



Organización y Digitalización CSA Ltda

OK
PCT
QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-96619

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPOSICION FARMACEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIM, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
CC. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-096619- -00000-0000

Fecha: 2009-09-09 16:59:06

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 65

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

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

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)**1. Ruediger THOMAS**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania**2. Frieder MAERZ**
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/053009Fecha: 13 de marzo de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/110599 A1Fecha: 18 de septiembre de 2008

6

Título (54)COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

(Folio 69)

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/020

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐EP14 de marzo de 200707104157.8

9

Comprobante de pago No.: 09-66,593**Fecha:** 7 de septiembre de 2009

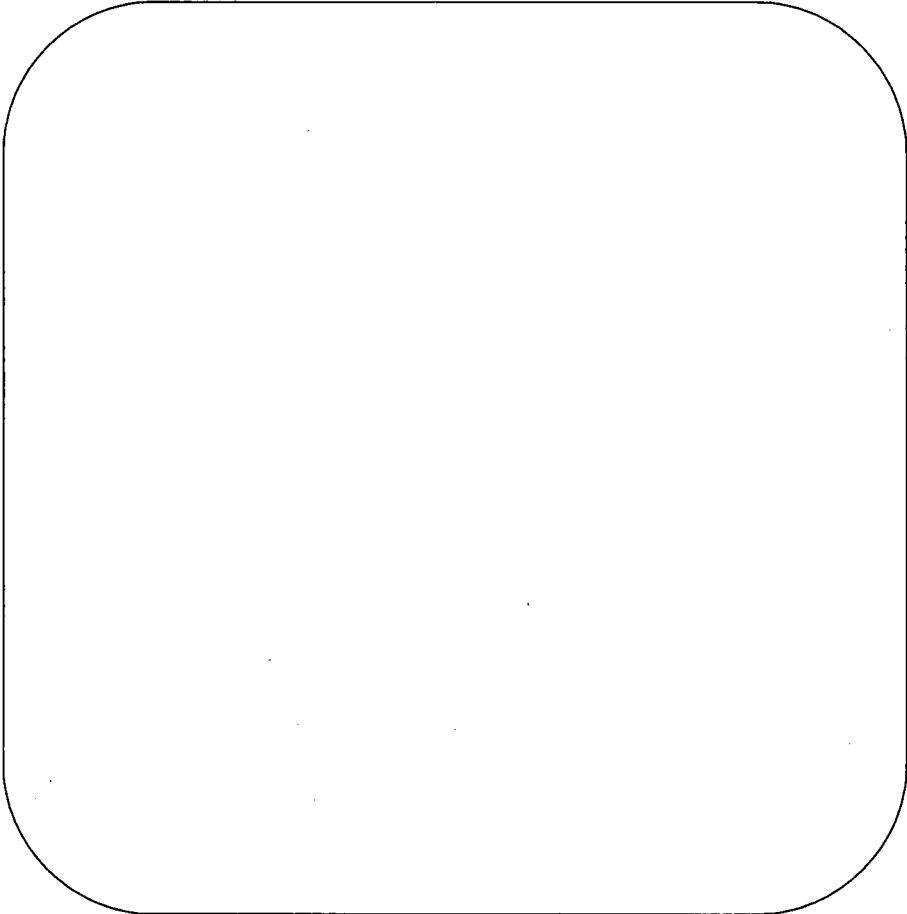
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/110599 A1

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

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

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

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

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

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

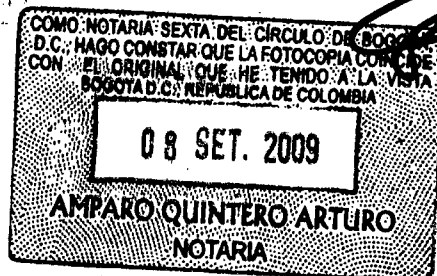
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOE H RUN 62/L INGEHUPA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

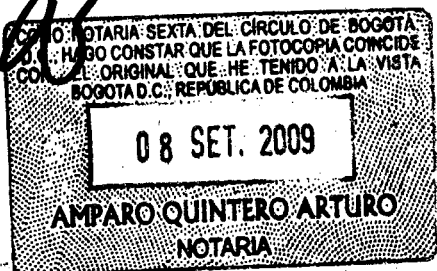
[Handwritten signature]

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

08 SET 2009 A 11:44

COPIA DE LA
DOCUMENTACIÓN DE
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



1-045133-0007
Resolución No. 599 Ministerio

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255 0569

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

ppa.
Dr. Dieter Laudien
Signature

ppa.
Dr. Gerhard Hult
Firma

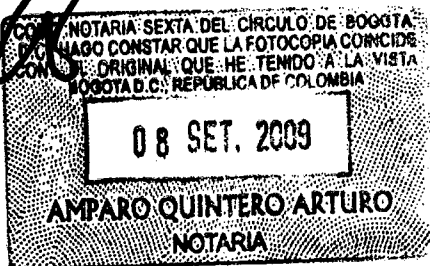
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

UR. Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 5.000,-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 861

DM 20,-

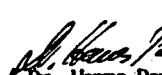
Mainz, den 13. DEZ. 1995

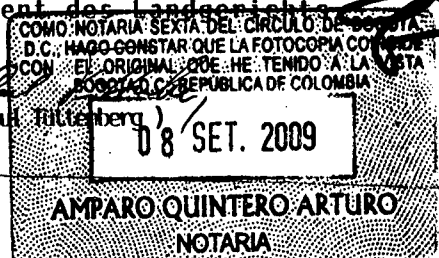

Dr. Hans Paul Tittenberg



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des Landgerichts


Dr. Hans Paul Tittenberg



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO FERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

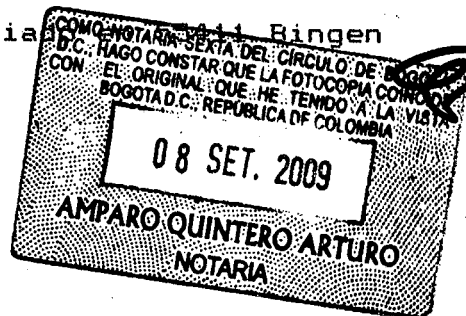
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55127 Mainz,

a quienes conozco en persona.



8.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

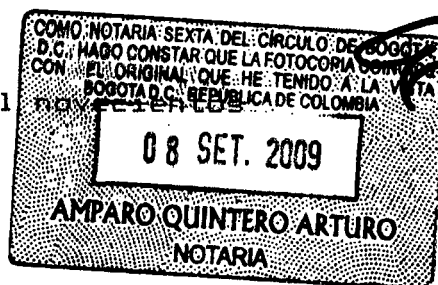
Prof. Dr. Weirich

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

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

CONCORDA CON LA REGISTRADA POR EL (E)
EN ESTA NOTARIA
08 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

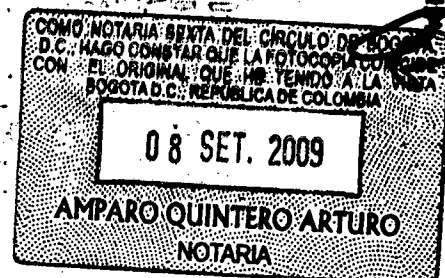
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecede por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 13 de 11 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

599 Minustel



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

[Firma]
El Presidente de la Junta de Aprobación de la Notaría Sexta de Bogotá D.C. (E) Pdo: firma ilegible

C. C. *[Firma]*
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TITULO
09 ENE 10 A 11:33
JEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
08 SET. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10.

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

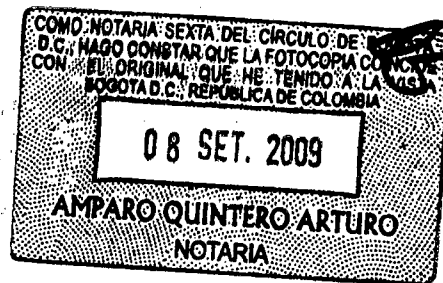
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C.

11 ENE 1996

Ante M., PABLO MENDEZ BARAJAS S.

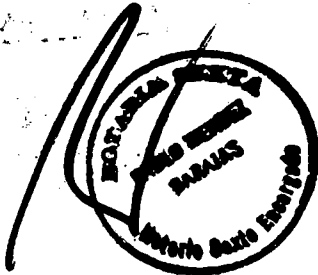
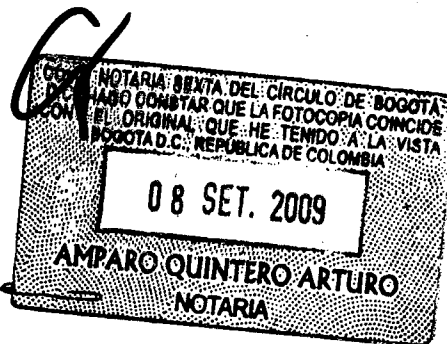
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s) s. C.

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2008 (18.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/110599 A1

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

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/053009

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, 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.

(22) International Filing Date: 13 March 2008 (13.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07104157.8 14 March 2007 (14.03.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): THOMAS, Ruedi-
ger [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
MAERZ, Frieder [DE/DE]; Boehringer Ingelheim In-
ternational GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE).

Published:

— with international search report

WO 2008/110599 A1

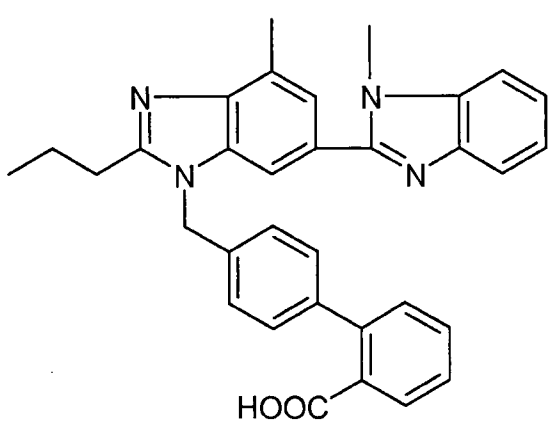
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: A pharmaceutical tablet or tablet layer comprising the angiotensin II receptor antagonist telmisartan in amorphous form, a basic agent and sorbitol, characterized in that the sorbitol has a specific surface area of between 0.75-3.5 m²/g.

Pharmaceutical Composition

The present invention relates to a pharmaceutical tablet or tablet layer comprising the active ingredient telmisartan, a basic agent and sorbitol.

Telmisartan is an angiotensin II receptor antagonist developed for the treatment of hypertension and other medical indications as disclosed in EP-A-502314. Its chemical name is 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-ylmethyl]-biphenyl-2-carboxylic acid having the following structure:



Telmisartan is manufactured and supplied in the free acid form. It is characterized by a very poor solubility in aqueous systems at the physiological pH range of the gastrointestinal tract between pH 1 to 7. As disclosed in WO 00/43370, crystalline telmisartan exists in two polymorphic forms having different melting points. Under the influence of heat and humidity, the lower melting polymorph B transforms irreversibly into the higher melting polymorph A. In addition telmisartan can be prepared in amorphous form, i.e as a kind of solidified solution or glass having a glass transition temperature T_g of $> 50^\circ\text{C}$ or preferably $> 80^\circ\text{C}$.

Telmisartan is commercially available as tablets in dosages 20mg, 40mg and 80mg. 20mg tablets are round, measuring 7mm in diameter and about 2.5mm in height. 40mg and 80mg tablets are of oval shapes as are the marketed bilayer tablets containing Hydrochlorothiazide (HCTZ) as a second active ingredient. Lengths of the oval shaped products are between 12 mm and 16.2 mm, width is ranging from 5.8 mm to 7.9 mm and thickness is from 3.8 mm up to 6.2 mm.

13

The pharmacologic potency of telmisartan necessitates the use of a diluent in a tablet. In addition to the immediate release preparation to be swallowed, it is further desirable to formulate tablets or tablet layers containing Telmisartan in analogy to the description given in the European Pharmacopeia monograph 'Tablets for Use in the Mouth'. As disclosed in WO 03/059327 this means dissolution characteristics determined by an erosion process rather than disintegration of the matrix and requires a suitable water-soluble diluent. WO 03/059327 discloses sorbitol as a preferred diluent for telmisartan and also the registered pharmaceutical compositions of telmisartan comprise sorbitol as a filler. Moreover sorbitol is usually a cheaper excipient than alternative fillers such as xylitol.

Additionally, the poor solubility and lipophilic character of telmisartan requires specific measures to achieve the registered telmisartan dissolution rates from the tablet or tablet layer, respectively. According to the definition of the USP monograph, Q needs to be greater than 75%, preferably greater than 85%. Thus, in accordance with the present invention it has to be ensured that at least 75% and typically at least 85% of the telmisartan drug load are dissolved after 30 min.

According to WO 03/059327 such measures are the presence of a basic agent in the tablet which supports the dissolution of telmisartan in an aqueous medium, and the use of the amorphous form of telmisartan which can be obtained by spray drying.

Defining D(0.5) as the particle size wherein 50vol.% of the particles of a substance used are below the corresponding numeric D(0.5) value, the particle size D(0.5) of amorphous telmisartan used to prepare the registered compositions of telmisartan is in the range of 20-55µm while the particle size D(0.5) of sorbitol is in the range of 160-190µm, i.e. beyond 150µm. Smaller particle sizes of sorbitol would improve stability against demixing of the filler sorbitol, the active agent telmisartan and other components of the pharmaceutical composition and would result in an improved and more easily reproducible homogeneity of the pharmaceutical composition. However, sorbitol particle sizes below 150µm do not result in tablets of the required hardness which for the 80mg telmisartan tablets according to example 1 needs to be greater than 100 N, preferably greater than 130 N, determined as crushing strength with an

Erweka TBH30 instrument. Expressed as tensile strength as described by Newton et al. (J. Pharm. Pharmac. 23 Suppl., 195S-201S (1971)) for round, flat faced tablets such as the tablet according to example 2, this is equivalent to at least 1.6 N/mm^2 , preferably $> 2.1 \text{ N/mm}^2$.

- 5 A pharmacist knows that demixing of components is a generally observed technical problem if the particle sizes of the active ingredient on the one hand and the diluent on the other hand differ by more than a factor of two as is the case for the registered composition comprising telmisartan and sorbitol (typically $175\mu\text{m}$ (sorbitol) : $38\mu\text{m}$ (telmisartan) = 4.6). This considerable size difference eventually gives rise to a
- 10 composition which has to be dismissed because it does not match the registered technical specifications.

- In pharmaceutical production, the specified hardness of tablets is usually achieved through appropriate adjustment of the compaction pressure. Up to the maximum
- 15 strain allowed for the tooling, this procedure allows compensation for batch to batch variations of compactability, which in turn is caused by natural variations in the physical parameters of the ingredients. For instance, spray dried amorphous telmisartan manufactured according to the method disclosed in WO 03/059327 may have bulk densities between 0.4 and 0.6 g/ml.

- 20 Furthermore it is known that compression to higher hardness levels can lead to impaired dissolution. Thus it was previously not possible to consistently obtain tablets or tablet layers comprising telmisartan displaying dissolution rates and hardness levels being both at most preferable levels.

- 25 The applicants have now surprisingly found that not the particle size but the specific surface area of the sorbitol used in the preparation of a tablet or tablet layer comprising telmisartan primarily determines the hardness of the tablet or tablet layer and the dissolution rate of the active ingredient telmisartan. Thus, the present
- 30 invention teaches to use sorbitol with a specific surface area of between $0.75\text{-}3.5 \text{ m}^2/\text{g}$ for the preparation of telmisartan tablets or tablet layers while previously the sorbitol used had a specific surface area of between $0.3\text{-}0.7 \text{ m}^2/\text{g}$.

Specific surface area is determined under consideration of the USP monograph <846>, method 2, using a suitable, calibrated BET instrument (Micromeritics ASAP 2400 or equivalent), at 77°K with nitrogen. Sample weight is 3g to 5g. Sample is degassed at 40°C for 2 hours under vacuum. A 6-point determination is made at

5 p/p0 = 0.07 – 0.22.

Tablets manufactured according to the invention display improved hardness as well as higher dissolution rates within the preferred range of compaction pressure of <60% of maximum tooling strength. Further, reproducibility of dissolution and hardness parameters is significantly improved, resulting in both lower intra-batch

10 variation and inter-batch variation. This minimizes the risk of nonconformity to the registered specifications.

The pharmaceutical composition described in the present invention can also be used as a separate tablet layer in a fixed dose combination combining telmisartan with one

15 or more further active ingredients for example in bilayer or trilayer tablets. Examples of such other active ingredients in a separate layer combined with a layer comprising telmisartan are diuretics such as hydrochlorothiazide, calcium receptor antagonists such as amlodipine, ACE inhibitors such as enalapril, lisinopril, ramipril etc, HMG-CoA reductase inhibitors such as simvastatin or atorvastatin, antidiabetic agents

20 such as metformin, glitazones and DPP-IV inhibitors.

Thus, one embodiment of the present invention is a pharmaceutical tablet or tablet layer comprising for example in a dissolving tablet matrix the angiotensin II receptor antagonist telmisartan, a basic agent and sorbitol as a diluent, characterized in that

25 the sorbitol has a specific surface area of between 0.75-3.5 m²/g. A preferred range of the specific surface area of sorbitol is from 1.4-3.0 m²/g and the most preferred range is from 2.0-2.5 m²/g.

Additionally, the sorbitol used for preparations according to the present invention can

30 be characterized by D(0.5) particle sizes in the range of 100-350µm while sizes preferred are in the range of 120-300µm and most preferred sizes are between 150-250µm.

To achieve the required registered dissolution rate of the active agent telmisartan it is preferably used in an amorphous form with particles of a size less than 80µm, preferably 20-55µm. Such an amorphous form of telmisartan can be prepared by any suitable method known to those skilled in the art, for instance, by freeze drying of aqueous solutions, coating of carrier particles in a fluidized bed, and solvent deposition on sugar pellets or other carriers. Preferably, however, the substantially amorphous telmisartan is prepared by a spray-drying method as described in WO 03/059327 wherein telmisartan is prepared by dissolving it in purified water with the help of one or more basic agents like sodium hydroxide and/or meglumine. Optionally, a solubilizer and/or a recrystallization retarder may be added. The dry matter content of the starting aqueous solution is generally 10 to 50 wt.%, preferably 20 to 40 wt.%. The aqueous solution is then spray-dried at room temperature or preferably at increased temperatures of, for instance, between 50°C and 100°C in a co-current or countercurrent spray-drier at a spray pressure of, for instance, 1 to 5 bar. Generally speaking, the spray-drying conditions are preferably chosen in such a manner that a spray-dried granulate having a residual humidity of ≤ 5 wt.%, preferably ≤ 3.5 wt.%, is obtained in the separation cyclone. To that end, the outlet air temperature of the spray-drier is preferably kept at a value between about 80°C and 90°C while the other process parameters such as spray pressure, spraying rate, inlet air temperature, etc. are adjusted accordingly. The spray-dried granulate obtained is preferably a fine powder having the following particle size distribution:

- d₁₀ : ≤ 20 µm, preferably ≤ 10 µm
- d₅₀ : ≤ 80 µm, preferably 20 to 55 µm
- d₉₀ : ≤ 350 µm, preferably 50 to 150 µm

After spray-drying, the active ingredient telmisartan as well as the excipients contained in the spray-dried granulate are in a substantially amorphous state with no crystallinity being detectable. A distinction can be made between low density (0.4 - 0.5 g/ml) and high density (0.5 - 0.6 g/ml) telmisartan granules obtained.

Based on 100 parts by weight of telmisartan, the spray-dried granulate preferably contains 5 to 200 parts by weight of basic agent and, optionally, solubilizer and/or crystallization retarder. Specific examples of suitable basic agents are alkali metal hydroxides such as NaOH and KOH; basic amino acids such as arginine and lysine; and meglumine (N-methyl-D-glucamine), NaOH and meglumine being preferred.

A tablet according to the present invention generally contains between 10 to 160 mg, preferably 20 to 80 mg or 40 to 80 mg, of telmisartan. Preferred dose strengths of telmisartan are 20 mg, 40 mg and 80 mg.

In another embodiment the tablet or tablet layer comprising telmisartan, sorbitol and a basic agent additionally comprises excipients and/or adjuvants such as binders, carriers, disintegrants, fillers, lubricants, flow control agents, crystallization retarders, solubilizers, coloring agents, pH control agents, surfactants and emulsifiers. The excipients and/or adjuvants for the tablet or tablet layer composition are preferably chosen such that a non-acidic, fast dissolving tablet matrix is obtained.

A tablet or tablet layer according to the present invention generally comprises 3 to 50 wt.%, preferably 5 to 35 wt.%, of telmisartan; 0.25 to 20 wt.%, preferably 0.40 to 15 wt.%, of basic agent; and 30 to 95 wt.%, preferably 60 to 80 wt.% of sorbitol.

Mixing is carried out in two stages, i.e. in a first mixing step the spray-dried granulate and the diluent are admixed using, e.g., a high shear mixer or a free fall blender, and in a second mixing step the lubricant is blended with the premix, preferably also under conditions of high shear. Thus, a lubricant such as magnesium stearate is generally added to the premix in an amount of 0.1 to 5 wt.%, preferably 0.3 to 2 wt.%, based on the weight of the tablet or tablet layer composition. The method of the invention is however not limited to these mixing procedures and, generally, alternative mixing procedures may be employed in the various process steps.

30

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

- 10 to 30 wt.%, preferably 15 to 25 wt.%, of binders and carriers;
 0.01- 5 wt.% disintegrant;
 0.01 to 5 wt.%, preferably 0.5 to 3 wt.%, of lubricants;
 5 0.01 to 5 wt.%, preferably 0.3 to 2 wt.%, of flow control agents;
 0.01 to 20 wt.%, preferably 2 to 8 wt.%, of crystallization retarders;
 0.01 to 10 wt.%, preferably 2 to 8 wt.%, of solubilizers;
 0.01 to 1.5 wt.%, preferably 0.1 to 0.8 wt.%, of coloring agents;
 0.01 to 10 wt.%, preferably 2 to 8 wt.%, of pH control agents;
 10 0.01 to 5 wt.%, preferably 0.05 to 1 wt.%, of surfactants and emulsifiers.

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

A preferred method of producing a tablet or tablet layer according to the present invention comprises

- a) preparing an aqueous solution of telmisartan, at least one basic agent and,
 20 optionally, a solubilizer and/or a crystallization retarder;
 b) spray-drying said aqueous solution to obtain a spray-dried granulate;
 c) mixing said spray-dried granulate with a sorbitol having a specific surface area of between 0.75-3.5 m²/g to obtain a premix;
 d) mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend;
 25 e) optionally, adding other excipients and/or adjuvants in any of steps a) to d); and
 f) compressing said final blend to a tablet or tablet layer.

Said method can be used for the manufacture of a tablet or tablet layer according to
 30 the present invention to treat hypertension either alone or in combination with the treatment or prevention of a condition selected from the group consisting of chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, transient ischemic

attack, congestive heart failure, cardiovascular disease, diabetes, insulin resistance, impaired glucose tolerance, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome (syndrome X), obesity, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, elevated serum concentrations of C-reactive protein, elevated
5 serum concentrations of lipoprotein(a), elevated serum concentration of homocysteine, elevated serum concentration of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, elevated serum concentration of lipoprotein-associated phospholipase (A2), reduced serum concentration of high density lipoprotein (HDL)-cholesterol, reduced serum concentration of HDL(2b)-cholesterol, reduced serum concentration
10 of adiponectin, cognitive decline and dementia.

Particularly preferred is the additional treatment or prevention of chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, congestive heart failure, diabetes, dyslipidemia or dementia.

15

Finally, a tablet layer according to the present invention can be compressed with one or more tablet layer compositions comprising other active ingredients into multiple layer tablets such as bi- and trilayer tablets of the target tablet weight with
20 appropriate size and crushing strength, using an appropriate tablet press. Optional an appropriate external lubricant spray system for the dies and punches can be used during manufacturing of these tablets in order to improve lubrication.

In order to further illustrate the present invention, the following non-limiting examples
25 are given.

EXAMPLES

Example 1: **Tablet (layer) comprising 80 mg telmisartan**

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan layer
Telmisartan	80.000	16.667
Sodium hydroxide	6.720	1.400
Povidone	24.000	5.000
Meglumine	24.000	5.000
Sorbitol 2m ² /g	337.280	70.267
Magnesium stearate	8.000	1.667
Purified water *	*	*
Total Telmisartan layer	480.000	100.000

* Volatile component, does not remain in final product

5 Example 2: **Tablet (layer) comprising 40 mg telmisartan**

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan layer
Telmisartan	40.000	16.667
Sodium hydroxide	3.360	1.400
Povidone	12.000	5.000
Meglumine	12.000	5.000
Sorbitol 2m ² /g	168.640	70.267
Magnesium stearate	4.000	1.667
Purified water *	*	*
Total Telmisartan layer	240.000	100.000

* Volatile component, does not remain in final product

Example 3: **Tablet (layer) comprising 20 mg telmisartan**

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan layer
Telmisartan	20.000	16.667
Sodium hydroxide	1.680	1.400
Povidone	6.000	5.000
Meglumine	6.000	5.000
Sorbitol (2 m ² /g)	84.320	70.267
Magnesium stearate	2.000	1.667
Purified water *	*	*
Total Telmisartan layer	120.000	100.000

* Volatile component, does not remain in final product

Example 4: **80 mg telmisartan and 12.5 mg hydrochlorothiazide (HCTZ)**
 bilayer tablet

Constituents	mg per tablet	% of Telmisartan layer	% of HCTZ layer
Telmisartan	80.000	16.667	
Sodium hydroxide	6.720	1.400	
Povidone	24.000	5.000	
Meglumine	24.000	5.000	
Sorbitol 2m ² /g	337.280	70.267	
Magnesium stearate	8.000	1.667	
Purified water *	*	*	
Total Telmisartan layer	480.000	100.000	
Hydrochlorothiazide	12.500		6.250
Lactose monohydrate	112.170		56.085
Microcrystalline cellulose	64.000		32.000
Iron oxide red	0.330		0.165
Sodium starch glycolate	4.000		2.000
Maize starch dried	6.000		3.000
Magnesium stearate	1.000		0.500
Total HCTZ layer	200.000		100.000
Total bilayer tablet	680.000		

* Volatile component, does not remain in final product

Example 5: **Comparison of 80mg telmisartan tablet (layer) hardness**

Tablet shape oval, 16.2mm x 7.9mm x 4.6mm (L x W x H)

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmisartan density group	Tablet batch	Hard- ness (N)	Com- paction force (kN)	Com- paction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)	
LD*	204348	122	21	194	1.6	
	204349	114	32	295	2.6	
	204350	114	32	295	2.6	
HD**	508489	109	24	222	2.0	
	508490	109	25	231	2.1	
	508491	122	28	259	2.1	
	510280	107	30	277	2.6	
	602146	79	38	351	4.4	
	602147	90	38	351	3.9	
		107	30	275	2.7	mean
		13	20	20	35	RSD (%)
		79	21	194	1.6	minimal
		122	38	351	4.4	maximal

b. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used

Telmisartan density group	Tablet batch	Hard- ness (N)	Com- paction force (kN)	Com- paction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)	
LD*	#75	222	20	185	0.8	
HD**	#72	216	20	185	0.9	
	#73	211	20	185	0.9	
	#74	215	20	185	0.9	
	606035	190	20	185	1.0	
	606036	189	20	185	1.0	
	606037	191	20	185	1.0	
	702619	198	24	222	1.1	
		204	21	189	0.9	mean
		7	7	7	1.0	RSD (%)
		189	20	185	0.8	minimal
		222	24	222	1.1	maximal

5 * LD = low density 0.4 - 0.5 g/ml
 ** HD = high density 0.5 - 0.6 g/ml

Example 6: Comparison of 80 mg telmisartan tablet (layer) dissolution rate

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmisartan density group	Tablet batch	Dissolution mean value (%)	Dissolution single minimal value (%)	Variation of Dissolution (mean-minimal) value (%)	
LD	204348	88	83	5	
	204349	82	74	8	
	204350	83	78	5	
HD	508489	88	76	12	
	508490	86	82	4	
	508491	91	79	12	
	510280	91	85	6	
	602146	88	81	7	
	602147	85	72	13	
		87	79	8	mean
		82	72	4	minimal
		91	85	12	maximal
			2		≤ 75 (n)

b. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used

Telmisartan density group	Tablet batch	Dissolution mean value (%)	Dissolution single minimal value (%)	Variation of Dissolution (mean-minimal) value (%)	
LD	#75	95	95	0	
HD	#72	93	84	9	
	#73	95	91	4	
	#74	94	93	1	
	606035	87	84	3	
	606036	84	78	6	
	606037	87	83	4	
	702619	94	93	1	
		91	87	4	mean
		84	78	0	minimal
		95	95	9	maximal
			0		≤ 75 (n)

Example 7: Comparison of 20mg telmisartan tablet (layer) hardness

Tablet shape round, diameter 7 mm, thickness 2.5 mm

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmi- sartan density group	Tablet batch	Hard- ness (N)	Com- paction force (kN)	Tensile strength (N/mm ²)	Com- paction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure /	
						Hardness (MPa/N)	Tensile strength
HD	509997	58	11	2.1	286	4.9	135
	509998	56	11	2.0	286	5.1	140
	509999	59	10	2.1	260	4.4	121
	602786	72	11	2.6	286	4.0	109
	603693	52	10	1.9	260	5.0	137
	603733	71	12	2.6	312	4.4	121
	604178	47	22	1.7	571	12.2	334
		59	12	2.2	323	5.7	157

mean

5 b. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used

Telmi- sartan density group	Tablet batch	Hard- ness (N)	Com- paction force (kN)	Tensile strength (N/mm ²)	Com- paction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure /	
						Hardness (MPa/N)	Tensile strength
HD	702914	67	9.5	2.4	247	3.7	101

LS

Example 8: **Comparison of telmisartan tablet layer hardness**
 (80 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide bilayer tablet)

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Com-paction force (kN)	Com-paction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (Mpa/N)	
HD	506918	133	16	148	1.1	
	506919	135	16	148	1.1	
	506920	131	15	139	1.1	
	509994	129	19	175	1.4	
	509995	127	19	175	1.4	
	509996	125	17	157	1.3	
		130	17	157	1.2	Mean

5 **b. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used**

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Com-paction force (kN)	Com-paction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (Mpa/N)
HD	609031	180	14	129	0.7

Example 9: Comparison of telmisartan dissolution rate

(80 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide bilayer tablet)

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Dissolution mean value (%)	Dissolution single minimal value (%)	Variation of Dissolution (mean-minimal) value (%)	
HD	506918	102	99	3	
	506919	94	92	2	
	506920	100	97	3	
	509994	97	95	2	
	509995	94	88	6	
	509996	98	96	2	
		98	94	3	mean
		94	88	2	minimal
		102	99	6	maximal

5

b. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Dissolution mean value (%)	Dissolution single minimal value (%)	Variation of Dissolution (mean-minimal) value (%)
HD	609031	97	94	3

Example 10: Comparison of 40mg telmisartan tablet (layer) hardness

(Tablet shape oval, 12.0mm x 5.8mm x 3.8mm (L x W x H))

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmi- sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction pressure (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)	
HD	603199	77	22	382	5,0	
	603200	80	21	354	4,4	
	603201	66	24	410	6,2	
	603202	91	21	363	4,0	
	603203	67	22	366	5,5	
	603204	68	22	377	5,5	
		75	22	375	5,1	mean

5 b. Sorbitol with specific surface area 1,3 m²/g used

Telmi- sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction force (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)
HD	710507	83	18	306	3,7

c. Sorbitol with specific surface area 1,8 m²/g used

Telmi- sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction force (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)
HD	710508	113	16	270	2,4

d. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction force (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)	
HD	708400	143	17	295	2,1	
	708401	147	18	302	2,1	
	708402	143	17	295	2,1	
	708403	147	18	305	2,1	
	708407	144	20	338	2,4	
	709123	160	16	268	1,7	
		147	18	300	2,1	mean

Example 11: **Comparison of 40mg telmisartan tablet layer hardness**

5 (40 mg telmisartan plus 12.5 mg hydrochlorothiazide bilayer tablet;
Tablet shape oval, 14.0mm x 6.8mm x 5.2mm (L x W x H))

a. Sorbitol with specific surface area 0.5 - 0.7 m²/g used

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction force (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)	
HD	608690	117	16	201	1,7	
	608691	125	15	190	1,5	
	608692	115	15	189	1,6	
	608693	122	15	185	1,5	
	608694	114	16	195	1,7	
	608695	123	16	192	1,6	
		119	16	192	1,6	mean

b. Sorbitol with specific surface area 1.4 m²/g used

Telmi-sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction force (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)
HD	709569	134	14	173	1,3

c. Sorbitol with specific surface area 2 m²/g used

Telmi- sartan density group	Tablet batch	Hardness (N)	Compaction force (kN)	Compaction force (MPa)	Ratio Compaction pressure/ Hardness (MPa/N)
HD	609030/24	152	15	185	1,2

Claims

1. A pharmaceutical tablet or tablet layer comprising the angiotensin II receptor antagonist telmisartan in amorphous form, a basic agent and sorbitol,
5 characterized in that the sorbitol has a specific surface area of between 0.75-3.5 m²/g, preferably 1.4-3.0 m²/g and most preferred 2.0-2.5 m²/g.
2. The tablet or tablet layer of claim 1 comprising sorbitol having a D(0.5) average particle size of 100-350µm, preferably 120-300µm and most preferably 150-200µm.
- 10 3. The tablet or tablet layer of claim 1, wherein the basic agent is selected from alkali metal hydroxides, basic amino acids and meglumine.
4. The tablet or tablet layer of claim 1 containing 10-160 mg, preferably 20-80 mg or 40-80 mg telmisartan.
5. The tablet or tablet layer of claim 1 comprising amorphous telmisartan having an
15 average particle size of <80µm, preferably 20-55µm.
6. The tablet or tablet layer of claim 1 additionally comprising other excipients or adjuvants.
7. The tablet or tablet layer of claim 6, wherein the other excipients and adjuvants are selected from binders, carriers, disintegrants, fillers, lubricants, flow control
20 agents, crystallization retarders, solubilizers, coloring agents, pH control agents, surfactants and emulsifiers.
8. The tablet or tablet layer of claim 1 produced by spray-drying an aqueous solution comprising telmisartan and a basic agent to obtain a spray-dried granulate, mixing said spray-dried granulate with the sorbitol to obtain a premix
25 and mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend.
9. The tablet or tablet layer of claim 1 packaged in a moisture proof packaging material such as aluminium foil blister packs, or polypropylene tubes and HDPE bottles.
10. A method for the manufacture of a tablet or tablet layer of claim 1 to treat
30 hypertension either alone or in combination with the treatment or prevention of a condition selected from the group consisting of chronic stable angina,

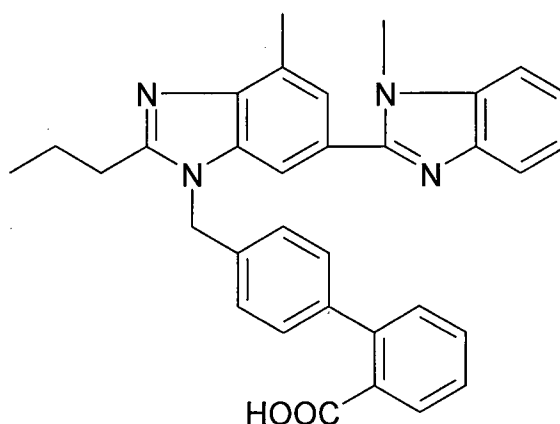
- 20 -

- vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, transient ischemic attack, congestive heart failure, cardiovascular disease, diabetes, insulin resistance, impaired glucose tolerance, pre-diabetes, type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome (syndrome X), obesity, dyslipidemia,
- 5 hypertriglyceridemia, elevated serum concentrations of C-reactive protein, elevated serum concentrations of lipoprotein(a), elevated serum concentration of homocysteine, elevated serum concentration of low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, elevated serum concentration of lipoprotein-associated phospholipase (A2), reduced serum concentration of high density lipoprotein
- 10 (HDL)-cholesterol, reduced serum concentration of HDL(2b)-cholesterol, reduced serum concentration of adiponectin, cognitive decline and dementia.
11. The method of claim 10 wherein the condition treated or prevented is chronic stable angina, vasospastic angina, stroke, myocardial infarction, congestive heart failure, diabetes, dyslipidemia or dementia.
- 15 12. A process for the preparation of the pharmaceutical tablet or tablet layer of claim 1 comprising
- spray-drying an aqueous solution comprising telmisartan and a basic agent to obtain a spray-dried granulate,
- 20 mixing said spray-dried granulate with the sorbitol having a specific surface area; of between 0.75-3.5 m²/g to obtain a premix;
- mixing said premix with a lubricant to obtain a final blend; and compressing said final blend to a tablet or tablet layer.
- 25

Composición farmacéutica

La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico o capa de comprimido que comprende al ingrediente activo telmisartán, un agente básico y sorbitol.

El telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas descritas en el documento EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura:



El telmisartán se fabrica y suministra en forma de ácido libre. Se caracteriza por una muy escasa solubilidad en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastro-intestinal entre pH 1 a 7. Como se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, el polimorfo B de menor punto de fusión se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de más alto punto de fusión. Además, el telmisartán puede prepararse en forma amorfa, es decir, como una clase de disolución solidificada o cristal que tiene una temperatura de transición al cristal Tg de $> 50^{\circ}\text{C}$ o preferiblemente $> 80^{\circ}\text{C}$.

El telmisartán está disponible comercialmente como comprimidos en dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg. Los comprimidos de 20 mg son redondos, midiendo 7 mm de diámetro y aproximadamente 2,5 mm de altura. Los comprimidos de 40 mg y 80 mg son de formas ovales como son los comprimidos bicapa comercializados que contienen Hidroclorotiazida (HCTZ) como un segundo ingrediente activo. Las

longitudes de los productos de forma oval están entre 12 mm y 16,2 mm, la anchura oscila de 5,8 mm a 7,9 mm y el espesor es de 3,8 mm hasta 6,2 mm.

La potencia farmacológica del telmisartán necesita el uso de un diluyente en un comprimido. Además de la preparación de liberación inmediata para ser tragada, es adicionalmente deseable formular comprimidos o capas de comprimidos que contengan telmisartán en analogía a la descripción dada en el monográfico de Farmacopea Europea 'Tablets for Use in the Mouth'. Como se describe en el documento WO 03/059327 esto significa características de disolución determinadas por un procedimiento de erosión más que la desintegración de la matriz y necesita un diluyente soluble en agua adecuado. El documento WO 03/059327 describe sorbitol como un diluyente preferido para el telmisartán y también las composiciones farmacéuticas registradas de telmisartán comprenden sorbitol como un relleno. Además, el sorbitol es normalmente un excipiente más barato que los rellenos alternativos tales como xilitol.

De manera adicional, la poca solubilidad y carácter lipofílico del telmisartán requiere medidas específicas para alcanzar los grados de disolución registrados de telmisartán del comprimido o capa de comprimido, respectivamente. Según la definición del monográfico de USP, Q necesita ser mayor que 5%, preferiblemente mayor que 85%. Así, de acuerdo con la presente invención, tiene que asegurarse que al menos el 75% y típicamente al menos el 85% de la carga de fármaco de telmisartán se disuelve después de 30 min.

Según el documento WO 03/059327, dichas medidas son la presencia de un agente básico en el comprimido que soporta la disolución de telmisartán en un medio acuoso, y el uso de la forma amorfa del telmisartán que puede obtenerse por secado por pulverización.

Se define $D(0,5)$ como el tamaño de partícula en que el 50% del volumen de las partículas de una sustancia usada está por debajo del correspondiente valor numérico $D(0,5)$, el tamaño en $D(0,5)$ del telmisartán amorfo usado para preparar las composiciones registradas de telmisartán está en el intervalo de 20-55 μm mientras que el tamaño de partícula $D(0,5)$ del sorbitol está en el intervalo de 160-190 μm , es decir superior a 150 μm . Menores tamaños de partícula del sorbitol mejorarían la estabilidad frente la rotura de la mezcla del sorbitol de relleno, el agente activo

- 3 -

telmisartán y otros componentes de la composición farmacéutica y darían por resultado una homogeneidad mejorada y más fácilmente reproducible de la composición farmacéutica. Sin embargo, los tamaños de partícula del sorbitol por debajo de 150 μm no dan por resultado comprimidos de la dureza requerida, que para los comprimidos de telmisartán de 80 mg según el ejemplo 1 necesita ser mayor que 100 N, preferiblemente mayor que 130 N, determinada como fortaleza de rotura con un instrumento Erweka TBH30. Expresado como fortaleza tensora como se describe por Newton et al. (J. Pharm. Pharmac. 23 Suppl., 195S-201S (1971)) para comprimidos redondos de caras planas tales como el comprimido según el ejemplo 2, éste es equivalente a al menos 1,6 N/mm^2 , preferiblemente $>2,1 \text{ N/mm}^2$. Un farmacéutico sabe que deshacer la mezcla de componentes es un problema técnico observado generalmente si los tamaños de partícula del ingrediente activo por un lado y el diluyente por el otro, difieren en más que un factor de dos como es el caso para la composición registrada que comprende telmisartán y sorbitol (típicamente 175 μm (sorbitol) : 38 μm (telmisartán) = 4,6). Esta considerable diferencia de tamaño ocasiona eventualmente una composición que tiene que descartarse porque no marca las especificaciones técnicas registradas.

En la producción farmacéutica, la dureza específica de los comprimidos se alcanza normalmente mediante el ajuste apropiado de la presión de compactación. Hasta la tensión máxima permitida para el mecanizado, este procedimiento permite la compensación para variaciones de carga a carga de capacidad de compactación, que se provoca sucesivamente por variaciones naturales en los parámetros físicos de los ingredientes. Por ejemplo, el telmisartán amorfo secado por pulverización fabricado según el método descrito en el documento WO 03/059327, puede tener densidades aparentes entre 0,4 y 0,6 g/ml.

Además, se sabe que la compresión a niveles superiores de dureza puede llevar a la disolución dañada. Así no es posible obtener previamente de forma consistente comprimidos o capas de comprimido que comprenden telmisartán mostrando grados de disolución y niveles de dureza que estén ambos a los niveles más preferibles.

La solicitante ha encontrado ahora, sorprendentemente, que no el tamaño de partícula sino el área de superficie específica del sorbitol usado en la preparación de

un comprimido o capa de comprimido que comprende telmisartán, determina en primer lugar la dureza del comprimido o capa de comprimido y el grado de disolución del ingrediente activo telmisartán. Así, la presente invención enseña a usar sorbitol con un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g para la preparación de comprimidos o capas de comprimido de telmisartán, mientras anteriormente el sorbitol usado tenía un área de superficie específica de entre 0,3-0,7 m²/g.

El área de superficie específica se determina bajo la consideración del monográfico de USP <846>, método 2, usando un instrumento BET calibrado adecuado (Micromeritics ASAP 2400 o equivalente), a 77°K con nitrógeno. El peso de la muestra es de 3 g a 5 g. La muestra se desgasifica a 40°C durante 2 horas al vacío. Una determinación de 6 puntos se hace a p/p0 = 0,07 – 0,22.

Los comprimidos fabricados según la invención muestran dureza mejorada además de mayores grados de disolución dentro del intervalo preferido de presión de compactación de <60% de fortaleza máxima de mecanizado. Además, la capacidad de reproducción de los parámetros de disolución y dureza se mejoran significativamente, dando por resultado tanto menor variación intra-carga como menor variación inter-carga. Esto minimiza el riesgo de no conformidad a las especificaciones registradas.

La composición farmacéutica descrita en la presente invención puede usarse también como una capa de comprimido separada en una combinación de dosis fija que combina telmisartán con uno o más ingredientes activos adicionales, por ejemplo, en comprimidos bicapa o tricapa. Ejemplos de dichos ingredientes activos distintos en una capa separada combinada con una capa que comprende telmisartán son diuréticos tales como hidroclorotiazida, antagonistas del receptor de calcio tal como amlodipina, inhibidores de ACE tales como enalapril, lisinopril, ramipril, etc., inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como simvastatina o atorvastatina, agentes anti-diabéticos tales como metformina, glitazonas e inhibidores de DPP-IV.

Así, una realización de la presente invención es un comprimido o capa de comprimido farmacéutico que comprende por ejemplo, en una matriz de comprimido disuelto, el antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán, un agente básico y sorbitol como un diluyente, caracterizado en que el sorbitol tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g. Un intervalo preferido del área de

superficie específica de sorbitol es de 1,4-3,0 m²/g y el intervalo más preferido es de 2,0-2,5 m²/g.

De manera adicional, el sorbitol usado para preparados según la presente invención, pueden caracterizarse por tamaños de partícula D(0,5) en el intervalo de 100-350 µm, mientras que los tamaños preferidos están en el intervalo de 120-300 µm y los tamaños más preferidos están entre 150-250 µm.

Para alcanzar el grado de disolución registrado requerido del agente activo telmisartán, se usa preferiblemente en una forma amorfa con partículas de tamaño menor que 80 µm, preferiblemente 20-55 µm. Dicha forma amorfa de telmisartán puede producirse por cualquier método adecuado conocido por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por liofilización de disoluciones acuosas, recubrimiento de partículas de soporte en un lecho fluidizado, y deposición de disolvente en gránulos de azúcar u otros soportes. Preferiblemente, sin embargo, el telmisartán sustancialmente amorfo se prepara por un método de secado por pulverización como se describe en el documento WO 03/059327 en el que el telmisartán se prepara disolviéndolo en agua purificada con la ayuda de uno o más agentes básicos como hidróxido sódico y/o meglumina. Opcionalmente, pueden añadirse un solubilizante y/o un retardante de la recristalización. El contenido en materia seca de la disolución acuosa de partida generalmente es de 10 a 50% en peso, preferiblemente de 20 a 40% en peso. La disolución acuosa después se seca por pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas mayores de, por ejemplo, entre 50°C y 100°C en un secador por pulverización con corrientes paralelas o contracorriente, a una presión de pulverización de, por ejemplo, 1 a 5 bares. En términos generales, las condiciones del secado por pulverización se eligen preferiblemente de tal manera que se obtenga un granulado secado por pulverización con una humedad residual ≤ 5 % en peso, preferiblemente ≤ 3,5 % en peso, en el ciclón de separación. Para este fin, la temperatura del aire de salida del secador por pulverización preferiblemente se mantiene a un valor comprendido entre aproximadamente 80°C y 90°C, mientras que los otros parámetros del proceso tales como la presión de pulverización, la velocidad de pulverización, la temperatura del aire de entrada, etc. se ajustan en consecuencia. El granulado secado por

- 6 -

pulverización obtenido es preferiblemente un polvo fino que tiene la siguiente distribución de tamaño de partículas:

- 5 d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 10 \mu\text{m}$
 d_{50} : $\leq 80 \mu\text{m}$, preferiblemente de 20 a $55 \mu\text{m}$
 d_{90} : $\leq 350 \mu\text{m}$, preferiblemente de 50 a $150 \mu\text{m}$

10 Después del secado por pulverización, el ingrediente activo telmisartán, así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización, están en un estado sustancialmente amorfo sin que sea detectable ninguna cristalinidad. Puede hacerse una distinción entre gránulos de telmisartán de baja densidad (0,4 - 0,5 g/ml) y alta densidad (0,5 - 0,6 g/ml) obtenidos.

15 Basado en 100 partes en peso de telmisartán, el granulado secado por pulverización preferiblemente contiene de 5 a 200 partes en peso de agente básico y, opcionalmente, solubilizante y/o retardante de la cristalización. Son ejemplos específicos de agentes básicos adecuados los hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH; los aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; y meglumina (N-metil-D-glucamina), prefiriéndose el NaOH y la meglumina.

20 Un comprimido según la presente invención contiene generalmente entre 10 a 160 mg, preferiblemente 20 a 80 mg o 40 a 80 mg, de telmisartán. Fortalezas de dosis preferidas de telmisartán son 20 mg, 40 mg y 80 mg.

25 En otra realización el comprimido o capa de comprimido que comprende telmisartán, sorbitol y un agente básico adicionalmente comprende excipientes y/o adyuvantes tales como aglutinantes, vehículos, disgregantes, rellenos, lubricantes, agentes de control de flujo, retardantes de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes del control de pH, tensioactivos y emulsionantes. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición del comprimido o capa del comprimido preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido de disolución rápida, no ácida.

30 Un comprimido o capa de comprimido según la presente invención comprende generalmente de 3 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 35% en peso de telmisartán; de 0,25% a 20% en peso, preferiblemente de 0,40% a 15% en peso

de agente básico; y de 30 a 95% en peso, preferiblemente de 60 a 80% en peso de sorbitol.

La mezcla se realiza en dos etapas, es decir, en una primera etapa de mezcla, se mezclan el granulado secado por pulverización y el diluyente usando, por ejemplo, un mezclador de alta cizalla o un mezclador de caída libre y, en una segunda etapa de mezcla, se amasa el lubricante con la premezcla, preferiblemente también en condiciones de alta cizalla. Así, un lubricante tal como estearato de magnesio se añade generalmente a la premezcla en una cantidad de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso, en base al peso de la composición del comprimido o capa de comprimido. El método de la invención no se limita sin embargo a estos procedimientos de mezcla y, generalmente, pueden emplearse procedimientos alternativos de mezcla en las diversas etapas del procedimiento.

Otros constituyentes (opcionales) pueden elegirse entre uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas:

- 15 de 10% a 30% en peso, preferiblemente de 15% a 25% en peso de aglutinantes y vehículos;
- 0,01- 5 % en peso de disgregante;
- de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 3% en peso, de lubricantes;
- 20 de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,3 a 2% en peso de agentes de control de flujo;
- de 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 2 a 8% en peso, de retardantes de la cristalización;
- de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8% en peso, de solubilizantes;
- 25 de 0,01 a 1,5% en peso, preferiblemente de 0,1 a 0,8% en peso, de agentes colorantes;
- de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8% en peso, de agentes de control del pH;
- 30 de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,05 a 1% en peso de tensioactivos y emulsionantes.

Los comprimidos de la presente invención son ligeramente higroscópicos y, por lo tanto, preferiblemente se envasan usando un material de envasado impermeable a la humedad tal como blisteres de papel de aluminio o tubos de polipropileno y frascos de HDPE que preferiblemente contienen un desecante.

5 Un método preferido para producir un comprimido o capa de comprimido de acuerdo con la presente invención comprende

- a) preparar una disolución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un retardante de la cristalización;
- 10 b) secar por pulverización dicha disolución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización;
- c) mezclar dicho granulado seco por pulverizado con un sorbitol que tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g para obtener una premezcla;
- d) mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final;
- e) opcionalmente, añadir otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las
- 15 etapas a) a d); y
- f) comprimir dicha mezcla final a un comprimido o capa de comprimido.

Dicho método puede usarse para la fabricación de un comprimido o capa de comprimido según la presente invención para tratar la hipertensión, o bien sola o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del

20 grupo que consiste en angina de pecho estable crónica, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración a la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia,

25 hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas en suero de proteína C-reactiva, concentraciones elevadas en suero de lipoproteína(a), concentración elevada en suero de homocisteína, concentración elevada en suero de lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración elevada en suero de fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración reducida en suero de lipoproteína de alta

30 densidad (HDL)-colesterol, concentración reducida en suero de HDL(2b)-colesterol, concentración reducida en suero de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

Se prefiere particularmente el tratamiento adicional o prevención de la angina

- 9 -

de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

Finalmente, una capa de comprimido según la presente invención puede comprimirse con una o más composiciones de capa de comprimido que comprenden
5 otros ingredientes activos en comprimidos multicapa tales como comprimidos bi- y tricapa del peso de comprimido diana con tamaño apropiado y fortaleza de fractura, usando una prensa de comprimidos apropiada. Opcionalmente, durante la fabricación de los comprimidos se puede usar un sistema apropiado de pulverización externa de lubricante para las matrices y punzones para mejorar la lubricación.

10 Para ilustrar aún más la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Comprimido (capa) que comprende 80 mg de telmisartán

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán
Telmisartán	80,000	16,667
Hidróxido de sodio	6,720	1,400
Povidona	24,000	5,000
Meglumina	24,000	5,000
Sorbitol 2 m ² /g	337,280	70,267
Estearato de magnesio	8,000	1,667
Agua purificada *	*	*
Capa total de telmisartán	480,000	100,000

* Componente volátil, no está presente en el producto final

5 Ejemplo 2: Comprimido (capa) que comprende 40 mg de telmisartán

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán
Telmisartán	40,000	16,667
Hidróxido de sodio	3,360	1,400
Povidona	12,000	5,000
Meglumina	12,000	5,000
Sorbitol 2 m ² /g	168,640	70,267
Estearato de magnesio	4,000	1,667
Agua purificada *	*	*
Capa total de telmisartán	240,000	100,000

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 3: Comprimido (capa) que comprende 20 mg de telmisartán

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán
Telmisartán	20,000	16,667
Hidróxido de sodio	1,680	1,400
Povidona	6,000	5,000
Meglumina	6,000	5,000
Sorbitol (2 m²/g)	84,320	70,267
Estearato de magnesio	2,000	1,667
Agua purificada *	*	*
Capa total de telmisartán	120,000	100,000

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 4: **Comprimido bicapa de 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ)**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de HCTZ
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidróxido de sodio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol 2 m²/g	337,280	70,267	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Capa total de telmisartán	480,000	100,000	
Hidroclorotiazida	12,500		6,250
Monohidrato de lactosa	112,170		56,085
Celulosa microcristalina	64,000		32,000
Óxido de hierro rojo	0,330		0,165
Almidón-glicolato de sodio	4,000		2,000
Almidón de maíz seco	6,000		3,000
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Capa total de HCTZ	200,000		100,000
Comprimido bicapa total	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 5: **Comparación de la dureza del comprimido (capa) de 80 mg de telmisartán**

Comprimido de forma ovalada, 16,2 mm x 7,9 mm x 4,6 mm (L x P x A)

5 **a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g**

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)	
LD*	204348	122	21	194	1,6	
	204349	114	32	295	2,6	
	204350	114	32	295	2,6	
HD**	508489	109	24	222	2,0	
	508490	109	25	231	2,1	
	508491	122	28	259	2,1	
	510280	107	30	277	2,6	
	602146	79	38	351	4,4	
	602147	90	38	351	3,9	
		107	30	275	2,7	media
		13	20	20	35	RSD (%)
		79	21	194	1,6	mínima
		122	38	351	4,4	máxima

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)	
LD*	nº 75	222	20	185	0,8	
HD**	nº 72	216	20	185	0,9	
	nº 73	211	20	185	0,9	
	nº 74	215	20	185	0,9	
	606035	190	20	185	1,0	
	606036	189	20	185	1,0	
	606037	191	20	185	1,0	
	702619	198	24	222	1,1	
		204	21	189	0,9	media
		7	7	7	1,0	RSD (%)
		189	20	185	0,8	mínima
		222	24	222	1,1	máxima

* LD = baja densidad 0,4 - 0,5 g/ml
** HD = alta densidad 0,5 - 0,6 g/ml

5 Ejemplo 6: Comparación del grado de disolución del comprimido (capa) de 80 mg de telmisartán

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)	
LD	204348	88	83	5	
	204349	82	74	8	
	204350	83	78	5	
HD	508489	88	76	12	
	508490	86	82	4	
	508491	91	79	12	
	510280	91	85	6	
	602146	88	81	7	
	602147	85	72	13	
		87	79	8	media
		82	72	4	mínima
		91	85	12	máxima
			2		≤ 75 (n)

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)	
LD	nº 75	95	95	0	
HD	nº 72	93	84	9	
	nº 73	95	91	4	
	nº 74	94	93	1	
	606035	87	84	3	
	606036	84	78	6	
	606037	87	83	4	
	702619	94	93	1	
		91	87	4	media
		84	78	0	mínima
		95	95	9	máxima
			0		≤ 75 (n)

Ejemplo 7: Comparación de la dureza del comprimido (capa) de 20 mg de telmisartán

Comprimido de forma redonda, diámetro de 7 mm, espesor de 2,5 mm

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza tensora (N/mm²)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión de compactación	
						Dureza (MPa/N)	Fuerza tensora
HD	509997	58	11	2,1	286	4,9	135
	509998	56	11	2,0	286	5,1	140
	509999	59	10	2,1	260	4,4	121
	602786	72	11	2,6	286	4,0	109
	603693	52	10	1,9	260	5,0	137
	603733	71	12	2,6	312	4,4	121
	604178	47	22	1,7	571	12,2	334
		59	12	2,2	323	5,7	157
							media

5

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza tensora (N/mm²)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Compactación / Presión	
						Dureza (MPa/N)	Fuerza tensora
HD	702914	67	9,5	2,4	247	3,7	101

Ejemplo 8: **Comparación de dureza de la capa del comprimido de telmisartán**
(Comprimido bicapa de 80 mg de telmisartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida)

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)	
HD	506918	133	16	148	1,1	
	506919	135	16	148	1,1	
	506920	131	15	139	1,1	
	509994	129	19	175	1,4	
	509995	127	19	175	1,4	
	509996	125	17	157	1,3	
		130	17	157	1,2	Media

5

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (Mpa/N)
HD	609031	180	14	129	0,7

Ejemplo 9: Comparación del grado de disolución de telmisartán

(Comprimido bicapa de 80 mg de telmisartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida)

5 a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)	
HD	506918	102	99	3	
	506919	94	92	2	
	506920	100	97	3	
	509994	97	95	2	
	509995	94	88	6	
	509996	98	96	2	
		98	94	3	media
		94	88	2	mínima
		102	99	6	máxima

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)
HD	609031	97	94	3

Ejemplo 10: **Comparación de dureza del comprimido (capa) de 40 mg de telmisartán**
(Comprimido de forma ovalada, 12,0 mm x 5,8 mm x 3,8 mm (L x P x A))

5 a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)	
HD	603199	77	22	382	5,0	
	603200	80	21	354	4,4	
	603201	66	24	410	6,2	
	603202	91	21	363	4,0	
	603203	67	22	366	5,5	
	603204	68	22	377	5,5	
		75	22	375	5,1	media

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 1,3 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	710507	83	18	306	3,7

c. Sorbitol usado con área de superficie específica de 1,8 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	710508	113	16	270	2,4

d. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)	
HD	708400	143	17	295	2,1	
	708401	147	18	302	2,1	
	708402	143	17	295	2,1	
	708403	147	18	305	2,1	
	708407	144	20	338	2,4	
	709123	160	16	268	1,7	
		147	18	300	2,1	media

Ejemplo 11: **Comparación de dureza de la capa de comprimido de 40 mg de telmisartán**

5

(Comprimido bicapa de 40 mg de telmisartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida;
Comprimido de forma ovalada, 14,0 mm x 6,8 mm x 5,2 mm (L x P x A))

10 a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)	
HD	608690	117	16	201	1,7	
	608691	125	15	190	1,5	
	608692	115	15	189	1,6	
	608693	122	15	185	1,5	
	608694	114	16	195	1,7	
	608695	123	16	192	1,6	
		119	16	192	1,6	media

50

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 1,4 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	709569	134	14	173	1,3

5 c. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	609030/24	152	15	185	1,2

51

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido o capa de comprimido farmacéutico que comprende el antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán en forma amorfa, un agente básico y sorbitol, caracterizado porque el sorbitol tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g, preferiblemente de 1,4-3,0 m²/g y lo más preferido de 2,0-2,5 m²/g.
5
2. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende sorbitol que tiene un tamaño medio de partícula D(0,5) de 100-350 µm, preferiblemente de 120-300 µm y lo más preferiblemente de 150-200 µm.
10
3. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, en el que el agente básico se selecciona entre hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y meglumina.
15
4. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que contiene 10--160 mg, preferiblemente 20-80 mg o 40-80 mg de telmisartán.
5. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende telmisartán amorfo que tiene un tamaño medio de partícula de <80 µm, preferiblemente de 20-55 µm.
20
6. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente otros excipientes o adyuvantes.
25
7. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 6, en el que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan entre aglutinantes, vehículos, disgregantes, rellenos, lubricantes, agentes de control de flujo, retardantes de

cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes.

- 5 8. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, producido secando por pulverización una disolución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado seco por pulverización, mezclar dicho granulado seco por pulverización con el sorbitol para obtener una premezcla y mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final.
- 10 9. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, envasado en un material de envase impermeable a la humedad tal como blisteres de papel de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.
- 15 10. Un método para la fabricación de un comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, para tratar la hipertensión ya sea sola o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia
- 20 cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas en suero de la proteína C-reactiva, concentraciones elevadas en suero de lipoproteína (a),
- 25 concentración elevada en suero de homocisteína, concentración elevada en suero de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración elevada en suero de fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración reducida en suero de lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración reducida en suero de HDL(2b)-colesterol, concentración reducida
- 30 en suero de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

11. El método según la reivindicación 10, en el que la enfermedad que se trata o previene es angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

5

12. Un procedimiento para la preparación de un comprimido o capa de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, que comprende
- secar por pulverización una disolución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado seco por pulverización,
- mezclar dicho granulado seco por pulverización con el sorbitol que tiene un área de superficie específica;
- de entre 0,75-3,5 m²/g para obtener una premezcla;
- mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final; y
- comprimir dicha mezcla final a un comprimido o capa de comprimido.

10

RESUMEN
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Un comprimido o capa de comprimido farmacéutico que comprende el
5 antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán en forma amorfa, un agente
básico y sorbitol, caracterizado porque el sorbitol tiene un área de superficie
específica de entre 0,75-3,5 m²/g.

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/053009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/028505 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 8 April 2004 (2004-04-08) claims examples	1-12
A	WO 03/059327 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 24 July 2003 (2003-07-24) cited in the application claims examples	1-12
A	WO 2006/048208 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 11 May 2006 (2006-05-11) claims examples	1-12

☐

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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 2008

Date of mailing of the international search report

05/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Scarponi, Ugo

S6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/053009

Box No. 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 10-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 34 (4) (a) (i); Rules 39.1 (iv) and 67.1 (iv) PCT), 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Sf

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/053009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004028505 A	08-04-2004	AT 372765 T	15-09-2007
		AU 2003270220 A1	19-04-2004
		BR 0314687 A	02-08-2005
		CA 2499878 A1	08-04-2004
		CN 1684665 A	19-10-2005
		DE 10244681 A1	08-04-2004
		DK 1545467 T3	05-11-2007
		EP 1545467 A1	29-06-2005
		ES 2294312 T3	01-04-2008
		HR 20050280 A2	31-05-2006
		JP 2006502194 T	19-01-2006
		KR 20050053690 A	08-06-2005
		MX PA05003039 A	27-05-2005
		UY 27995 A1	31-05-2004
WO 03059327 A	24-07-2003	AT 380547 T	15-12-2007
		AU 2002242676 A1	30-07-2003
		BR 0215514 A	21-12-2004
		CA 2472392 A1	24-07-2003
		CN 1615123 A	11-05-2005
		CZ 20040939 A3	16-02-2005
		DE 60224096 T2	17-04-2008
		DK 1467712 T3	21-01-2008
		EP 1467712 A1	20-10-2004
		ES 2298351 T3	16-05-2008
		JP 2005514439 T	19-05-2005
		MX PA04006997 A	07-12-2004
		SK 2902004 A3	03-11-2004
		UA 78273 C2	15-03-2007
		US 2005089575 A1	28-04-2005
		YU 61104 A	27-10-2006
WO 2006048208 A	11-05-2006	AR 051618 A1	24-01-2007
		AU 2005300787 A1	11-05-2006
		CA 2582049 A1	11-05-2006
		CN 101052381 A	10-10-2007
		KR 20070085801 A	27-08-2007
		US 2006110450 A1	25-05-2006
		UY 29188 A1	30-06-2006

58

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/EP2008/053009

International filing date (day/month/year)
13.03.2008

Priority date (day/month/year)
14.03.2007

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

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Scarponi, Ugo

Telephone No. +31 70 340-3292



59

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/053009

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/053009

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. 10,11

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ 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. 10,11

☐ 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 13~~ter~~.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/EP2008/053009

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2008/053009

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Present **claims 10-11** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of **Article 34 (4) (a) (i), and Rules 39.1 (iv) and 67.1(iv) PCT**.

Although these claims are directed to a method of treatment of the human body by therapy, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compositions. In the same way, this Preliminary Report on Patentability with regard to novelty, inventive step and industrial applicability has been based on the alleged effects of the compositions searched in the International Search Report.

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1 : WO 2004/028505 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 8 April 2004 (2004-04-08)

D2 : WO 03/059327 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 24 July 2003 (2003-07-24) cited in the application

D3 : WO 2006/048208 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 11 May 2006 (2006-05-11)

Unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the International Search Report.

V.1. Present **claims 10,11** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of **Article 34 (4) (a) (i), and Rules 39.1 (iv) and 67.1(iv) PCT**.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims directed to the use of a compound or a composition in a medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions, for the use in a first or further medical treatment or for the use of said product in the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V.2. NOVELTY AND INVENTIVITY of the present set of claims (Article 33 (2) and (3) PCT).

The present application does meet the requirements of Article 33 (1) PCT, because the subject-matter of present **claims 1-12** is new in the sense of Article 33 (2) PCT and does involve an inventive step in the sense of Article 33 (3) PCT.

63

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2008/053009

The **problem** to be solved by the present Invention (see especially the present Application, description, page 3, line 25 - page 4, line 11) is clearly the preparation of improved tablets (or tablet layers) containing telmisartan. Said tablets should show not only the desired **dissolution rate**, but also a desired **hardness**, that should be obtained through a process able to avoid any "demixing" of components during the manufacture.

The **solution** to this problem proposed by the present Application is considered to be both new and inventive for the following reasons:

all the documents found in the prior art do disclose telmisartan tablets (or tablet layers, when telmisartan is used in combination with a second anti-hypertensive agent) comprised of the same components listed in present claim 1. However, we were unable to find in the prior art any hint to the importance of the **specific surface area** (and the **particle size**) of a commonly used excipient (**sorbitol**) in relation to the desired properties of the manufactured tablets. In addition, sorbitol with the specified claimed surface area should also be used in combination with an active agent (**telmisartan**) not only in an amorphous state but also in a specified claimed **particle size**. Above all, we find that the importance of said physical properties of both the active agent and the excipient (sorbitol) is well documented by the "**Comparative examples**" of the present Application, clearly showing the **unexpected advantages** (in terms of hardness as well as of ratio "compaction force/hardness", in terms of dissolution rate, and in terms of the reproducibility of the results) obtained by the claimed manufacturing process.

For all the above mentioned reasons, we believe that the solution to the mentioned problem is not only new but also inventive and not made obvious by the tablets disclosed in all the prior art documents.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 07104157.8 14/03/2007 EP	(51) Int Cl: A61K 009/020 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) RUEDIGER THOMAS FRIEDER MAERZ (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/10/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13/03/2008 No. de solicitud PCT/EP2008/053009	(87) Publicación internacional Fecha: 18/09/2008 N° publicación: WO 2008/110599 A1
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA	

Reivindicación(es):

1. Un comprimido o capa de comprimido farmacéutico que comprende el antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán en forma amorfa, un agente básico y sorbitol, caracterizado porque el sorbitol tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g, preferiblemente de 1,4-3,0 m²/g y lo más preferido de 2,0-2,5 m²/g.
2. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende sorbitol que tiene un tamaño medio de partícula D(0,5) de 100-350 µm, preferiblemente de 120-300 µm y lo más preferiblemente de 150-200 µm.
3. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, en el que el agente básico se selecciona entre hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y meglumina.
4. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que contiene 10--160 mg, preferiblemente 20-80 mg o 40-80 mg de telmisartán.
5. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende telmisartán amorfo que tiene un tamaño medio de partícula de <80 µm, preferiblemente de 20-55 µm.
6. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente otros excipientes o adyuvantes.
7. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 6, en el que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan entre aglutinantes, vehículos, disgregantes, rellenos, lubricantes, agentes de control de flujo, retardantes de cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes.
8. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, producido secando por pulverización una

disolución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado seco por pulverización, mezclar dicho granulado seco por pulverización con el sorbitol para obtener una premezcla y mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final.

9. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, envasado en un material de envase impermeable a la humedad tal como blísteres de papel de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.

10. Un método para la fabricación de un comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, para tratar la hipertensión ya sea sola o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas en suero de la proteína C-reactiva, concentraciones elevadas en suero de lipoproteína (a), concentración elevada en suero de homocisteína, concentración elevada en suero de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración elevada en suero de fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración reducida en suero de lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración reducida en suero de HDL(2b)-colesterol, concentración reducida en suero de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

11. El método según la reivindicación 10, en el que la enfermedad que se trata o previene es angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,593
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-096619- -00000-0000

Fecha: 2009-09-09 16:59:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854583	07/09/2009	52,455,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09255-841-135-8

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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

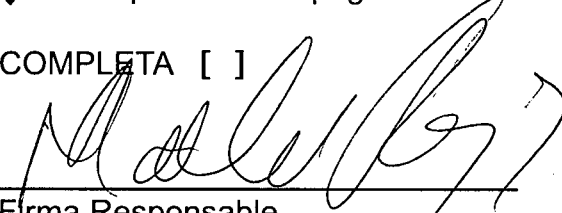
☐

COMPLETA

☐

INCOMPLETA

☐


Firma Responsable

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 96619
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/053009
	Fecha inicio fase nacional	14/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11955

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

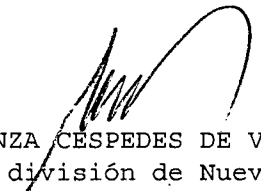
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 96619



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall **23 OCT. 2009**