANN STRITENBERGER, NOTARIO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 25 DE NOVIEMBRE DE 2008
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. No. A347306
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

CASO 50269

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de los inventores a **NOVARTIS AG**, de la solicitud de patente titulada "**FORMULACIONES GALENICAS DE COMPUESTOS ORGANICO**", dicha cesión ha sido ejecutada por Matthias WILLMANN el 4 de abril de 2007.

Fecha: 14 noviembre de 2008

Sello

(firmado: Linda K. Adams)

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

El 14 de noviembre de 2008, personalmente compareció ante mi Linda Adams, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Kelly Ann Stritenberger)
Un Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 26 de enero de 2012

B

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

(1) Matthias WILLMANN Ciudadano de Alemania, Erikastrasse 8 4057
Basilea, Suiza

por medio del presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

FORMULACIONES GALENICAS DE COMPUESTOS ORGANICO

Presentada* en el RO / EPO el 21 de Junio de 2007, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP07/005476, (2) dicha solicitud de patente (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes de la Gran Bretaña presentada el 23 de junio de 2006 y de acuerdo con las solicitud número 0612540.5, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin limites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios,

sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.



*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 4 de abril de 2007.

Matthias WILLMANN, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

S

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada "**FORMULACIONES GALENICAS DE COMPUESTOS ORGANICO**", firmada por Matthias WILLMANN; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	<u>[Firma Ilegible]</u>	<u>[Firma Ilegible]</u>
Nombre:	Sabine Zeller	Ella Rutschmann
Cargo:	Administrador Experto de PI	Administrador Profesional de PI
Fecha:	<u>abril 4 de 2007</u>	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de Sr. Matthias Willmann, ciudadano de Alemania, residente de Basilea, Suiza,

Certifico además que las firmas están por encima de las genuinas de las firmas de Señora Ella Rutschmann, ciudadana de Lotzwil, Suiza, residente en Basilea, Suiza, y el señor Sabine Zeller, Ciudadana de Ormalingen /BL, Suiza residente en Gelterkinden/BL, Suiza, Tanto para actuar NOVARTIS AG, en Basilea, Suiza, Tanto como representantes, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 11 días del mes de abril de 2007

(Firma) ilegible
Notario

Leg. Prot. Nr.: 121/2007

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
KELLY ANN STRITENBERGER
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
KELLY ANN STRITENBERGER, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 25TH DAY OF NOVEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A347306
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, is written over a horizontal line.

Certificate Number: 113113480

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Case 50269

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **NOVARTIS AG**, of a patent application entitled, **GALENICAL FORMULATIONS OF ORGANIC COMPOUNDS** said Assignment having been executed by **Matthias WILLMANN** on April 4, 2007.

Date: November 14, 2008

Linda Adams

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 14th day of November, 2008, personally appeared before me
Linda Adams to me known, and known by me to be the same
person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that
he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

Notary Public

(Seal)

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Matthias WILLMANN	citizen of Germany	Erikastrasse 8
		4057 Basel
		CH

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Galenical Formulations of Organic Compounds

filed* in the ROI EPO on June 21, 2007, and accorded International Patent Application Number PCT/EP07/05476, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the Great Britain, patent application filed on 23 June 2006 and accorded Application Number 0612540.5, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 04 day of April, 2007.

L.S.

Name: Matthias WILLMANN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

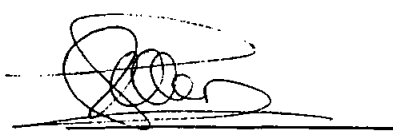
91

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to NOVARTIS AG of an invention entitled "Organic compounds" signed by Matthias WILLMANN; this will certify that NOVARTIS AG accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :



Name : Sabine Zeller

Function : IP Adm. Expert

Date:

April 4, 2007



Ella Rutschmann

IP Adm. Professional

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Matthias Willmann**, German citizen, residing in Basel, Switzerland.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and of **Ms. Sabine Zeller**, citizen of Ormalingen/BL, Switzerland, residing in Gelterkinden/BL, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 11th (eleventh) day of April 2007 (twothousandandseven).

J. J. Rutschmann,
Not.

Leg. Prot. Nr. 121 /2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2007 (27.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/147596 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/005476

(22) International Filing Date: 21 June 2007 (21.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0612540.5 23 June 2006 (23.06.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): WILLMANN, Matthias [DE/CH]; Erikastrasse 8, CH-4057 Basel (CH).

(74) Agent: DIETEL, Anja; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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).

Declaration under Rule 4.17:

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

Published:

— with international search 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: GALENICAL FORMULATIONS OF ALISKIREN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

(57) Abstract: The present invention relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from the group a carbohydrate or combinations thereof, e.g. sugars, sugar alcohols and starches or combinations of these.

WO 2007/147596 A1

24

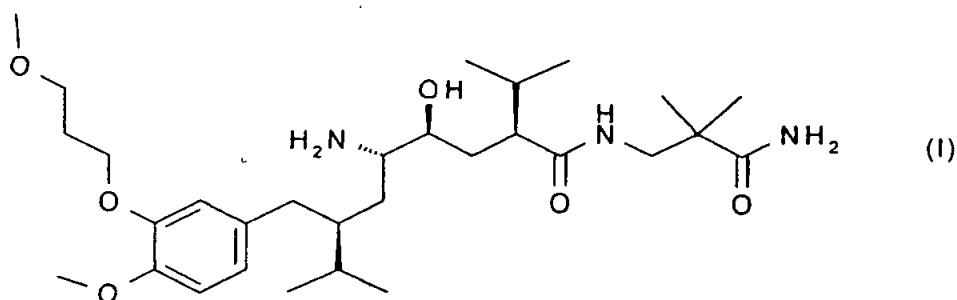
GALENICAL FORMULATIONS OF ALISKIREN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

The present invention relates to solid oral dosage forms comprising an orally active renin inhibitor, aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and hydrochlorothiazide (HCTZ) as the active ingredients in a suitable carrier medium. In particular, the present invention provides galenical formulations comprising the hemi-fumarate salt aliskiren in combination with hydrochlorothiazide (HCTZ). The present invention also relates to the processes for their preparation and to their use as medicaments.

In the following the term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate thereof.

Renin released from the kidneys cleaves angiotensinogen in the circulation to form the decapeptide angiotensin I. This is in turn cleaved by angiotensin converting enzyme in the lungs, kidneys and other organs to form the octapeptide angiotensin II. The octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume. Inhibitors of the enzymatic activity of renin bring about a reduction in the formation of angiotensin I. As a result a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is the direct cause of, e.g., the antihypertensive effect of renin inhibitors. Accordingly, renin inhibitors, or salts thereof, may be employed, e.g., as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

The renin inhibitor, aliskiren, in particular, a hemi-fumarate thereof, is known to be effective in the treatment of reducing blood pressure irrespective of age, sex or race and is also well tolerated. Aliskiren in form of the free base is represented by the following formula





and chemically defined as 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl]-octanamide. As described above, most preferred is the hemi-fumarate salt thereof which is specifically disclosed in EP 678503 A as Example 83.

Hydrochlorothiazide is a known diuretic and the combination with Aliskiren is described, e.g. in WO02/40007.

The oral administration of such pharmaceutical agents as tablets or capsules has certain advantages over parenteral administration such as i.v. or i.m. Diseases requiring treatment with painful injectable formulations are considered to be more serious than those conditions which can be treated with oral dosage forms. However, the major advantage with oral formulations is held to be their suitability for self administration whereas parenteral formulations have to be administered in most cases by a physician or paramedical personnel.

However, aliskiren is difficult to formulate and it is not trivial to make oral formulations in the form of tablets in a reliable and robust way. In a galenical formulation comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a high amount is normally needed of the drug substance (DS) with properties that make the formulation of tablets difficult.

For example, aliskiren has a needle shaped crystal habit, which has a negative influence on the bulk properties of the drug substance, e.g., flow properties and bulk density. The compression behavior of the drug substance is poor, leading to weak interparticulate bonds and polymorphism changes under pressure. Aliskiren has a strong elastic component that also leads to weakening of interparticulate bonds. The high dose (up to 300 or 600 mg of the free base per tablet) makes a high drug loading necessary in order to achieve a reasonable tablet size.

The drug substance quality is very variable with effect on the processability of a tablet, e.g., particle size distribution, bulk density, flowability, wetting behavior, surface area and sticking tendency. Moreover, aliskiren is highly hygroscopic. After contact with water and removal of the water, the drug substance polymorphism changes to an amorphous state, which shows inferior stability compared to the crystalline state. The combination of these hurdles makes a standard tablet manufacturing process extremely difficult. A solid oral dosage form of Aliskiren is described in WO2005/089729.

The difficulties encountered with Aliskiren to prepare oral formulations in the form of tablets in a reliable and robust way are believed to be potentiated when using it in combination with other therapeutic agents, in particular HCTZ. Direct compression is not a feasible option for routine production of Aliskiren because of, e.g., the high hygroscopicity, the needle shaped particle structure, the poor flowability with resulting processability problems and dose uniformity problems. A roller compaction process leads to a reduction of the high bulk volume of the drug substance. Yet, the pre-compression of the drug substance during roller compaction makes a further compression into tablets with sufficient hardness and resistance to friability without a high amount of excipients extremely difficult due to the low compressibility of the drug substance. Aliskiren tends to undergo a polymorph change to a higher amorphous state under pressure, e.g. compression. Roller compaction leads to a glassy material with poor compressibility and an unsuitable release profile. Consequently, the methods developed for e.g. a formulation containing HCTZ and valsartan as disclosed in WO97/49394 involving compression methods are not applicable in the present case.

Furthermore, when using a formulation containing Aliskiren and HCTZ, the dissolution rates of both therapeutic agents must be controlled to be within an acceptable range and these dissolution rates must be balanced with a sufficient hardness and friability characteristics.

Several methods were found unsuitable to solve the object of the present invention to prepare the claimed formulation. In addition to the above-mentioned unsuitability of compression methods, also wet granulation of the drug substance of Aliskiren and HCTZ was found to be inappropriate due to a too slow drug release profile after storage. Various methods to prepare formulations containing Aliskiren in the inner phase and HCTZ in the external phase were also not successful and resulted in either poor flow characteristics or low dissolution rates.

Accordingly, a suitable and robust galenical formulation overcoming the above problems relating to the properties of aliskiren in particular when formulated together with HCTZ need to be developed.

The present invention has solved the above problems resulting in a robust formulation avoiding all the above disadvantages and in a process suitable for large-scale manufacture of solid oral dosage forms.

The present invention relates to a solid oral dosage form comprising

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of hydrochlorothiazide (HCTZ), and
- c) a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof.

It was surprisingly found that the hydrophilic filler has a positive influence on the disintegration times and thus the dissolution rates of the therapeutic agents. This was completely unexpected since it is typically the purpose of a filler to impart good flow and compression characteristics to the material. Due to these effects, the amount of disintegrant can be reduced. Although a relatively high amount of disintegrant is desirable in order to ensure high dissolution rates, this has certain disadvantages when applying an aqueous coating to the tablet core later on. Therefore, if such a relatively high amount of disintegrant can be avoided due to the use of the hydrophilic filler, the resulting oral dosage form is also more robust than before.

In a preferred embodiment of the present invention, component (a) is present in an amount ranging from 25 to 47% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

In another preferred embodiment of the present invention component (a) is present in an amount of 26 to 46, preferably 28 to 44% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

It is preferred that component (a) is present in an amount ranging from about 75 mg to about 600 mg of the free base per unit dosage form.

In a preferred embodiment of the present invention, component (a) is present in an amount ranging from about 75 to about 300 mg of the free base per unit dosage form, in particular 75, 150 or 300 mg.

In a further preferred embodiment of the present invention, the dosage of aliskiren is in the form of a hemi-fumarate thereof and is present in an amount of about 83, about 166, about 332 or about 663 mg per unit dosage form.

In a preferred embodiment of the present invention, component (b) is present in an amount ranging from 0.5 to 10%, such as 1 to 6 %, by weight based on the total weight of the oral dosage form.

In another preferred embodiment of the present invention, component (b) is present in an amount of 1.4 to 5.5, preferably 1.5 to 1.8, 2.7 to 3.1 or 4.6 to 5.0% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

It is preferred that component (b) is present in an amount ranging from about 6 mg to about 30 mg per unit dosage form.

In a preferred embodiment of the present invention, component (b) is present in an amount ranging from about 12.5 to about 25 mg per unit dosage form, in particular 12.5 or 25 mg.

In a preferred embodiment of the present invention, component (c) is present in an amount ranging from 3 to 30% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

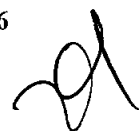
In another preferred embodiment of the present invention component (c) is present in an amount of more than 5 to 25, preferably 5.5 to 7, 10 to 13 or 18 to 21% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

It is preferred that component (c) is present in an amount ranging from about 30 mg to about 150 mg per unit dosage form.

In a preferred embodiment of the present invention, component (c) is present in an amount ranging from about 50 to about 100 mg per unit dosage form, in particular 50 or 100 mg.

Preferred examples of the carbohydrate as the hydrophilic filler include sugars, sugar alcohols and starches or combinations of these, in particular confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, sorbitol, sucrose, starch such as corn starch, potato starch or wheat starch.

Most preferred are lactose and starch, such as wheat starch, which can be present individually or as a mixture thereof. Preferred is a mixture such as a 2:1, 1:2 or 1:1 mixture, most preferably a 1:1 mixture.



The weight ratio of component (a) to component (b) preferably ranges from about 4:1 to about 30:1, more preferably from about 6:1 to about 24:1. Most preferably, the weight ratio is about 6:1, 12:1 or 24:1 based on the free acid. When using a salt such as the hemifumarate, the ratios will be adapted accordingly. For the following ratios, the numbers refer to component (a), thus referring to the free acid or the salt, in particular the hemifumarate.

The weight ratio of component (a) to component (c) preferably ranges from about 1:1 to about 10:1, more preferably from about 1.2:1 to about 8:1. Most preferably, the weight ratio is about 1.5-7:1, such as 1.5-1.7:1, 6.0-6.8:1 or 3.0 to 3.4:1.

The weight ratio of component (b) to component (c) preferably ranges from about 0.1:1 to about 0.6:1, more preferably from about 0.2:1 to about 0.3:1. Most preferably, the weight ratio is about 0.25:1.

The solid oral dosage forms according to the present invention show desirable drug release (DR) properties. Preferably, the DR is at least 75 %, more preferably at least 80%, after 45 min. for component (a). Preferably, the DR is at least 75 %, more preferably at least 80%, after 60 min. for component (b). The DR is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <711> and EP 2.9.3 and JP.

The solid oral dosage forms according to the present invention also have a low friability. Preferably the friability is not more than 0.8%, more preferably not more than 0.4%. The friability is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <1216> and EP 2.9.7 and JP.

The solid oral dosage forms according to the present invention also have a desirable disintegration property. Preferably the disintegration time is not more than 40 min, more preferably not more than 30 min, such as below 27 min. The disintegration time is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <701> and EP 2.9.1 and JP.

The solid oral dosage forms according to the present invention also have a sufficient hardness. Preferably the hardness is in arrange so as to ensure a low friability, good coatability, desirably fast disintegration times and thus high dissolution rates time. The actual values for the hardness are dependent on the size of the oral dosage form. For oral

dosage forms with 75 mg of aliskiren based on the free acid, preferred ranges are between 65 to 140N, more preferably 70 to 130N, such as 73 to 125N. For oral dosage forms with 150 mg of aliskiren based on the free acid, preferred ranges are between 150 to 240N, more preferably 155 to 225N, such as 160 to 220N. For oral dosage forms with 300 mg of aliskiren based on the free acid, preferred ranges are between 160 to 270N, more preferably 175 to 260N, such as 180 to 250N. The cited hardness refers to the hardness of the core of a solid oral dosage form. The hardness is measured by standard methods known to the person skilled in the art, using e.g. equipment from Erweka and Pharmatest.

Solid oral dosage forms according to the present invention provide for the administration of the active ingredient in a relatively small oral form of sufficient hardness and short disintegration times. Furthermore, the oral dosage forms obtained are stable both to the production process and during storage, e.g., for about 2 years in conventional packaging, e.g., sealed aluminium blister packs.

The terms "effective amount" or "therapeutically effective amount" refers to the amount of the active ingredient or agent which halts or reduces the progress of the condition being treated or which otherwise completely or partly cures or acts palliatively on the condition.

Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can, e.g., be prepared in a manner known *per se*, especially as described in EP 678503 A, e.g., in Example 83.

Hydrochlorothiazide is a known therapeutic agent which is useful in the treatment of hypertension.

A solid oral dosage form comprises a capsule or more preferably a tablet or a film-coated tablet.

A solid oral dosage form according to the invention comprises additives or excipients that are suitable for the preparation of the solid oral dosage form according to the present invention. Tableting aids, commonly used in tablet formulation can be used and reference is made to the extensive literature on the subject, see in particular Fiedler's "Lexicon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996, which is incorporated herein by reference. These include, but are not limited to, fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising agents, fillers or diluents, surfactants, film-formers, softeners, pigments and the like.

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive a further filler in addition to component (c).

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, e.g. in addition to a further filler, a disintegrant.

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, e.g. in addition to a further filler and a disintegrant, a lubricant.

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, e.g. in addition to a further filler, a disintegrant and a lubricant, a glidant.

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, e.g. in addition to a further filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant, a binder.

As fillers one can particularly mention celluloses, e.g., hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) and, preferably, microcrystalline cellulose, e.g., products available under the registered trade marks AVICEL, FILTRAK, HEWETEN or PHARMACEL.

As binders for wet granulation, one can particularly mention polyvinylpyrrolidones (PVP), e.g., PVP K 30, HPMC, e.g., viscosity grades 3 or 6 cps, and polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 4000. A most preferred binder is PVP K 30.

As disintegrants one can particularly mention carboxymethylcellulose calcium (CMC-Ca), carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), crosslinked PVP (e.g. CROSPVIDONE, POLYPLASDONE or KOLLIDON XL), alginic acid, sodium alginate and guar gum, most preferably crosslinked PVP (CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), carboxymethylstarch-Na (PIRIMOJEL and EXPLOTAB). A most preferred disintegrant is CROSPVIDONE.

As glidants one can mention in particular colloidal silica, such as colloidal silicon dioxide, e.g., AEROSIL, magnesium (Mg) trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and tribasic calcium phosphate or combinations of these with fillers or binders, e.g., silicified

microcrystalline cellulose (PROSOLV). A most preferred glidant is colloidal silicon dioxide (e.g. AEROSIL 200) as well as talc.

As lubricants one can mention in particular Mg stearate, aluminum (Al) or Ca stearate, PEG 4000 to 8000 and talc, hydrogenated castor oil, stearic acid and salts thereof, glycerol esters, Na-stearyl fumarate, hydrogenated cotton seed oil and others. A most preferred lubricant is Mg stearate.

Additives to be used as filmcoating materials comprise polymers such as HPMC, PEG, PVP, polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (PVP-VA), polyvinyl alcohol (PVA), and sugar as film formers. A most preferred coating material is HPMC, especially HPMC 3 cps (preferred amount 5-6 mg/cm²), and mixtures thereof with further additives, e.g., those available under the registered trade mark OPADRY. Further additives comprise pigments, dyes, lakes, most preferred TiO₂ and iron oxides, anti-tacking agents like talc and softeners like PEG 3350, 4000, 6000, 8000 or others. Most preferred additives are talc and PEG 4000.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof. Further additives include, but are not limited to, additional fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined above or below.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof and a disintegrant as an additive. Further additives include, but are not limited to, additional fillers, binders, lubricants, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above or below.

73

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof, a disintegrant and a further filler as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, lubricants, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above or below.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof, a disintegrant, a further filler and a lubricant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, glidants, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above or below.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof, a disintegrant, a further filler, a lubricant and a glidant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above or below.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a therapeutically effective amount of HCTZ and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof, a disintegrant, a further filler, a lubricant, a glidant and a binder as additives. Further additives include, but are not limited to, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above or below.



One or more of these additives can be selected and used by a person skilled in the art having regard to the particular desired properties of the solid oral dosage form by routine experimentation and without any undue burden.

The amount of each type of additive employed, e.g., glidant, binder, disintegrant, filler or diluent and lubricant or film coat may vary within ranges conventional in the art. Thus, for example, the amount of lubricant may vary within a range of from 0.2 to 5% by weight, in particular, for Mg stearate from 0.5 to 2.0% by weight, e.g., from 0.8 to 1.5% by weight; the amount of binder may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 2 to 4% by weight; the amount of disintegrant may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 8 to 13% by weight; the amount of additional filler or diluent may vary within a range of from 0 to about 80% by weight, e.g., from 20 to 35% by weight; whereas the amount of glidant may vary within a range of from 0 to about 5% by weight, e.g. from 0.4 to 2% by weight; and the amount of film coat may vary within a range of 0 to 20 mg/cm², e.g. 4 to 7 mg/cm².

It is a characteristic of the present solid oral dosage forms that they contain only a relatively small amount of additives given the high content of the active agent. This enables the production of physically small unit dosage forms. The total amount of additives in a given uncoated unit dosage may be about 70% or less by weight based on the total weight of the solid oral dosage form, more particularly about 65% or less. Preferably, the additive content is in the range of about 50 to 64% by weight, more particularly, the additive content ranges from about 55 to about 63% by weight.

A preferred amount of a further filler, especially of microcrystalline cellulose, ranges from about 20 to 35, more preferably 22 to 33, % by weight per unit dosage form. This amount of filler can contribute to a desired hardness of the oral dosage form.

A preferred amount of a binder, especially of PVP K 30, ranges from about 2 to 4, more preferably 2.1 to 3.2, % by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a disintegrant, especially of CROSPOLYMER, ranges from about 0 to 20, more preferably 8 to 14, most preferably 9 to 13, % by weight per unit dosage form. Due to the use of the component (c), the amount of disintegrant can be controlled advantageously so as to avoid an undesirable disintegration profile, in particular to avoid a

too high amount of disintegrant that can have a negative impact on the later aqueous coating.

A preferred amount of a glidant, especially of colloidal silicon dioxide, ranges from about 0 to 5, more preferably 0.4 to 2.0, most preferably 0.6 to 1.8, % by weight per unit dosage form. In addition a further glidant, such as talc, can be present preferably in amounts of about 0 to 5, more preferably 0.3 to 2.0, most preferably 0.4 to 1.8, % by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a lubricant, especially of Mg stearate, ranges from about 0.8 to 1.8, more preferably 1.0 to 1.5, % by weight per unit dosage form.

The amounts provided herein for the additives apply equally for the uncoated unit dosage form as well as the final coated unit dosage form.

A preferred amount of a film coat, especially of HPMC 3 cps, ranges from about 4 to 7 mg/cm² per unit dosage form.

Preferred amounts of component (a) and additives are further shown in the illustrative Examples.

The absolute amounts of each additive and the amounts relative to other additives is similarly dependent on the desired properties of the solid oral dosage form and may also be chosen by the skilled artisan by routine experimentation without undue burden. For example, the solid oral dosage form may be chosen to exhibit accelerated and/or delayed release of the active agent with or without quantitative control of the release of active agent.

Thus, where accelerated release is desired a disintegrant such as crosslinked PVP, e.g., those products available under the registered trade marks POLYPLASDONE XL or KOLLIDON CL, in particular, having a molecular weight in excess of 1,000,000, more particularly, having a particle size distribution of less than 400 microns or, preferably, less than 74 microns, or comprising reactive additives (effervescent mixtures) that effect rapid disintegration of the tablet in the presence of water, for example so-called effervescent tablets that contain an acid in solid form, typically citric acid, which acts in water on a base containing chemically combined carbon dioxide, for example sodium hydrogencarbonate or sodium carbonate, and releases carbon dioxide.

Whereas if delayed release is desired one may employ coating technology for multiparticulates (e.g. pellets, minitabets), wax matrix systems, polymer matrix tablets or polymer coatings or other technologies conventional in the art.

Quantitative control of the release of the active agent can be achieved by conventional techniques known in the art. Such dosage forms are known as oral osmotic systems (e.g. OROS), coated tablets, matrix tablets, press-coated tablets, multilayer tablets and the like.

In a solid oral dosage form preferred additives are microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, crosslinked PVP, PVP, PEG, CMC-Na or CMC-Ca, Mg stearate, Ca stearate or Al stearate, anhydrous colloidal silica, talc, titanium dioxide and iron oxide pigments. The amounts of additive employed will depend upon how much active agent is to be used. The stearate, e.g., Mg stearate is preferably employed in amounts of 0.8 to 1.8% by weight. Whereas the silica is preferably employed in an amount of from 0.4 to 2.0% by weight.

The amount of aliskiren in the form of the hemi-fumarate thereof within the total weight of the uncoated unit dosage form ranges, preferably, from about 83 to about 663 mg, most preferably, the amount of aliskiren hemi-fumarate is about 83, about 166 or about 332 mg per unit dosage form.

The weight ratio of component (a) to the binder preferably ranges from about 8:1 to about 25:1, more preferably from about 11:1 to about 15:1. Most preferably, the weight ratio is about 13.5-14:1.

The weight ratio of component (a) to the disintegrant preferably ranges from about 2:1 to about 4:1, more preferably from about 2.5:1 to about 3.7:1. Most preferably, the weight ratio is about 3.2-3.4:1.

The weight ratio of component (a) to the glidants preferably ranges from about 5:1 to about 80:1, more preferably from about 6:1 to about 40:1. Most preferably, the weight ratio is about 9-32:1.

The weight ratio of component (a) to the lubricant preferably ranges from about 20:1 to about 50:1, more preferably from about 22:1 to about 38:1. Most preferably, the weight ratio is about 24-36:1.

27
5

The weight ratio of component (b) to the binder preferably ranges from about 0.2:1 to about 5:1, more preferably from about 0.3:1 to about 3:1. Most preferably, the weight ratio is about 0.5-2:1.

The weight ratio of component (b) to the disintegrant preferably ranges from about 0.1:1 to about 1:1, more preferably from about 0.1:1 to about 0.7:1. Most preferably, the weight ratio is about 0.2-0.6:1.

The weight ratio of component (b) to the glidants preferably ranges from about 0.8:1 to about 3:1, more preferably from about 1:1 to about 2:1. Most preferably, the weight ratio is about 1.1-1.5:1.

The weight ratio of component (b) to the lubricant preferably ranges from about 1:1 to about 6:1, more preferably from about 1.1:1 to about 4:1. Most preferably, the weight ratio is about 1.2-3.8:1.

The solid oral dosage forms according to the present invention may also be in the form of film-coated tablets or dragées in which case the solid oral dosage form is provided with a coating typically a polymer like HPMC, PVP or the like, sugar, shellac or other film-coating entirely conventional in the art. Attention is drawn to the numerous known methods of coating employed in the art, e.g., spray coating in a fluidized bed, e.g., by the known methods using apparatus available from Aeromatic, Glatt, Wurster or Hüttlin, in a perforated pan coater, e.g., by the known methods using apparatus from Accela Cota, Glatt, Driam or others, or other methods conventional in the art. The additives commonly used in confectioning may be employed in such methods.

A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of a solid oral dosage form according to the present invention.

Thus, the present invention provides a process for the manufacture of a solid oral dosage form of the present invention comprising:

i) granulating

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of hydrochlorothiazide (HCTZ), and

30

- c) a hydrophilic filler selected from the carbohydrates or a combination thereof;
and additives with a granulation liquid;
ii) drying a resulting granulate;
iii) mixing the dried granulate with outer phase excipients;
iv) compressing a resulting mixture to form a solid oral dosage as a core tablet; and
v) optionally coating a resulting core tablet to give a film-coated tablet.

This process has been found to be the best way of manufacturing suitable aliskiren + HCTZ solid oral dosage forms, especially tablets, in contrast to other methods described before.

The resulting formulation shows the following advantages:

- A relatively high drug loading may easily be achieved;
- The formulation of tablets with sufficient hardness, resistance to friability, disintegration time, dissolution rate etc. is possible;
- The sticking tendency and poor flow of the drug substance is reduced to a minimum;
- A robust manufacturing process of the DP is achieved;
- Scale-up of formulation and process resulting in a reproducible DP performance is achieved; and
- Sufficient stability to achieve a reasonable shelf life is achieved.

The excipients may be distributed partly in the inner (granular) phase and partly in the outer phase, which is the case in the described invention. Microcrystalline cellulose (filler) and CROSPOLYMER (disintegrant) are preferably partly in the inner and partly in the outer phase, PVP K 30 (binder), preferably only part of the inner phase, being the binder during granulation. Colloidal silicon dioxide (glidant) and Mg stearate (lubricant) are preferably partly in the inner and partly in the outer phase. Talc (glidant) is preferably only in the inner phase.

The inner phase excipients, e.g., filler, binder and disintegrant, the hydrophilic filler and the drug substance are mixed and granulated to form the granular or inner phase. Preferably, two granular phases are obtained separately, one containing component (a), the other containing component (b). Component (c) is preferably present in the granular phase containing component (b).

39

The granulation of each phase preferably takes place by aqueous or organic wet granulation. Preferably the granular phase containing component (a) undergoes organic wet granulation and/or the the granular phase containing component (b) undergoes aqueous wet granulation. Aqueous wet granulation means that the granulation liquid is or contains water, whereby preferably the granulation takes place in the presence of starch glue as a granulation liquid. The granulation liquid for the organic wet granulation can be ethanol, a mixture of ethanol and water, a mixture of ethanol, water and isopropanol, or a solution of PVP in the before mentioned mixtures. A preferred mixture of ethanol and water ranges from about 50/50 to about 99/1 (% w/w), most preferably it is about 94/6 (% w/w). A preferred mixture of ethanol, water and isopropanol ranges from about 45/45/5 to about 98/1/1 (% w/w/w), most preferably from about 88.5/5.5/6.0 to about 91.5/4.5/4.0 (% w/w/w). In a preferred embodiment, the granulation is effected by an ethanolic solution of the binder and additional ethanol.

The granulate is dried and preferably sieved. If the granular phase is provided as two separate granular phases, the two are preferably mixed together prior to addition of the outer phase excipients.

The outer phase containing, e.g., disintegrant, filler, glidant and lubricant, is screened to the dried granulate and mixed. The mixture is compressed into tablets (cores). The cores may optionally be coated with a film-coat.

The granulate phase is defined as the inner phase, the excipients added to the granulate are defined as the outer phase of the tableting mixture.

The invention likewise relates to a process for the preparation of solid oral dosage forms as described herein above. Such solid oral dosage form may be produced by working up components as defined herein above in the appropriate amounts, to form unit dosage forms.

Preferably, the additives in step (i) are selected from a filler, a disintegrant, a glidant, a lubricant and a binder; and the outer phase excipients in step (iii) are selected from a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant.

Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying and mixing employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-bed dryer, mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press.



The manufacturing of the granulate can be performed on standard equipment suitable for aqueous or organic granulation processes. The manufacturing of the final blend and the compression of tablets can also be performed on standard equipment.

For example, step (i) may be carried out by a high-shear granulator, e.g., Collette Gral; step (ii) may be conducted in a fluid-bed dryer; step (iii) may be carried out by a free-fall mixer (e.g. container blender, tumble blender); and step (iv) may be carried out using a dry compression method, e.g., a rotary tablet press.

As described above, the core tablets may then be optionally film-coated.

Due to the high hygroscopicity and water sensitivity of aliskiren with respect to changes in polymorphism, the use of water has preferably to be avoided in order to prevent the drug substance from changes in polymorphism for the above stated reasons (amorphous state, inferior chemical stability). A solution for said problem is to apply an organic film-coating process.

The film-coat preferably consists of HPMC as the polymer, iron oxide pigments, titanium dioxide as coloring agent, PEG as softener and talc as anti-tacking agent. The use of coloring agents or dyes may serve to enhance the appearance as well as to identify the compositions. Other dyes suitable for use typically include carotinoids, chlorophyll and lakes.

The film coating conditions have to assure that the tablet cores do not take up considerable amounts of moisture and that the drug substance within the tablets does not closely get into contact with water droplets. This is achieved by process parameter settings that reduce the amount of humidity which gets onto the tablet cores.

The solid oral dosage forms of the present invention are useful for lowering the blood pressure, either systolic or diastolic or both. The conditions for which the instant invention is useful include, without limitation, hypertension (whether of the malignant, essential, renovascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's) and stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention likewise relates to a method of treating hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure comprising administering to an animal, including human patient, in need of such treatment a therapeutically effective solid oral dosage form according to the present invention.

The present invention likewise relates to the use of a solid oral dosage form according to the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention likewise relates to a pharmaceutical composition for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure, comprising a solid oral dosage form according to the present invention.

Ultimately, the exact dose of the active agent and the particular formulation to be administered depend on a number of factors, e.g., the condition to be treated, the desired duration of the treatment and the rate of release of the active agent. For example, the amount of the active agent required and the release rate thereof may be determined on the basis of known *in vitro* or *in vivo* techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest

Example 1: Formulations

Compositions of aliskiren 75 or 150 mg (free base) and HCTZ 12.5 or 25 mg tablets in mg/unit.

dosage strength [mg]	Aliskiren/HCTZ	Aliskiren/HCTZ	Aliskiren/HCTZ
	75 / 12.5	150 / 25	150 / 12.5
Aliskiren granulate			
Aliskiren hemifumarate ¹	82.875	165.75	165.75
AVICEL PH102	45.125	90.25	90.25
PVP K30 PH	3.00	6.00	6.00
PVP-XL	7.10	14.20	14.20
PVP K30 PH in gran. liq.	3.00	6.00	6.00
Ethanol denat. with 5% Isopropanol ²	-	-	-
Total Aliskiren granulate	141.10	282.20	282.20
HCTZ granulate			
Hydrochlorothiazide	12.50	25.0	12.50
Lactose monohydrate	25.00	50.0	25.00
Wheat starch	24.50	49.0	24.50
Talc	4.15	8.3	4.15
Silica; colloidal anhydrous	3.50	7.0	3.50
Magnesium stearate	0.35	0.7	0.35
Water, purified ²	-	-	-
Total HCTZ granulate	70.00	140.00	70.00
External phase			
PVP XL	18.00	36.00	35.50
AVICEL PH102	22.00	44.00	30.50
Silica, colloidal anhydrous	0.90	1.80	1.80
Mg-Stearate	3.00	6.00	5.00
Total core	255.00	510.00	425.00
Coat			
Basic premix black	0.000	0.000	0.000
Basic premix red	0.000	0.027	0.000
Basic premix white	13.000	17.397	16.000
Basic premix yellow	0.000	0.576	0.000
Total coat	13.00	18.00	16.00
Total FCT	268.00	528.00	441.00

¹ salt factor 1.1.05² removed during processing

Compositions of aliskiren 300 mg (free base) and HCTZ 12.5 or 25 mg tablets in mg/unit

dosage strength [mg]	Aliskiren/HCTZ	Aliskiren/HCTZ
	300 / 25	300 / 12.5
Aliskiren granulate		
Aliskiren hemifumarate ¹	331.50	331.50
AVICEL PH102	180.50	180.50
PVP K30 PH	12.00	12.00
PVP-XL	28.40	28.40
PVP K30 PH in gran. liq.	12.00	12.00
Ethanol denat. with 5% Isopropanol ²	-	-
Total Aliskiren granulate	564.40	564.40
HCTZ granulate		
Hydrochlorothiazide	25.0	12.50
Lactose monohydrate	50.0	25.00
Wheat starch	49.0	24.50
Talc	8.3	4.15
Silica, colloidal anhydrous	7.0	3.50
Magnesium stearate	0.7	0.35
Water, purified ²	-	-
Total HCTZ granulate	140.00	70.00
External phase		
PVP XL	71.00	72.00
AVICEL PH102	61.00	61.00
Silica, colloidal anhydrous	3.60	3.60
Mg-Stearat	10.00	9.00
Total core	850.00	780.00
Coat		
Basic premix black	0.000	0.078
Basic premix red	0.052	0.062
Basic premix white	23.868	25.860
Basic premix yellow	2.080	0.000
Total coat	26.00	26.00
Total FCT	876.00	806.00

¹ salt factor 1.1.05

² removed during processing

Example 2: Evaluation of 150/25 mg formulation

parameter	150/25 mg
-----------	-----------



hardness [N]	216 (202 - 226)
thickness mean [mm]	5.8
friability [%]	0.4
Disint. time [min]	19 - 21

Example 3: Evaluation of 75/12.5 mg formulation

parameter	75/12.5 mg
Disint. time [min]	
hardness [N]	105 (102 - 108)
thickness mean [mm]	3.4
friability [%]	0.6
Disint. time [min]	13 - 14

Example 4: Evaluation of 300/25 mg formulation

parameter	300/25 mg
hardness [N]	213 (198 - 230)
thickness mean [mm]	7.4
friability [%]	0.2
Disint. time [min]	20 - 21

Example 5: Evaluation of 150/12.5 mg formulation

parameter	150/12.5 mg
hardness [N]	198 (184 - 214)
thickness mean [mm]	5.7
friability [%]	0.2
Disint. time [min]	18 - 20

Example 6: Evaluation of 300/12.5 mg formulation

parameter	300/12.5 mg
hardness [N]	215 (196 - 231)
thickness mean [mm]	6.9
friability [%]	0.2
Disint. time [min]	19 - 20

What is claimed is:

1. A solid oral dosage form comprising
 - a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 - b) a therapeutically effective amount of hydrochlorothiazide (HCTZ), and
 - c) a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof.
2. A solid oral dosage form according to claim 1, wherein component (a) is present in an amount ranging from 25 to 47% by weight based on the total weight of the oral dosage form.
3. A solid oral dosage form according to claim 1 or 2, wherein component (a) is present in an amount ranging from 28 to 44% by weight based on the total weight of the oral dosage form.
4. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (a) is present in an amount ranging from about 75 to about 600 mg of the free base per unit dosage form.
5. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (a) is present in an amount ranging from about 75 to about 300 mg of the free base per unit dosage form.
6. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (a) is present in an amount of about 83, about 166 or about 332 mg per unit dosage form.
7. A solid oral dosage form according to claim 1, wherein component (b) is present in an amount ranging from 0.5 to 10% by weight based on the total weight of the oral dosage form.
8. A solid oral dosage form according to claim 1 or 2, wherein component (b) is present in an amount ranging from 1.4 to 5.5% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

9. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (b) is present in an amount ranging from about 12.5 to about 25 mg per unit dosage form.
10. A solid oral dosage form according to claim 1, wherein component (c) is present in an amount ranging from 3 to 30% by weight based on the total weight of the oral dosage form.
11. A solid oral dosage form according to claim 1 or 2, wherein component (c) is present in an amount ranging from 5 to 25% by weight based on the total weight of the oral dosage form.
12. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (c) is present in an amount ranging from about 30 mg to about 150 mg per unit dosage form.
13. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (c) is present in an amount ranging from about 50 to about 100 mg per unit dosage form.
14. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (c) is selected from the group of carbohydrates and combinations thereof, e. g. consisting of confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, sorbitol, sucrose, starch such as corn starch, potato starch or wheat starch.
15. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein component (c) is present as a mixture of wheat starch and lactose.
16. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a further filler.
17. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the filler is microcrystalline cellulose.
18. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a disintegrant.
19. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the disintegrant is crosslinked PVP.

20. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the disintegrant is present in an amount of 8 to 14, preferably 9 to 13, % by weight per unit dosage form.
21. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a lubricant.
22. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a glidant.
23. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a binder.
24. A solid oral dosage form according according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.
25. A solid oral dosage form according according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension.
26. A method for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure which method comprises administering a therapeutically effective amount of a solid oral dosage form according to claims 1 to 24 to a patient in need thereof.
27. A method according to claim 26 for the treatment of hypertension.
28. Use of a solid oral dosage form according to claims 1 to 24 for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.
29. Use according to claim 28 for the treatment of hypertension.

30

30. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 24 comprising the steps of:

i) granulating

- a) a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of hydrochlorothiazide (HCTZ), and
- c) a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof

and additives with a granulation liquid;

ii) drying a resulting granulate;

iii) mixing the dried granulate with outer phase excipients;

iv) compressing a resulting mixture to form a solid oral dosage as a core tablet; and

v) optionally coating a resulting core tablet to give a film-coated tablet.

31. A process according to claim 30, wherein the preparation of the granular phase in steps (i) and (ii) is performed as two separate phases, one containing the component (a), the other containing the component (b), whereby the two granular phases are combined prior to step (iii).

32. A process according to claim 31, wherein component (c) is present in the granular phase containing component (b).

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(LOGO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de Publicación Internacional:
27 de Diciembre de 2007 (27.12.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2007/147596 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/EP2007/005476

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de Junio de 2007 (21.06.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
0612540.5 23 de Junio de 2006 (23.06.2006) GB

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto US): NOVARTIS
AG [CH/CH]; Lichtstrasse 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): WILLMANN, Matthias [DE/CH];
Likastrasse 8, CH-4057 Basilea, (CH).

(74) Agente: DIETEL, Anja; NOVARTIS, Corporate Intellectual Property, CH-
4002 Basilea (CH).

(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, SI, 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))

Publicada:

— Con reporte de búsqueda internacional

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: FORMULACIONES GALÉNICAS DE ALISQUIRENO E HIDROCLOROTIAZIDA

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno hidrofílico seleccionado a partir del grupo de un carbohidrato o combinaciones del mismo, por ejemplo azúcares, alcoholes de azúcar, y almidones, o combinaciones de los mismos.

WO 2007/147596 A1

SV

FORMULACIONES GALÉNICAS DE ALISQUIRENO E
HIDROCLOROTIAZIDA

La presente invención se refiere a formas de dosificación oral
5 sólidas que comprenden un inhibidor de renina oralmente activo,
alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e
hidroclorotiazida (HCTZ) como los ingredientes activos en un medio
portador adecuado. En particular, la presente invención proporciona
formulaciones galénicas que comprenden la sal de hemi-fumarato de
10 alisquireno en combinación con hidroclorotiazida (HCTZ). La
presente invención también se refiere a los procesos para su
preparación, y a su uso como medicamentos.

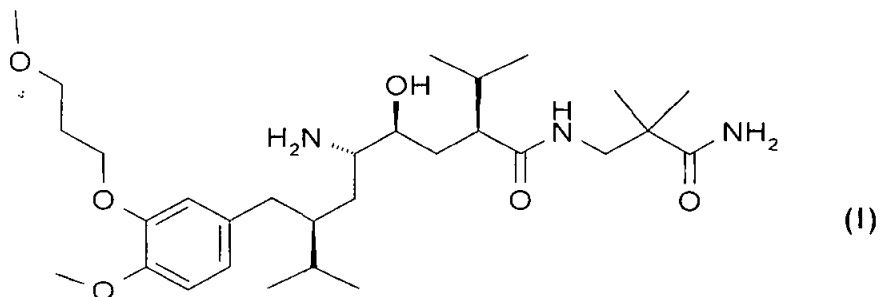
En lo siguiente, se debe entender que el término "alisquireno",
si no se define de una manera específica, es tanto la base libre como
15 una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, más preferiblemente un hemi-fumarato del mismo.

La renina liberada desde los riñones disocia el
angiotensinógeno en la circulación para formar el decapeptido
angiotensina I. A su vez, éste es disociado por la enzima
20 convertidora de angiotensina en los pulmones, en los riñones, y en
otros órganos, para formar el octapeptido angiotensina II. El
octapeptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente
mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la
liberación de las glándulas adrenales de la hormona de retención del
25 ión de sodio aldosterona, acompañado por un aumento en el volumen



del fluido extracelular. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina provocan aproximadamente una reducción en la formación de la angiotensina I. Como resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa, por ejemplo, del efecto anti-hipertensivo de los inhibidores de renina. De conformidad con lo anterior, los inhibidores de renina, o las sales de los mismos, se pueden emplear, por ejemplo, como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se sabe que el inhibidor de renina, alisquireno, en particular un hemi-fumarato del mismo, es efectivo en el tratamiento para reducir la presión sanguínea sin importar la edad, el sexo, o la raza, y también es bien tolerado. El alisquireno en la forma de la base libre, está representado por la siguiente fórmula:



y se define químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-2,7-di-(1-metil-etil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida. Como se describe anteriormente, se prefiere más la sal de hemi-fumarato del mismo, la cual se da a conocer específicamente en la Patente Europea Número EP 678503 A como el Ejemplo 83.

La hidroclorotiazida es un diurético conocido, y la combinación con alisquireno se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO02/40007.

La administración oral de estos agentes farmacéuticos como tabletas o cápsulas tiene ciertas ventajas sobre la administración parenteral, tal como intravenosa o intramuscular. Se considera que las enfermedades que requieren tratamiento con formulaciones inyectables dolorosas son más severas que las condiciones que se pueden tratar con formas de dosificación oral. Sin embargo, la principal ventaja con las formulaciones orales es su idoneidad para la auto-administración, mientras que las formulaciones parenterales tienen que ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o personal paramédico.

Sin embargo, el alisquireno es difícil de formular y no es trivial hacer formulaciones orales en la forma de tabletas de una manera confiable y segura. En una formulación galénica que comprenda alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente se necesita una alta cantidad de la sustancia de fármaco (DS) con propiedades que dificultan la formulación de tabletas.

Por ejemplo, el alisquireno tiene un hábito de cristal en forma de aguja, que tiene una influencia negativa sobre las propiedades de volumen de la sustancia de fármaco, por ejemplo las propiedades de flujo y la densidad en volumen. El comportamiento de compresión de la sustancia de fármaco es pobre, conduciendo a enlaces débiles



inter-partículas y a cambios de polimorfismo bajo presión. El alisquireno tiene un fuerte componente elástico que también conduce a un debilitamiento de los enlaces inter-partículas. La alta dosis (hasta 300 ó 600 miligramos de la base libre por tableta) hace
5 necesaria una alta carga de fármaco con el objeto de alcanzar un tamaño razonable de la tableta.

La calidad de la sustancia de fármaco es muy variable con efecto sobre la procesabilidad de una tableta, por ejemplo la distribución de tamaños de partículas, la densidad en volumen, la
10 fluidez, el comportamiento de humectación, el área superficial, y la tendencia a adherirse. Más aún, el alisquireno es altamente higroscópico. Después del contacto con el agua y la remoción del agua, el polimorfismo de la sustancia de fármaco cambia hasta un estado amorfo, que muestra una estabilidad inferior comparándose
15 con el estado cristalino. La combinación de estos problemas hace extremadamente difícil un proceso convencional de fabricación de tabletas. En la Publicación Internacional Número WO2005/089729 se describe una forma de dosificación oral sólida de alisquireno.

Se cree que las dificultades encontradas con el alisquireno
20 para preparar formulaciones orales en la forma de tabletas de una manera confiable y segura son potenciadas cuando se utiliza en combinación con otros agentes terapéuticos, en particular hidroclorotiazida. La compresión directa no es una opción factible para la producción de rutina de alisquireno, debido, por ejemplo, a la
25 alta higroscopicidad, la estructura de partículas en forma de aguja, la



pobre fluidez con los problemas de procesabilidad resultantes, y problemas de uniformidad de la dosis. Un proceso de compactación con rodillo conduce a una reducción del alto volumen a granel de la sustancia de fármaco. No obstante, la pre-compresión de la sustancia de fármaco durante la compactación con rodillo hace extremadamente difícil una compresión adicional en tabletas con suficiente dureza y resistencia a la fragilidad sin una alta cantidad de excipientes, debido a la baja posibilidad de compresión de la sustancia de fármaco. El alisquireno tiende a sufrir un cambio polimórfico hasta un estado amorfo más alto bajo presión, por ejemplo bajo compresión. La compactación con rodillo conduce a un material vidriado con una pobre posibilidad de compresión y un perfil de liberación inadecuado. En consecuencia, los métodos desarrollados para, por ejemplo, una combinación que contenga hidroclorotiazida y valsartan, como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO97/49394, que involucran métodos de compresión, no son aplicables en el presente caso.

Adicionalmente, cuando se utiliza una formulación que contiene alisquireno e hidroclorotiazida, se deben controlar las velocidades de disolución de ambos agentes terapéuticos para quedar dentro de un intervalo aceptable, y se deben equilibrar estas velocidades de disolución con características suficientes de dureza y fragilidad.

Varios métodos se encontraron inadecuados para resolver el objeto de la presente invención con el fin de preparar la formulación reivindicada. En adición a la falta de idoneidad anteriormente



mencionada de los métodos de compresión, también se encontró que la granulación húmeda de la sustancia de fármaco de alisquireno e hidroclorotiazida es inapropiada, debido a un perfil de liberación del fármaco demasiado lento después de su almacenamiento. Diferentes
5 métodos para preparar formulaciones conteniendo alisquireno en la fase interna, e hidroclorotiazida en la fase externa, tampoco tuvieron éxito, y dieron como resultado pobres características de flujo o bajas velocidades de disolución.

De conformidad con lo anterior, se necesita desarrollar una
10 formulación galénica adecuada y robusta que supere los problemas anteriores en relación con las propiedades del alisquireno, en particular cuando se formule junto con hidroclorotiazida.

La presente invención ha resuelto los problemas anteriores, dando como resultado una formulación robusta que elimina todos los
15 inconvenientes anteriores, y en un proceso adecuado para la fabricación a gran escala de formas de dosificación oral sólidas.

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida (HCTZ), y

c) un relleno hidrofílico seleccionado a partir de un carbohidrato, o combinaciones del mismo.

25 De una manera sorprendente, se encontró que el relleno

hidrofílico tiene una influencia positiva sobre los tiempos de desintegración, y por lo tanto, sobre las velocidades de disolución de los agentes terapéuticos. Esto fue completamente inesperado, debido a que típicamente, el propósito de un relleno es impartir

5 buenas características de flujo y compresión al material. Debido a estos efectos, se puede reducir la cantidad de desintegrante. Aunque es deseable una cantidad relativamente alta de desintegrante con el objeto de asegurar altas velocidades de disolución, esto tiene ciertas desventajas cuando se aplica un recubrimiento acuoso al núcleo de

10 la tableta posteriormente. Por consiguiente, si se puede evitar esta cantidad relativamente alta de desintegrante debido al uso del relleno hidrofílico, la forma de dosificación oral resultante también es más robusta que antes.

En una modalidad preferida de la presente invención, el

15 componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo del 25 al 47 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

En otra modalidad preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad del 26 al 46, de

20 preferencia del 28 al 44 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

Se prefiere que el componente (a) esté presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 600 miligramos de la base libre por forma de

25 dosificación unitaria.

En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 75 a aproximadamente 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria, en particular de 75, 150, ó
5 300 miligramos.

En una modalidad preferida adicional de la presente invención, la dosificación de alisquireno está en la forma de un hemi-fumarato del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166, aproximadamente 332, o aproximadamente
10 663 miligramos por forma de dosificación unitaria.

En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 10 por ciento, tal como del 1 al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

En otra modalidad preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad del 1.4 al 5.5, de preferencia del 1.5 al 1.8, del 2.7 al 3.1, o del 4.6 al 5.0 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

Se prefiere que el componente (b) esté presente en una
20 cantidad en el intervalo de aproximadamente 6 miligramos a aproximadamente 30 miligramos por forma de dosificación unitaria.

En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 12.5 a aproximadamente 25 miligramos por forma
25 de dosificación unitaria, en particular de 12.5 ó 25 miligramos.

En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (c) está presente en una cantidad en el intervalo del 3 al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

5 En otra modalidad preferida de la presente invención, el componente (c) está presente en una cantidad de más del 5 al 25, de preferencia del 5.5 al 7, del 10 al 13, o del 18 al 21 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

Se prefiere que el componente (c) esté presente en una
10 cantidad en el intervalo de aproximadamente 30 miligramos a aproximadamente 150 miligramos por forma de dosificación unitaria.

En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (c) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 miligramos por forma
15 de dosificación unitaria, en particular de 50 ó 100 miligramos.

Los ejemplos preferidos del carbohidrato como el relleno hidrofílico incluyen azúcares, alcoholes de azúcar, y almidones, o combinaciones de los mismos, en particular azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol,
20 sorbitol, sacarosa, almidón tal como almidón de maíz, almidón de papa, o almidón de trigo.

Se prefieren más lactosa y almidón, tal como almidón de trigo, que puede estar presente individualmente o como una mezcla del mismo. Se prefiere una mezcla, tal como una mezcla de 2:1, 1:2, ó
25 1:1, más preferiblemente una mezcla de 1:1.

La proporción en peso del componente (a) al componente (b) de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 30:1, más preferiblemente de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 24:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 6:1, 12:1, ó 24:1, basándose en el ácido libre. Cuando se utiliza una sal, tal como el hemi-fumarato, las proporciones se adaptarán de conformidad con lo mismo. Para las siguientes proporciones, los números se refieren al componente (a), refiriéndose de esta manera al ácido libre o a la sal, en particular al hemi-fumarato.

La proporción en peso del componente (a) al componente (c) de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, más preferiblemente de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 8:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 1.5-7:1, tal como de 1.5-1.7:1, 6.0-6.8:1, ó 3.0 a 3.4:1.

La proporción en peso del componente (b) al componente (c) de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 0.6:1, más preferiblemente de aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 0.3:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 0.25:1.

Las formas de dosificación oral sólidas de conformidad con la presente invención muestran propiedades de liberación del fármaco (DR) deseables. De preferencia, la liberación del fármaco es de cuando menos el 75 por ciento, más preferiblemente de cuando

menos el 80 por ciento después de 45 minutos para el componente (a). De preferencia, la liberación del fármaco es de cuando menos el 75 por ciento, más preferiblemente de cuando menos el 80 por ciento después de 60 minutos para el componente (b). La liberación del fármaco se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP.

Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención también tienen una baja fragilidad. De preferencia, la fragilidad no es mayor del 0.8 por ciento, más preferiblemente no es mayor del 0.4 por ciento. La fragilidad se mida mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en este campo; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <1216> y EP 2.9.7 y JP.

Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención también tienen una propiedad de desintegración deseable. De preferencia, el tiempo de desintegración no es mayor de 40 minutos, más preferiblemente no es mayor de 30 minutos, tal como de menos de 27 minutos. El tiempo de desintegración se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la técnica; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención también tienen suficiente dureza. De preferencia, la dureza es adecuada para asegurar una baja fragilidad, buena



posibilidad de recubrimiento, tiempos de desintegración deseablemente rápidos, y por lo tanto, altas velocidades de disolución. Los valores reales para la dureza dependen del tamaño de la forma de dosificación oral. Para las formas de dosificación oral con 75 miligramos de alisquireno, basándose en el ácido libre, los intervalos preferidos son entre 65 y 140 N, más preferiblemente de 70 a 130 N, tal como de 73 a 125 N. Para las formas de dosificación oral con 150 miligramos de alisquireno, basándose en el ácido libre, los intervalos preferidos son entre 150 y 240 N, más preferiblemente de 155 a 225 N, tal como de 160 a 220 N. Para las formas de dosificación oral con 300 miligramos de alisquireno, basándose en el ácido libre, los intervalos preferidos son entre 160 y 270 N, más preferiblemente de 175 a 260 N, tal como de 180 a 250 N. La dureza citada se refiere a la dureza del núcleo de una forma de dosificación oral sólida. La dureza se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia, utilizando, por ejemplo, equipo de Erweka and Pharmatest.

Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención proporcionan la administración del ingrediente activo en una forma oral relativamente pequeña de suficiente dureza y cortos tiempos de desintegración. Adicionalmente, las formas de dosificación oral obtenidas son estables tanto en el proceso de producción como durante el almacenamiento, por ejemplo, durante aproximadamente 2 años en un empaque convencional, por ejemplo empaques de burbuja de aluminio sellados.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", se refieren a la cantidad del ingrediente activo o agente que detiene o reduce el progreso de la condición que se esté tratando, o que de otra manera cura completa o parcialmente, o actúa paliativamente sobre, la condición.

El alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar, por ejemplo, de una manera conocida por sí misma, en especial como se describe en la Patente Europea Número EP 678503 A, por ejemplo en el Ejemplo 83.

La hidroclorotiazida es un agente terapéutico conocido, el cual es útil en el tratamiento de hipertensión.

Una forma de dosificación oral sólida comprende una cápsula, y más preferiblemente una tableta, o una tableta recubierta de película.

Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención comprende aditivos o excipientes que son adecuados para la preparación de la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención. Se pueden utilizar auxiliares de formación de tabletas, comúnmente utilizados en la formulación de tabletas, y se hace referencia a la extensa literatura sobre la materia; véase en particular, "Lexicon der Hilfstoffe" de Fiedler, 4ª Edición, ECV Aulendorf 1996, el cual se incorpora a la presente como referencia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, tensoactivos, formadores de película,



reblandecedores, pigmentos, y similares.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, un relleno adicional en adición al componente (c).

5 En una modalidad preferida, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, en adición a un relleno adicional, un desintegrante.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, por ejemplo en adición a un relleno adicional y un desintegrante, un
10 lubricante.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, por ejemplo en adición a un relleno adicional, un desintegrante y un
15 lubricante, un derrapante.

En una modalidad preferida, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, por ejemplo en adición a un relleno adicional, un desintegrante, un lubricante y un derrapante, un aglutinante.

20 Como los rellenos, se pueden mencionar en particular las celulosas, por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y de preferencia celulosa microcristalina, por ejemplo los productos disponibles bajo las marcas comerciales registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN ó
25 PHARMACEL.



Como los aglutinantes para la granulación húmeda, se pueden mencionar en particular las polivinil-pirrolidonas (PVP), por ejemplo PVP K 30, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo los grados de viscosidad de 3 ó 6 cps, y los polietilenglicoles (PEG), por ejemplo PEG 4000. Un aglutinante más preferido es PVP K 30.

Como los desintegrantes, se pueden mencionar en particular carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na), polivinilpirrolidona reticulada (por ejemplo, CROSPVIDONE, POLYPLASDONE ó KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sodio, y goma guar, más preferiblemente polivinilpirrolidona reticulada (CROSPVIDONE), carboximetilcelulosa reticulada (Ac-Di-Sol), almidón de carboximetilo de sodio (PIRIMOJEL y EXPLOTAB). Un desintegrante más preferido es CROSPVIDONE.

Como los derrapantes, se pueden mencionar en particular sílice coloidal, tal como dióxido de silicio coloidal, por ejemplo AEROSIL, trisilicato de magnesio (Mg), celulosa en polvo, almidón, talco, y fosfato de calcio tribásico, o combinaciones de éstos con rellenos o aglutinantes, por ejemplo celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV). Un derrapante más preferido es el dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, AEROSIL 200), así como talco.

Como los lubricantes, se pueden mencionar en particular, estearato de Mg, estearato de aluminio (Al) o de Ca, PEG 4000 a 8000 y talco, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico y sales del mismo, ésteres de glicerol, estearilfumarato de Na, aceite de

semilla de algodón hidrogenado, y otros. Un lubricante más preferido es el estearato de Mg.

Los aditivos que se van a utilizar como materiales de recubrimiento de película comprenden polímeros, tales como HPMC, PEG, PVP, copolímero de polivinil-pirrolidona/acetato de vinilo (PVP-VA), poli-alcohol vinílico (PVA), y azúcar como formadores de película. Un material de recubrimiento más preferido es la HPMC, en especial HPMC 3 cps (cantidad preferida de 5 a 6 miligramos/cm²), y mezclas de las mismas con otros aditivos, por ejemplo los que están disponibles bajo la marca comercial registrada OPADRY. Los aditivos adicionales comprenden pigmentos, tintes, lacas, más preferiblemente TiO₂ y óxidos de hierro, agentes contra la viscosidad como talco, y reblandecedores como PEG 3350, 4000, 6000, 8000, u otros. Los aditivos más preferidos son talco y PEG 4000.

La presente invención se refiere de la misma manera a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno hidrofílico seleccionado a partir de un carbohidrato o combinaciones del mismo. Los aditivos adicionales incluyen, pero no se limitan a, rellenos adicionales, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores, y agentes contra la viscosidad y similares. Las cantidades del ingrediente

activo y otros aditivos de preferencia son las definidas anteriormente o más adelante.

La presente invención se refiere de la misma manera a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno hidrofílico seleccionado a partir de un carbohidrato o combinaciones del mismo, y un desintegrante como aditivo. Los aditivos adicionales incluyen, pero no se limitan a, rellenos adicionales, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores, y agentes contra la viscosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos de preferencia son las definidas anteriormente o más adelante en la presente.

La presente invención se refiere de la misma manera a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno hidrofílico seleccionado a partir de un carbohidrato o combinaciones del mismo, un desintegrante y un relleno adicional como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores, y

agentes contra la viscosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos de preferencia son las definidas anteriormente o más adelante en la presente.

La presente invención se refiere de la misma manera a una
5 forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad
terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno
hidrofílico seleccionado a partir de un carbohidrato o combinaciones
10 del mismo, un desintegrante, un relleno adicional, y un lubricante
como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no se limitan
a, aglutinantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes,
tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores, y
agentes contra la viscosidad y similares. Las cantidades del
15 ingrediente activo y otros aditivos de preferencia son las definidas
anteriormente o más adelante en la presente.

La presente invención se refiere de la misma manera a una
forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad
terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad
terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno
hidrofílico seleccionado a partir de un carbohidrato o combinaciones
del mismo, un desintegrante, un relleno adicional, un lubricante, y un
derrapante como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no
25 se limitan a, aglutinantes, agentes estabilizantes, diluyentes,

tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores, y agentes contra la viscosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos de preferencia son las definidas anteriormente o más adelante en la presente.

5 La presente invención se refiere de la misma manera a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno
10 hidrofilico seleccionado a partir de un carbohidrato o combinaciones del mismo, un desintegrante, un relleno adicional, un lubricante, un derrapante, y un aglutinante como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores, y
15 agentes contra la viscosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos de preferencia son las definidas anteriormente o más adelante en la presente.

 Uno o más de estos aditivos pueden ser seleccionados y utilizados por una persona experta en la técnica, teniendo
20 consideración de las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación sólida, mediante una experimentación de rutina y sin una carga indebida.

 La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo, derrapante, aglutinante, desintegrante, relleno, o diluyente y
25 lubricante o recubrimiento de película, puede variar dentro de los

intervalos convencionales en este campo. Por consiguiente, por ejemplo, la cantidad de lubricante puede variar dentro de un intervalo del 0.2 al 5 por ciento en peso, en particular para el estearato de Mg del 0.5 al 2.0 por ciento en peso, por ejemplo del 0.8 al 1.5 por ciento en peso; la cantidad de aglutinante puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, por ejemplo del 2 al 4 por ciento en peso; la cantidad de desintegrante puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, por ejemplo del 8 al 13 por ciento en peso; la cantidad de relleno adicional o diluyente puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 80 por ciento en peso, por ejemplo del 20 al 35 por ciento en peso; mientras que la cantidad de derrapante puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 5 por ciento en peso, por ejemplo del 0.4 al 2 por ciento en peso; y la cantidad de recubrimiento de película puede variar dentro de un intervalo de 0 a 20 miligramos/cm², por ejemplo de 4 a 7 miligramos/cm².

Es una característica de las presentes formas de dosificación oral sólidas, que contienen sólo una cantidad relativamente pequeña de aditivos, dado el alto contenido del agente activo. Esto hace posible la producción de formas de dosificación unitaria físicamente pequeñas. La cantidad total de aditivos en una dosificación unitaria no recubierta dada puede ser de aproximadamente el 70 por ciento o menos en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación sólida, más particularmente de aproximadamente el 65

por ciento o menos. De preferencia, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 50 al 64 por ciento en peso, más particularmente el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 55 a aproximadamente el 63 por ciento en peso.

5 Una cantidad preferida de un relleno adicional, en especial de celulosa microcristalina, está en el intervalo de aproximadamente el 20 al 35, más preferiblemente del 22 al 33 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria. Esta cantidad de relleno puede contribuir a una dureza deseada de la forma de dosificación oral.

10 Una cantidad preferida de un aglutinante, en especial de PVP K 30, está en el intervalo de aproximadamente el 2 al 4, más preferiblemente del 2.1 al 3.2 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

 Una cantidad preferida de un desintegrante, en especial de
15 CROSPVIDONE, está en el intervalo de aproximadamente el 0 al 20, más preferiblemente del 8 al 14, y de una manera muy preferible del 9 al 13 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria. Debido al uso del componente (c), la cantidad de desintegrante se puede controlar convenientemente para evitar un perfil de
20 desintegración indeseable, en particular para evitar que una cantidad demasiado alta de desintegrante pueda tener un impacto negativo sobre el recubrimiento acuoso posterior.

 Una cantidad preferida de un derrapante, en especial de dióxido de silicio coloidal, está en el intervalo de aproximadamente
25 el 0 al 5, más preferiblemente del 0.4 al 2.0, y de una manera muy



preferible del 0.6 al 1.8 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria. En adición, puede haber un derrapante adicional presente, tal como talco, de preferencia en cantidades de aproximadamente el 0 al 5, más preferiblemente del 0.3 al 2.0, y de una manera muy preferible del 0.4 al 1.8 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de un lubricante, en especial de estearato de magnesio, está en el intervalo de aproximadamente el 0.8 al 1.8, más preferiblemente del 1.0 al 1.5 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

Las cantidades proporcionadas en la presente para los aditivos se aplican igualmente para la forma de dosificación unitaria no recubierta, así como para la forma de dosificación unitaria recubierta final.

Una cantidad preferida de un recubrimiento de película, en especial de HPMC 3 cps, está en el intervalo de aproximadamente 4 a 7 miligramos/cm² por forma de dosificación unitaria.

Las cantidades preferidas del componente (a) y de los aditivos, se muestran adicionalmente en los Ejemplos ilustrativos.

Las cantidades absolutas de cada aditivo, y las cantidades en relación con otros aditivos, similarmente dependen de las propiedades deseadas de la forma de dosificación oral sólida, y también pueden ser seleccionadas por el experto mediante experimentación de rutina, sin una carga indebida. Por ejemplo, la forma de dosificación oral sólida se puede seleccionar para exhibir



una liberación acelerada y/o demorada del agente activo, con o sin un control cuantitativo de la liberación del agente activo.

Por consiguiente, cuando se desea una liberación acelerada, se puede utilizar un desintegrante, tal como PVP reticulada, por ejemplo los productos disponibles bajo las marcas comerciales registradas POLYPLASDONE XL ó KOLLIDON CL, en particular con un peso molecular mayor de 1,000,000, más particularmente con una distribución de tamaños de partículas de menos de 400 micras, o de preferencia menos de 74 micras, o comprendiendo aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúen una desintegración rápida de la tableta en la presencia de agua, por ejemplo las denominadas como tabletas efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, típicamente ácido cítrico, que actúa en agua sobre una base que contiene dióxido de carbono químicamente combinado, por ejemplo carbonato ácido de sodio o carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.

Mientras que si se desea una liberación demorada, se puede emplear la tecnología de recubrimiento para multiparticulados (por ejemplo, gránulos, minitabledas), sistemas de matriz de cera, tabletas de matriz polimérica, o recubrimientos poliméricos, u otras tecnologías convencionales en este campo.

Se puede lograr el control cuantitativo de la liberación del agente activo mediante técnicas convencionales conocidas en la materia. Estas formas de dosificación se conocen como sistemas osmóticos orales (por ejemplo, OROS), tabletas recubiertas, tabletas



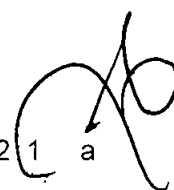
de matriz, tabletas recubiertas con prensa, tabletas en múltiples capas, y similares.

En una forma de dosificación oral sólida, los aditivos preferidos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, PVP reticulada, PVP, PEG, CMC-Na, o CMC-Ca, estearato de magnesio, estearato de calcio, o estearato de aluminio, sílice coloidal anhidra, talco, dióxido de titanio, y pigmentos de óxido de hierro. Las cantidades de aditivo empleadas dependerán de cuánto agente activo se vaya a utilizar. El estearato, por ejemplo el estearato de magnesio, de preferencia se emplea en cantidades del 0.8 al 1.8 por ciento en peso. Mientras que la sílice de preferencia se emplea en una cantidad del 0.4 al 2.0 por ciento en peso.

La cantidad de alisquireno en la forma del hemi-fumarato del mismo dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria no recubierta, de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 83 a aproximadamente 663 miligramos, más preferiblemente la cantidad de hemi-fumarato de alisquireno es de aproximadamente 83, de aproximadamente 166, o de aproximadamente 332 miligramos por forma de dosificación unitaria.

La proporción en peso del componente (a) al aglutinante de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 25:1, más preferiblemente de aproximadamente 11:1 a aproximadamente 15:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 13.5-14:1.

La proporción en peso del componente (a) al desintegrante de



preferencia está en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, más preferiblemente de aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 3.7:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 3.2-3.4:1.

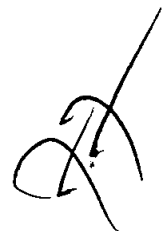
- 5 La proporción en peso del componente (a) a los derrapantes de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 80:1, más preferiblemente de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 40:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 9-32:1.

- 10 La proporción en peso del componente (a) al lubricante de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1, más preferiblemente de aproximadamente 22:1 a aproximadamente 38:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 24-36:1.

- 15 La proporción en peso del componente (b) al aglutinante de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 5:1, más preferiblemente de aproximadamente 0.3:1 a aproximadamente 3:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 0.5-2:1.

- 20 La proporción en peso del componente (b) al desintegrante de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 1:1, más preferiblemente de aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 0.7:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 0.2-0.6:1.

- 25 La proporción en peso del componente (b) a los derrapantes de



preferencia está en el intervalo de aproximadamente 0.8:1 a aproximadamente 3:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 1.1-1.5:1.

5 La proporción en peso del componente (b) al lubricante de preferencia está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, más preferiblemente de aproximadamente 1.1:1 a aproximadamente 4:1. De una manera muy preferible, la proporción en peso es de aproximadamente 1.2-3.8:1.

10 Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención también pueden estar en la forma de tabletas o grageas recubiertas de película, en cuyo caso, a la forma de dosificación oral sólida se le proporciona un recubrimiento, típicamente un polímero como HPMC, PVP, o similar, azúcar, shellac
15 u otro recubrimiento de película enteramente convencional en la materia. Se dirige la atención hacia los numerosos métodos conocidos de recubrimiento empleados en la técnica, por ejemplo, recubrimiento por pulverización en un lecho fluidizado, por ejemplo mediante los métodos conocidos, utilizando los aparatos disponibles
20 en Aeromatic, Glatt, Wurster, o Hüttlin, en un recubridor de bandeja perforada, por ejemplo, mediante los métodos conocidos, utilizando aparatos de Accela Cota, Glatt, Driam, u otros, así como otros métodos convencionales en este campo. En estos métodos se pueden emplear los aditivos comúnmente empleados en confitería.

25 Una modalidad adicional de la presente invención es un

proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de la presente invención, el cual comprende:

- i) granular:
 - a) una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - b) una cantidad terapéuticamente efectiva de hidrociorotiazida (HCTZ), y
 - c) un relleno hidrofílico seleccionado a partir de los carbohidratos o una combinación de los mismos; y aditivos, con un líquido de granulación;
- ii) secar un granulado resultante;
- 15 iii) mezclar el granulado seco con excipientes de fase externa;
- iv) comprimir una mezcla resultante para formar una dosificación oral sólida como una tableta de núcleo; y
- v) opcionalmente recubrir una tableta de núcleo resultante para dar una tableta recubierta de película.

Se ha encontrado que este proceso es la mejor manera de fabricar formas de dosificación oral sólidas adecuadas de alisquireno + hidrociorotiazida, en especial tabletas, en contraste con otros métodos descritos anteriormente.

25 La formulación resultante muestra las siguientes ventajas:

- Se puede alcanzar fácilmente una carga de fármaco relativamente alta;

- Es posible la formulación de tabletas con suficiente dureza, resistencia a la fragilidad, tiempo de desintegración, 5 velocidad de disolución, etc.;

- Se reduce hasta un mínimo la tendencia a adherirse y el flujo pobre de la sustancia de fármaco;

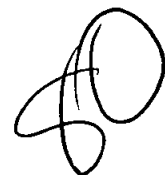
- Se logra un proceso de fabricación robusto del DP;

- Se logra el escalamiento de la formulación y el proceso, 10 dando como resultado un desempeño reproducible del DP; y

- Se logra suficiente estabilidad para alcanzar una vida de anaquel razonable.

Los excipientes se pueden distribuir parcialmente en la fase interna (granular) y parcialmente en la fase externa, que es el caso 15 en la invención descrita. La celulosa microcristalina (relleno) y la CROSPVIDONE (desintegrante) de preferencia están parcialmente en la fase interna y parcialmente en la fase externa; PVP K 30 (aglutinante), de preferencia sólo parte de la fase interna, siendo el aglutinante durante la granulación. El dióxido de silicio coloidal 20 (derrapante) y el estearato de magnesio (lubricante) de preferencia están parcialmente en la fase interna y parcialmente en la fase externa. El talco (derrapante) de preferencia está solamente en la fase interna.

Los excipientes de la fase interna, por ejemplo, relleno, 25 aglutinante y desintegrante, el relleno hidrofílico, y la sustancia de



fármaco, se mezclan y se granulan para formar la fase granular o interna. De una manera preferible, se obtienen dos fases granulares por separado, una conteniendo al componente (a), y la otra conteniendo al componente (b). El componente (c) de preferencia está presente en la fase granular que contiene al componente (b).

La granulación de cada fase de preferencia tiene lugar mediante granulación húmeda acuosa u orgánica. De preferencia, la fase granular que contiene al componente (a) sufre una granulación húmeda orgánica y/o la fase granular que contiene al componente (b) sufre una granulación húmeda acuosa. La granulación húmeda acuosa significa que el líquido de granulación es o contiene agua, mediante lo cual, de preferencia la granulación tiene lugar en la presencia de pegamento de almidón como un líquido de granulación. El líquido de granulación para la granulación húmeda orgánica puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una solución de PVP en las mezclas anteriormente mencionadas. Una mezcla preferida de etanol y agua está en el intervalo de aproximadamente 50/50 a aproximadamente 99/1 (por ciento en peso/peso), más preferiblemente es de aproximadamente 94/6 (por ciento en peso/peso). Una mezcla preferida de etanol, agua e isopropanol, está en el intervalo de aproximadamente 45/45/5 a aproximadamente 91.5/4.5/4.0 (por ciento en peso/peso/peso). En una modalidad preferida, la granulación se efectúa mediante una solución etanólica del aglutinante y etanol adicional.

El granulado se seca y de preferencia se tamiza. Si la fase

A

granular se proporciona como dos fases granulares separadas, las dos de preferencia se mezclan entre sí antes de agregar los excipientes de la fase externa.

La fase externa que contiene, por ejemplo, desintegrante, relleno, derrapante, y lubricante, se tamiza hacia el granulado seco, y se mezcla. La mezcla se comprime en tabletas (núcleos). Los núcleos se pueden recubrir opcionalmente con un recubrimiento de película.

La fase granulada se define como la fase interna; los excipientes agregados al granulado se definen como la fase externa de la mezcla formadora de tabletas.

De la misma manera, la invención se refiere a un proceso para la preparación de formas de dosificación oral sólidas, como se describen anteriormente en la presente. Esta forma de dosificación oral sólida se puede producir mediante el procesamiento de los componentes, como se define anteriormente en la presente, en las cantidades apropiadas, para formar formas de dosificación unitaria.

De preferencia, los aditivos del paso (i) se seleccionan a partir de un relleno, un desintegrante, un derrapante, un lubricante, y un aglutinante; y los excipientes de la fase externa del paso (iii) se seleccionan a partir de un relleno, un desintegrante, un lubricante, y un derrapante.

Se dirige la atención a los numerosos métodos conocidos de granulación, secado, y mezcla empleados en la técnica, por ejemplo, granulación por pulverización en un lecho fluidizado, granulación

fz

húmeda en una mezcladora de alto esfuerzo cortante, secado en una secadora de lecho fluidizado, mezcla en una mezcladora de caída libre o de volteo, compresión en tabletas en una prensa de tabletas de una sola perforadora o giratoria.

- 5 La fabricación del granulado se puede llevar a cabo en equipo estándar adecuado para procesos de granulación acuosos u orgánicos. La fabricación de la mezcla final, y la compresión de las tabletas, también se pueden llevar a cabo en equipo estándar.

 Por ejemplo, el paso (i) se puede llevar a cabo mediante un
10 granulador de alto esfuerzo cortante, por ejemplo Collette Gral; el paso (i) se puede conducir en una secadora de lecho fluido; el paso (iii) se puede llevar a cabo mediante una mezcladora de caída libre (por ejemplo, una mezcladora de contenedor, una mezcladora de volteo); y el paso (iv) se puede llevar a cabo empleando un método
15 de compresión seca, por ejemplo, una prensa de tabletas giratoria.

 Como se describe anteriormente, las tabletas de núcleo se pueden entonces recubrir opcionalmente con película.

 Debido a la alta higroscopicidad y a la sensibilidad al agua del alisquireno con respecto a los cambios en el polimorfismo, de
20 preferencia se debe evitar el uso de agua con el objeto de impedir cambios en el polimorfismo de la sustancia de fármaco por las razones anteriormente mencionadas (estado amorfo, estabilidad química inferior). Una solución para este problema es aplicar un proceso de recubrimiento de película orgánico.

25 El recubrimiento de película de preferencia consiste en HPMC

como el polímero, pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio como agente colorante, PEG como reblandecedor, y talco como agente contra la viscosidad. El uso de agentes colorantes o tintes puede servir para mejorar la apariencia, así como para identificar las composiciones. Otros tintes adecuados para utilizarse típicamente incluyen carotinoides, clorofila, y lacas.

Las condiciones de recubrimiento de película tienen que garantizar que los núcleos de tabletas no absorban cantidades considerables de humedad, y que la sustancia de fármaco dentro de las tabletas no entre estrechamente en contacto con las gotas de agua. Esto se logra mediante el establecimiento de los parámetros del proceso que reduzcan la cantidad de humedad que quede sobre los núcleos de tabletas.

Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención son útiles para disminuir la presión sanguínea, ya sea sistólica o diastólica, o ambas. Las condiciones para las cuales es útil la presente invención incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea de tipo maligna, esencial, renovascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva (tal como Alzheimer) y embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

La presente invención de la misma manera se refiere a un



método para el tratamiento de hipertensión (ya sea de tipo maligna, esencial, renovascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, por ejemplo Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, el cual comprende administrar a un animal, incluyendo a un paciente humano, que necesite dicho tratamiento, una forma de dosificación oral sólida terapéuticamente efectiva de acuerdo con la presente invención.

La presente invención de la misma manera se refiere al uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión (ya sea de tipo maligna, esencial, renovascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, por ejemplo Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

La presente invención de la misma manera se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de hipertensión (ya sea de tipo maligna, esencial, renovascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina



(ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, por ejemplo Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e
5 insuficiencia cardíaca crónica, la cual comprende una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención.

Finalmente, la dosis exacta del agente activo y de la formulación particular que se vaya a administrar, dependen de un número de factores, por ejemplo de la condición que se vaya a tratar,
10 de la duración deseada del tratamiento, y de la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y la velocidad de liberación del mismo, se pueden determinar con base en las técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinando cuánto tiempo permanece una concentración particular
15 del agente activo en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para tener un efecto terapéutico.

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas
20 a conocer en la presente, están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los Ejemplos de la presente se deben interpretar como meramente
25 ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente

invención de ninguna manera.

Ejemplo 1: Formulaciones

Composiciones de tabletas de alisquireno en 75 ó 150 mg (base libre) e hidroclorotiazida en 12.5 ó 25 mg, en mg/unidad.

5	Fuerza de dosificación [mg]	Alisqui- reno / HCTZ 75 / 12.5	Alisqui- reno / HCTZ 150 / 25	Alisqui- reno / HCTZ 150 / 12.5
	Granulado de alisquireno			
10	Hemi-fumarato de alisquireno ¹	82.875	165.75	165.75
	AVICEL PH102	45.125	90.25	90.25
	PVP K30 PH	3.00	6.00	6.00
	PVP-XL	7.10	14.20	14.20
15	PVP K30 PH en Etanol liq. gran. desnaturalizado con Isopropanol al 5% ²	- - -	- - -	- - -
	Total de granulado de alisquireno	141.10	282.20	282.20
	Granulado de HCTZ			
20	Hidroclorotiazida	12.50	25.0	12.50
	Monohidrato de lactosa	25.00	50.0	25.00
	Almidón de trigo	24.50	49.0	24.50
25	Talco	4.15	8.3	4.15

	Fuerza de dosificación [mg]	Alisqui- reno / HCTZ 75 / 12.5	Alisqui- reno / HCTZ 150 / 25	Alisqui- reno / HCTZ 150 / 12.5
5	Sílice, coloidal anhidra	3.50	7.0	3.50
	Estearato de magnesio	0.35	0.7	0.35
	Agua, purificada ²	- - -	- - -	- - -
	Total de granulado de HCTZ	70.00	140.00	70.00
10	Fase Externa			
	PVP XL	18.00	36.00	35.50
	AVICEL PH102	22.00	44.00	30.50
	Sílice, coloidal anhidra	0.90	1.80	1.80
15	Estearato de magnesio	3.00	6.00	5.00
	Total del núcleo	255.00	510.00	425.00
	Recubrimiento			
	Premezcla básica negra	0.000	0.000	0.000
	Premezcla básica roja	0.000	0.027	0.000
20	Premezcla básica blanca	13.000	17.397	16.000
	Premezcla básica amarilla	0.000	0.576	0.000
	Total de recubrimiento	13.00	18.00	16.00
25	Total FCT	268.00	528.00	441.00

¹ Factor de sal: 1.1.05

² Se remueve durante el procesamiento

Composiciones de tabletas de alisquireno en 300 mg (base libre) e hidroclorotiazida en 12.5 ó 25 mg, en mg/unidad.

5

10

15

20

25

Fuerza de dosificación [mg]	Alisqui- reno / HCTZ 300 / 25	Alisqui- reno / HCTZ 300 / 12.5
Granulado de alisquireno		
Hemi-fumarato de alisquireno ¹	331.50	331.50
AVICEL PH102	180.50	180.50
PVP K30 PH	12.00	12.00
PVP-XL	28.40	28.40
PVP K30 PH en Etanol liq. gran. desnaturalizado con Isopropanol al 5% ²	---	---
Total de granulado de alisquireno	564.40	564.40
Granulado de HCTZ		
Hidroclorotiazida	25.0	12.50
Monohidrato de lactosa	50.0	25.00
Almidón de trigo	49.0	24.50
Talco	8.3	4.15
Sílice, coloidal anhidra	7.0	3.50

	Fuerza de dosificación [mg]	Alisqui- reno / HCTZ 300 / 25	Alisqui- reno / HCTZ 300 / 12.5
5	Estearato de magnesio	0.7	0.35
	Agua, purificada ²	---	---
	Total de granulado de HCTZ	140.00	70.00
	Fase Externa		
10	PVP XL	71.00	72.00
	AVICEL PH102	61.00	61.00
	Sílice, coloidal anhidra	3.60	3.60
	Estearato de magnesio	10.00	9.00
15	Total del núcleo	850.00	780.00
	Recubrimiento		
	Premezcla básica negra	0.000	0.078
	Premezcla básica roja	0.052	0.062
20	Premezcla básica blanca	23.868	25.860
	Premezcla básica amarilla	2.080	0.000
	Total de recubrimiento	26.00	26.00
	Total FCT	876.00	806.00

25 ¹ Factor de sal: 1.1.05

² Se remueve durante el procesamiento

Ejemplo 2: Evaluación de formulación de 150/25 mg

Parámetro	150/25 mg
Dureza [N]	216 (202 - 226)
Espesor promedio [mm]	5.8
Fragilidad [%]	0.4
Tiempo de desintegración [min]	19 - 21

Ejemplo 3: Evaluación de formulación de 75/12.5 mg

Parámetro	75/12.5 mg
Dureza [N]	105 (102 - 108)
Espesor promedio [mm]	3.4
Fragilidad [%]	0.6
Tiempo de desintegración [min]	13 - 14

Ejemplo 4: Evaluación de formulación de 300/25 mg

Parámetro	300/25 mg
Dureza [N]	213 (198 - 230)
Espesor promedio [mm]	7.4
Fragilidad [%]	0.2
Tiempo de desintegración [min]	20 - 21

Ejemplo 5: Evaluación de formulación de 150/12.5 mg

Parámetro	150/12.5 mg
Dureza [N]	198 (184 - 214)
Espesor promedio [mm]	5.7
Fragilidad [%]	0.2
Tiempo de desintegración [min]	18 - 20

Ejemplo 6: Evaluación de formulación de 300/12.5 mg

Parámetro	300/12.5 mg
Dureza [N]	215 (196 - 231)
Espesor promedio [mm]	6.9
Fragilidad [%]	0.2
Tiempo de desintegración [min]	19 - 20

Ejemplo 7: Evaluación de formulación de 300/25 mg

Parámetro	Lote
Dureza [N]	193 (174 - 215)
Espesor promedio [mm]	7.2
Fragilidad [%]	0.2
Tiempo de desintegración [min]	18 - 20

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende:
 - a) una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - b) una cantidad terapéuticamente efectiva de
hidroclorotiazida (HCTZ), y
 - c) un relleno hidrofílico seleccionado a partir de un
carbohidrato, o combinaciones del mismo.
- 10 2. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo del 25 al 47 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.
- 15 3. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo del 28 al 44 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.
- 20 4. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 75 miligramos a aproximadamente 600 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.
- 25 5. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está presente en una cantidad en el intervalo de

aproximadamente 75 a aproximadamente 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

6. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está presente en una cantidad de aproximadamente 83, de aproximadamente 166, o de aproximadamente 332 miligramos por forma de dosificación unitaria.

7. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 10 por ciento, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

8. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo del 1.4 al 5.5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

9. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (b) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 12.5 a aproximadamente 25 miligramos por forma de dosificación unitaria.

10. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (c) está presente en una cantidad en el intervalo del 3 al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

11. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la



reivindicación 1 ó 2, en donde el componente (c) está presente en una cantidad en el intervalo del 5 al 25 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

12. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (c) esté presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 30 miligramos a aproximadamente 150 miligramos por forma de dosificación unitaria.

13. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (c) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 miligramos por forma de dosificación unitaria.

14. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (c) se selecciona a partir del grupo de carbohidratos y combinaciones de los mismos, por ejemplo consistentes en azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, sorbitol, sacarosa, almidón tal como almidón de maíz, almidón de papa, o almidón de trigo.

15. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (c) está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa.

16. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con

ab

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un relleno adicional.

5 17. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el relleno es celulosa microcristalina.

18. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un desintegrante.

10 19. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el desintegrante es PVP reticulada.

15 20. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el desintegrante está presente en una cantidad del 8 al 14, de preferencia del 9 al 13 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

21. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un lubricante.

20 22. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un derrapante.

25 23. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un aglutinante.



24. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

25. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión.

26. Un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 24, a un paciente que lo necesite.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 26, para el tratamiento de hipertensión.

28. El uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 24, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis,

nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, vasculopatía periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognoscitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

5 29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, para el tratamiento de hipertensión.

30. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, el cual comprende los pasos de:

10 i) granular:

a) una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

b) una cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida (HCTZ), y

15 c) un relleno hidrofílico seleccionado a partir de los carbohidratos o una combinación de los mismos;

y aditivos, con un líquido de granulación;

ii) secar un granulado resultante;

20 iii) mezclar el granulado seco con excipientes de fase externa;

iv) comprimir una mezcla resultante para formar una dosificación oral sólida como una tableta de núcleo; y

v) opcionalmente recubrir una tableta de núcleo resultante para dar una tableta recubierta de película.

25 31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde

la preparación de la fase granular en los pasos (i) y (ii) se lleva a cabo como dos fases separadas, una conteniendo al componente (a), y la otra conteniendo al componente (b), en donde las dos fases granulares se combinan antes del paso (iii).

- 5 32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el componente (c) está presente en la fase granular que contiene al componente (b).

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una
5 cantidad terapéuticamente efectiva de hidroclorotiazida, y un relleno hidrofílico seleccionado a partir del grupo de un carbohidrato o combinaciones del mismo, por ejemplo azúcares, alcoholes de azúcar, y almidones, o combinaciones de los mismos.

* * * * *

10

15

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 50269-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2007/005476	International filing date (day/month/year) 21/06/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/06/2006
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 6 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. ☐ 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:

GALENICAL FORMULATIONS OF ALISKIREN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

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/EP2007/005476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/165 A61K31/549

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.
Y	WO 03/097098 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FELDMAN DAVID LOUIS [US];) 27 November 2003 (2003-11-27) page 15, paragraph 1 claim 5	1-32
Y	WO 2005/077418 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US]) 25 August 2005 (2005-08-25) page 15, paragraph 3 claim 3	1-32
Y	WO 2006/041763 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GRENET OLIVIER [FR]; PRES) 20 April 2006 (2006-04-20) page 26; example 1	1-32
	----- -/--	

J. I.
2007

5

6

7

☒ 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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 2007

Date of mailing of the international search report

08/10/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/005476

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/089729 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; RIGASSI-DIETRICH PETRA GI) 29 September 2005 (2005-09-29) page 17; example 2	1-32
Y	US 2005/271720 A1 (KOLATKAR GERSHON [IL] ET AL) 8 December 2005 (2005-12-08) page 5; table 6 page 6; tables 7-9	1-32
Y	WO 00/32174 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 8 June 2000 (2000-06-08) page 4, paragraphs 1,2 page 9; example 2 page 12; example A	1-32
Y	WO 03/077929 A (DELTA HF [IS]; EYJOLFSSON REYNIR [IS]) 25 September 2003 (2003-09-25) page 4; example 2	1-32
Y	EP 0 747 050 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US] SANOFI SYNTHELABO [FR]) 11 December 1996 (1996-12-11) page 5; table B page 8; example 3 claims 18-21	1-32
P,X	WO 2006/086456 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; WEBB RANDY LEE [US]; KSAN) 17 August 2006 (2006-08-17) page 20, paragraph 5 - page 21, paragraph 1	1-32
P,X	WO 2006/116435 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; WEBB RANDY LEE [US]) 2 November 2006 (2006-11-02) page 12, paragraphs 6,8 page 15, paragraph 2	1-32
P,X	WO 2007/048027 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; WEBB RANDY LEE [US]) 26 April 2007 (2007-04-26) page 36, paragraph 5 claims 5,14	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/005476

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 26-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

—
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/005476

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03097098	A	27-11-2003	AU 2003240669 A1 BR 0310084 A CA 2485081 A1 CN 1655819 A EP 1507558 A1 JP 2005526850 T MX PA04011383 A NZ 536555 A ZA 200408442 A	02-12-2003 15-02-2005 27-11-2003 17-08-2005 23-02-2005 08-09-2005 14-02-2005 30-03-2007 22-02-2006
WO 2005077418	A	25-08-2005	AR 047880 A1	01-03-2006
WO 2006041763	A	20-04-2006	NONE	
WO 2005089729	A	29-09-2005	AR 048431 A1 AU 2005224010 A1 BR PI0508833 A CA 2554633 A1 CN 1997354 A EP 1729736 A2 KR 20070006776 A	26-04-2006 29-09-2005 14-08-2007 29-09-2006 11-07-2007 13-12-2006 11-01-2007
US 2005271720	A1	08-12-2005	NONE	
WO 0032174	A	08-06-2000	AT 238056 T AU 765977 B2 AU 1506500 A BR 9915610 A CA 2352361 A1 CN 1328460 A DE 69907252 D1 DE 69907252 T2 DK 1131072 T3 ES 2195638 T3 JP 2002531395 T JP 2007077160 A PT 1131072 T TR 200101470 T2 TR 200200981 T2 TR 200200982 T2 TW 228414 B US 6403579 B1 ZA 200104280 A	15-05-2003 09-10-2003 19-06-2000 14-08-2001 08-06-2000 26-12-2001 28-05-2003 29-01-2004 11-08-2003 01-12-2003 24-09-2002 29-03-2007 29-08-2003 21-11-2001 21-06-2002 21-06-2002 01-03-2005 11-06-2002 26-08-2002
WO 03077929	A	25-09-2003	AT 314076 T AU 2003208599 A1 DE 60303041 T2 DK 1531831 T3 EP 1531831 A1 ES 2256721 T3 IS 6315 A PT 1531831 T UA 78988 C2 US 2005256086 A1	15-01-2006 29-09-2003 24-08-2006 15-05-2006 25-05-2005 16-07-2006 20-09-2003 31-05-2006 10-05-2007 17-11-2005
EP 0747050	A1	11-12-1996	AR 002350 A1 AR 054782 A2 AT 248594 T	11-03-1998 18-07-2007 15-09-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/005476

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0747050	A1	AU 702651 B2	25-02-1999
		AU 5476396 A	19-12-1996
		CA 2177772 A1	08-12-1996
		CN 1144656 A	12-03-1997
		CZ 9601634 A3	11-12-1996
		DE 69629755 D1	09-10-2003
		DE 69629755 T2	01-07-2004
		DK 747050 T3	15-12-2003
		ES 2205000 T3	01-05-2004
		HK 1002384 A1	05-03-2004
		HU 9601564 A2	28-09-1998
		IL 118309 A	24-06-2003
		JP 3162626 B2	08-05-2001
		JP 8333253 A	17-12-1996
		NO 962387 A	09-12-1996
		NO 20004743 A	09-12-1996
		NZ 286612 A	25-03-1998
		PL 314670 A1	09-12-1996
		PT 747050 T	31-12-2003
		RU 2181590 C2	27-04-2002
		RU 2210368 C1	20-08-2003
		SG 49956 A1	15-06-1998
		TW 442301 B	23-06-2001
		ZA 9604337 A	28-11-1997
WO 2006086456	A	AR 053809 A1	23-05-2007
		AU 2006212772 A1	17-08-2006
WO 2006116435	A	NONE	
WO 2007048027	A	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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/EP2007/005476

International filing date (day/month/year)
21.06.2007

Priority date (day/month/year)
23.06.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K31/165 A61K31/549

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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Young, Astrid

Telephone No. +49 89 2399-7811



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2007/005476

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. 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

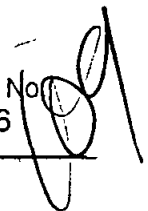
c. time of filing/furnishing:

- ☐ 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.

3. ☐ 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.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. 
PCT/EP2007/005476

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 26 and 27

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect to Industrial Applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. 
PCT/EP2007/005476

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-32</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-25, 28-32</u>
	No: Claims	—

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

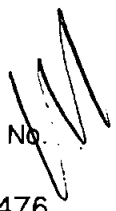
1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

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

International application No. 

PCT/EP2007/005476

Re Item III:

1. Claims 26 and 27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V:

2. The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D8; this numbering results from the citations D1-D8 found in the International Search Report (ISR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.
3. The application refers to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, a therapeutically effective amount of hydrochlorothiazide and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof, preferably sugar, dextrans, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, sorbitol, sucrose and starch.
4. Novelty, Article 33(2) PCT
The subject-matter of claims 1-32 is considered novel over the cited prior art within the meaning of Article 33(2) PCT.
None of the cited references discloses a composition comprising aliskiren, hydrochlorothiazide and hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof.

D1 and D2 disclose a combination of aliskiren and hydrochlorothiazide (HCT), but fail to disclose the hydrophilic filler.
D3 and D4 relate to compositions of aliskiren without HCT.
D5 to D8 disclose compositions comprising HCT and a further active agent, other than aliskiren, and a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof.
5. Inventive step, Article 33(3) PCT

Combinations comprising aliskiren and HCT are known from D1 and D2. Thus, the objective technical problem can be seen as to provide an oral formulation of aliskiren and HCT with improved properties.

The posed solution is a composition according to claim 1, which differs from D1 and D2 in the use of a hydrophilic filler selected from a carbohydrate or combinations thereof.

Hydrophilic fillers selected from a carbohydrate or combinations thereof such as sugar, dextrans, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, sorbitol, sucrose and starch are commonly used in the galenic field.

Additionally, a composition comprising aliskiren and corn starch is already known from D3. Thus, it would have been clear for the skilled in the art, that corn starch has no negative interaction with aliskiren.

Moreover, D5-D8 disclose compositions comprising HCT and starch (D5), saccharose and lactose (D6) and lactose and starch (D7 and D8). Thus, it is also clear to the skilled man, that at least starch, saccharose and lactose have not negative interaction with HCT.

It belongs to a routine practise of the skilled artisan to choose a suitable excipient, particularly if he knows that compositions of the active agents and the preferred excipient already exist.

Furthermore, it should be noted that according to the process of claim 32, the hydrophilic filler is not mixed with the granular phase of aliskiren. Thus, it seems that the hydrophilic filler is not essential for the stability of aliskiren and thus for the solution of the problem. The aliskiren granulate of the application (see ex. 1) is on top very similar to ex. 2 of D4. To use a carbohydrate, such as starch or lactose for the preparation of a granulate comprising HCT seems however, purely conventional.

Consequently, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 1-32 within the meaning of Article 33(3) PCT.

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

International application No.

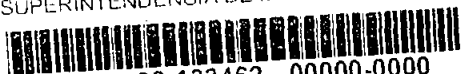
PCT/EP2007/005476

Re Item VI:

6. Certain published documents (Rule 70.10)
- D1:WO 2006/086456 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT];
WEBB RANDY LEE [US]; KSAN) 17 August 2006 (2006-08-17)
- D2:WO 2006/116435 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT];
WEBB RANDY LEE [US]) 2 November 2006 (2006-11-02)
- D3:WO 2007/048027 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT];
WEBB RANDY LEE [US]) 26 April 2007 (2007-04-26)

The above mentioned documents could become relevant by entering the Regional European phase.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133462- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:22:00 Dep. 2020 NULCREACION:
Tra 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113



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 Nova Cortez
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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 114

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 133462
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/005476
	Fecha inicio fase nacional	23/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7573
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 ENE 2009

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-133462

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **603** DE

FECHA **30 DE ABRIL DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **31 DE JULIO DEL 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☒ X

NO ☐