

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

02 091878 00

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

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH -4056 Basilea,  
Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.G. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO  
(74)**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.G. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04204 Fecha Abril 11, 2001Publicación Internacional No. WO 01/78680 A2 Fecha Octubre 25, 2001

6

TÍTULO (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN FLUVASTATINA

6

Clasificación Internacional (51)

A61K9/00 // A61K31/404

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

Abril 13, 2000

(31) Número de Solicitud

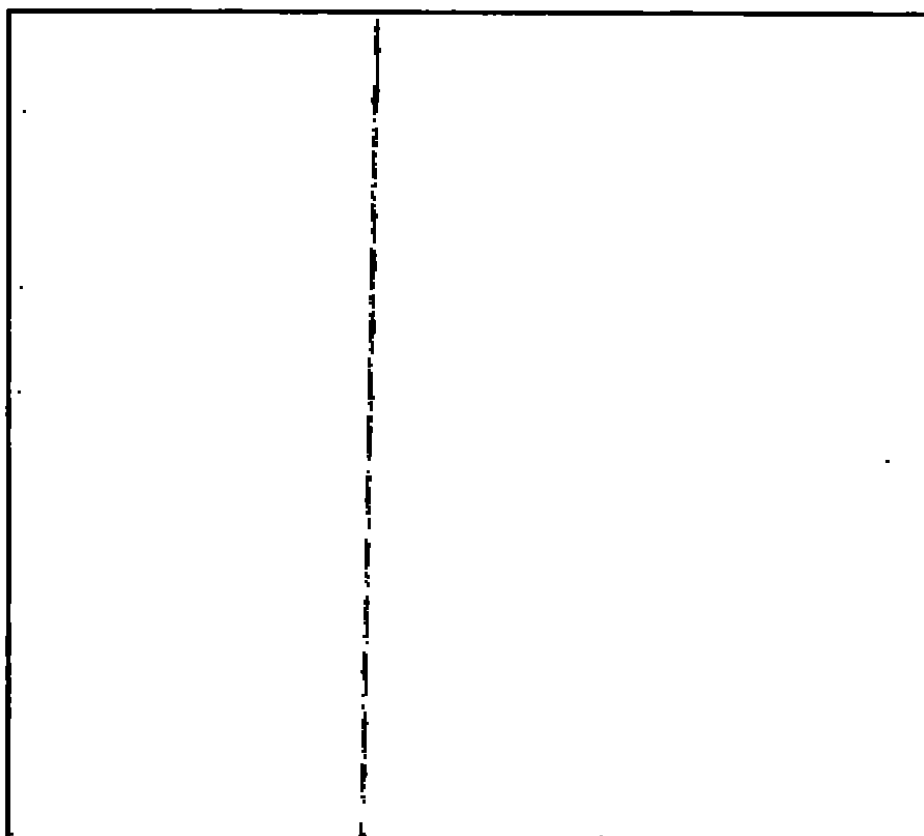
09/549.222

9

Comprobante de pago No. 02 - 64.153Fecha Septiembre 25, 2002

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros ( Opinión escrita )

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA



## 12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2481/PCT

## **ANEXOS**

### **INVENTORES**

1.)

**OSKAR KALB**  
**( 79539 Lörrach, Alemania );**

2.)

**STEPHEN VALAZZA**  
**( Matawan New Jersey 07747, Estados Unidos ).**

2481



3

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02091878 00000000

Folios: 53

Fecha (AMD): 2002-10-11 13:52:09

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 64,153  
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2002

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCORIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 4884776  | 23/09/2002 | 1,877,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS | 378,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 378,000.00  |

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN FLUVASTATINA "**.

Clase: A 61

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**  
C.C. 39.779.452 de Usaquéen.  
T.P. 12.772  
Cod. 267

## PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 1 / 0 4 2 0 4  
International Application No.(11 04 2001) 11 APR 2001  
International Filing DateEUROPEAN PATENT OFFICE  
PCT INTERNATIONAL APPLICATION  
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum) 4-31358A

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Box No. I TITLE OF INVENTION</b><br>Pharmaceutical Compositions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Box No. II APPLICANT</b><br><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small><br>Novartis AG<br>Schwarzwaldallee 215<br>4058 Basel<br>CH                                                                                    |                                           | <input type="checkbox"/> This person is also inventor<br>Telephone No. +41 61 324 11 11<br>Facsimile No. +41 61 322 75 32<br>Teleprinter No. |                                                                                                                                                                                                                         |
| State (that is, country) of nationality: CH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | State (that is, country) of residence: CH |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input checked="" type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                                                                                         |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)</b><br><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small><br>Novartis-Erfindungen<br>Verwaltungsgesellschaft m.b.H.<br>Brunner Strasse 59<br>1230 Vienna<br>AT |                                           |                                                                                                                                              | This person is:<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) |
| State (that is, country) of nationality: AT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | State (that is, country) of residence: AT |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input checked="" type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                                                                                         |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE</b><br>The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: <input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative                                                                                                                                                                                        |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| <small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</small><br>BECKER, Konrad<br>Novartis AG<br>Corporate Intellectual Property<br>Patent & Trademark Department<br>4002 Basel<br>CH                                                                                                                                                                                                            |                                           | Telephone No. +41 61 324 11 11<br>Facsimile No. +41 61 322 75 32<br>Teleprinter No.                                                          |                                                                                                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |

| Continuation of Box No. III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  | FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)                                                                                                                                                                           |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small><br><br><b>KALB, Oskar</b><br><b>Belchenstrasse 7</b><br><b>79539 Lörrach</b><br><b>DE</b>         |  | This person is:<br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) |  |
| State (that is, country) of nationality: <b>DE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | State (that is, country) of residence: <b>DE</b>                                                                                                                                                                            |  |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small><br><br><b>VALAZZA, Stephen</b><br><b>10 Porsche Drive</b><br><b>Matawan NJ 07747</b><br><b>US</b> |  | This person is:<br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) |  |
| State (that is, country) of nationality: <b>US</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | State (that is, country) of residence: <b>US</b>                                                                                                                                                                            |  |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                              |  |                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small><br><br>                                                                                           |  | This person is:<br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)            |  |
| State (that is, country) of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | State (that is, country) of residence:                                                                                                                                                                                      |  |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small><br><br>                                                                                           |  | This person is:<br><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)            |  |
| State (that is, country) of nationality:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | State (that is, country) of residence:                                                                                                                                                                                      |  |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                             |  |

## Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

## Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).....

## National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- |                                                                                    |                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates .....                  | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda .....                   | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania .....                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina .....                | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia ..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia .....                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein .....  | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand .....                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba .....                                  | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation .....                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algeria .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore .....                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia .....                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia .....                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania .....               |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America .....                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN India .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam .....                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia .....                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa .....                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe .....                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea ..... |                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea .....                     |                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan .....                            |                                                                                        |

Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ CO Colombia (from 28.02.2001) .....

**Precautionary Designation Statement:** In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

**Supplemental Box** *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) if more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
  - (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
  - (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
  - (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
  - (v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
  - (vi) if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
  - (vii) if, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

**Continuation of Box No. II**

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria)  
US (USA)

**Continuation of Box No. III**

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

| <b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>                    |                               |                               |                                       |                                             | <input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Filing Date of earlier application (day/month/year) | Number of earlier application | Where earlier application is: |                                       |                                             |                                                                                        |
|                                                     |                               | national application: country | regional application: regional Office | international application: receiving Office |                                                                                        |
| item (1)<br><b>13 April 2000<br/>(13.04.00)</b>     | <b>09/549222</b>              | <b>US</b>                     |                                       |                                             |                                                                                        |
| item (2)                                            |                               |                               |                                       |                                             |                                                                                        |
| item (3)                                            |                               |                               |                                       |                                             |                                                                                        |

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s):

\* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

|                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b>                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| Choice of International Searching Authority (ISA)<br>(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):<br><br><b>ISA/</b> | Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):<br><br>Date (day/month/year)      Number      Country (or regional Office) |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING</b>                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| This international application contains the following number of sheets:<br>request : 5<br>description (excluding sequence listing part) : 13<br>claims : 2<br>abstract : 1<br>drawings : 0<br>sequence listing part of description : 0<br>Total number of sheets : 21 | This international application is accompanied by the item(s) marked below:<br>1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet<br>2. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney<br>3. <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: <b>AV 36671 + 37586</b><br>4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature<br>5. <input checked="" type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No VI as item(s): <b>(1)</b><br>6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language):<br>7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material<br>8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form<br>9. <input type="checkbox"/> other (specify): |
| Figure of the drawings which should accompany the abstract: <b>--</b>                                                                                                                                                                                                 | Language of filing of the international application: <b>English</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)<br><br><div style="text-align: right;"> <b>In the name of the applicants</b><br/> <b>The representative</b><br/><br/> <br/> <b>BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586</b> </div> |  |

|                                                                                                                                             |                                                                                         |                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| For receiving Office use only                                                                                                               |                                                                                         | 2. Drawings:<br><input type="checkbox"/> received<br><br><input type="checkbox"/> not received: |
| 1. Date of actual receipt of the purported international application:                                                                       | <b>11.04.01</b> <b>11 APR 2001</b>                                                      |                                                                                                 |
| 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: |                                                                                         |                                                                                                 |
| 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):                                                              |                                                                                         |                                                                                                 |
| 5. International Searching Authority (if two or more are competent): <b>ISA/</b>                                                            | 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid |                                                                                                 |

|                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|
| For International Bureau use only                               |  |
| Date of receipt of the record copy by the International Bureau: |  |

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
25 October 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/78680 A2

(51) International Patent Classification: A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/04204

(22) International Filing Date: 11 April 2001 (11.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
09/549,222 13 April 2000 (13.04.2000) US

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN  
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];  
Brunner Strasse 59, 1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KALB, Oskar [DE/DE]; Belchenstrasse 7, 79539 Lörrach (DE).  
VALAZZA, Stephen [US/US]; 10 Porsche Drive, Matawan, NJ 07747 (US).

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GL, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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

WO 01/78680 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising fluvastatin, HPMC and optionally other pharmaceutical excipients which are colour-stable upon prolonged periods of storage.

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                          |                                                                                                                                                         |                                                                |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>4-31358A</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/EP 01/04204</b>  | International filing date (day/month/year)<br><b>11/04/2001</b>                                                                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>13/04/2000</b> |
| Applicant<br><b>NOVARTIS AG</b>                          |                                                                                                                                                         |                                                                |

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

**1. Basis of the report**

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

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

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING FLUVASTATIN**

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

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

**6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.**

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/20 A61K31/404

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)

IPC 7 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, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, 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.              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| X<br>A     | WO 98 15264 A (LOEFROTH JAN ERIK ;ASTRA AB<br>(SE); OEDMAN JONAS (SE))<br>16 April 1998 (1998-04-16)<br><br>page 7, line 1 - line 26; claims 1-4,8,12;<br>examples 5.2,5.4<br>---                                                                          | 1,3,8,11<br><br>4-7,9,<br>10,12-15 |
| X<br>A     | WO 98 15290 A (ASTRA AB ;FAGER GUNNAR<br>(SE); ABRAHAMSSON BERTIL (SE))<br>16 April 1998 (1998-04-16)<br>page 1, line 21 - last line<br><br>page 4, line 7 - line 12<br>page 5, line 26 - last line; claims<br>1,8,10; examples 3.2,3.3<br>---<br><br>-/-- | 1-3,8,11<br><br>4-7,9,<br>10,12-15 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

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

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2001

Date of mailing of the international search report

03/01/2002

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. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
| X                                                    | US 4 915 954 A (AYER ATUL D ET AL)<br>10 April 1990 (1990-04-10)<br>column 2, line 21 - line 27<br>column 4, line 67 -column 5, line 30<br>column 5, line 65 -column 6, line 18<br>column 8, line 33 - line 43; claim 3;<br>examples 1,2 | 1-3,9                 |
| P,X                                                  | WO 00 21525 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT<br>GMBH ;NOVARTIS AG (CH); PATEL ARUN P<br>(US);) 20 April 2000 (2000-04-20)<br>page 3, paragraph 2<br>page 4, paragraph 4 -page 5, paragraph 1<br>page 7, paragraph 2; claims; examples 1-5      | 1-3,6-11              |
| E                                                    | WO 01 76573 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN<br>;NOVARTIS AG (CH); GASPARO MARC DE (CH);<br>GRAV) 18 October 2001 (2001-10-18)<br>page 11, last paragraph -page 12,<br>paragraph 1<br>page 12, paragraph 7; example 14                            | 1-3,6-11              |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04204

14

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|---|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9815264                                | A | 16-04-1998          | AU 4578097 A<br>EP 0948320 A1<br>JP 2001502671 T<br>WO 9815264 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 05-05-1998<br>13-10-1999<br>27-02-2001<br>16-04-1998                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| WO 9815290                                | A | 16-04-1998          | AU 4578197 A<br>WO 9815290 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 05-05-1998<br>16-04-1998                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| US 4915954                                | A | 10-04-1990          | US 4814181 A<br>AT 400296 B<br>AT 214488 A<br>AU 2152688 A<br>BE 1001184 A3<br>CA 1288016 A1<br>CH 676794 A5<br>DE 3829942 A1<br>DK 485588 A<br>ES 2008580 A6<br>FI 884056 A<br>FR 2620025 A1<br>GB 2209280 A ,B<br>IE 61845 B<br>IT 1223798 B<br>JP 1096116 A<br>KR 9506216 B1<br>LU 87326 A1<br>NL 8802180 A<br>NO 176902 B<br>PT 88404 A ,B<br>SE 8803084 A<br>US 4915953 A<br>ZA 8806435 A | 21-03-1989<br>27-11-1995<br>15-04-1995<br>09-03-1989<br>08-08-1989<br>27-08-1991<br>15-03-1991<br>16-03-1989<br>04-03-1989<br>16-07-1989<br>04-03-1989<br>10-03-1989<br>10-05-1989<br>30-11-1994<br>29-09-1990<br>14-04-1989<br>12-06-1995<br>08-03-1989<br>03-04-1989<br>13-03-1995<br>31-07-1989<br>04-03-1989<br>10-04-1990<br>30-05-1989 |
| WO 0021525                                | A | 20-04-2000          | AU 6090999 A<br>BR 9911648 A<br>WO 0021525 A2<br>EP 1121116 A2<br>NO 20011695 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 01-05-2000<br>20-03-2001<br>20-04-2000<br>08-08-2001<br>30-05-2001                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| WO 0176573                                | A | 18-10-2001          | WO 0176573 A2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 18-10-2001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

P + TM Dept.

## PATENT COOPERATION TREATY

23. Aug. 2001

PCT

AP/L M/D F/L PS/TS

Kopien:

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BECKER, Konrad  
Novartis AG  
Corporate Intellectual Property  
Patent & Trademark Department  
CH-4002 Basel  
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

20 August 2001 (20.08.01)

Applicant's or agent's file reference

4-31358A

International application No.

PCT/EP01/04204

International filing date (day/month/year)

11 April 2001 (11.04.01)

## IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

NOVARTIS AG  
Schwarzwaldallee 215  
CH-4002 Basle  
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

NOVARTIS AG  
Lichtstrasse 35  
CH-4056 Basel  
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Catherine Massetti

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

16

# TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

|                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                           |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>A:</b><br><br><b>BECKER, Konrad</b><br><b>Novartis AG</b><br><b>Corporate Intellectual Property</b><br><b>Patent &amp; Trademark Department</b><br><b>CH-4002 Basilea</b><br><b>Sulza</b> | <h2 style="margin: 0;">PCT</h2> <h3 style="margin: 0;">OPINION ESCRITA</h3> <h4 style="margin: 0;">(PCT Regla 66)</h4>                    |                                                              |
|                                                                                                                                                                                              | <b>Fecha de Envío</b><br>(día/mes/año) <b>15/01/2002</b>                                                                                  |                                                              |
|                                                                                                                                                                                              | <b>RESPUESTA VENCE</b> <b>dentro de 1 mes</b><br><div style="text-align: right; font-size: small;">contados desde la fecha de envío</div> |                                                              |
| <b>Referencia del solicitante o agente</b><br><b>4-31358A</b>                                                                                                                                | <b>Fecha de presentación internacional (día/mes/año)</b><br><b>11/04/2001</b>                                                             | <b>Fecha de prioridad (día/mes/año)</b><br><b>13/04/2000</b> |
| <b>Solicitud Internacional No.</b><br><b>PCT/EP 01/04204</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                           |                                                              |
| <b>Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC</b><br><br><b>A61K9/00</b>                                                                                   |                                                                                                                                           |                                                              |
| <b>Solicitante</b><br><br><b>NOVARTIS AG et al.</b>                                                                                                                                          |                                                                                                                                           |                                                              |

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I.       X      Base de la opinion
- II.              Prioridad
- III.     X      El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial
- IV.              Falta de unidad de invención
- V.       X      Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI.              Ciertos documentos citados
- VII.             Ciertos defectos en la solicitud Internacional
- VIII.           Ciertas observaciones en la solicitud Internacional

3. El solicitante esta invitado a darle respuesta a esta opinión

**Cuándo?**            Ver el tiempo límite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este termino, ver regla 66.2 (d)

**Cómo?**             Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.

**Adicionalmente:** Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4  
 Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4bi  
 Para una comunicación informal con el examinador ver regla 66.6

**Si no se presenta una respuesta, el informe del examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.**

4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar Internacional debe ser establecido conforme a la regla 66.2 es: 13/08/2002.

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:</b><br><br><b>Oficina de Patentes Europea</b><br><b>D-80298 Munich</b><br><b>Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d</b><br><b>Fax: +49 89 2399-4465</b> | <b>Oficial Autorizado/ Examinador</b><br><br><b>Oficial de formalidades (Incluyendo prórrogas de términos)</b><br><br><b>Teléfono: (+49- 89) 2399 2828</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**I. Base del Informe**

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

**III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial**

2. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido ni será materia del examen preliminar internacional (Art. 34 (a) (i) (ii) PCT; ver también el Informe de búsqueda internacional) en relación a:
  - 2.1 Solicitudes que tienen una pluralidad de reivindicaciones independientes innecesarias (generalmente no más de 1 reivindicación independiente en la misma categoría es necesaria; Art. 6 PCT);
  - 2.2 Materia que no ha sido objeto de búsqueda internacional. (Art. 17 (2) (a), Regla 66.1 (e) PCT)
    - 2.2.1 Que la materia reivindicada esté conforme a la Regla 39.1 PCT,
    - 2.2.2 Solicitudes donde la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos no cumplen con los requerimientos prescritos en tal magnitud que no se haya podido llevar a cabo una búsqueda significativa.
  - 2.3 Que la materia reivindicada esté conforme a la Regla 67.1 PCT.

**V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial**

3. Si fuera llevado a cabo el examen internacional preliminar (ver el punto III), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención, tal como es reivindicada, en por lo menos una de sus reivindicaciones independientes no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo.

4. Si se presentan modificaciones el Solicitante debe cumplir con los requisitos de la Regla 66.8 PCT e indicar la base de las modificaciones realizadas en la solicitud de patente original (Art. 34 (2) (b) PCT) de lo contrario, estas modificaciones no serán tenidas en cuenta para efecto del examen preliminar internacional.

Se le llama la atención al solicitante respecto a que si la solicitud contiene una pluralidad de reivindicaciones independientes injustificadas no se llevará a cabo el examen de ninguna de las reivindicaciones.

15.02.2002  
4 -31358A  
Alexander Sarasin

VT  
PCT  
EP01/04204

P + TM Dept.

16. Jan. 2002

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BECKER, Konrad  
Novartis AG  
Corporate Intellectual Property  
Patent & Trademark Department  
CH-4002 Basel  
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing  
(day/month/year) 15/01/2002

Applicant's or agent's file reference  
4-31358A

REPLY DUE  
within 1 / 00 months/days  
from the above date of mailing

International application No.  
PCT/EP 01/ 04204

International filing date (day/month/year)  
11/04/2001

Priority date (day/month/year)  
13/04/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
A61K9/00

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 13/08/2002

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer  
Examiner

Formalities officer  
(incl. extension of time limits)  
Tel. (+49-89) 2399 2828



**WRITTEN OPINION**

International application No. PCT/EP 01/04204

**I. Basis of the opinion**

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT), e.g.

- 2.2.1 claimed subject-matter under Rule 39.1 PCT,

- 2.2.2 applications where the description, the claims, or the drawings fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful search could have been carried out;

- 2.3 claimed subject-matter under Rule 67.1 PCT.

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in at least one of the independent claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step.

4. If amendments are filed, the Applicant must comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis in the originally filed application of the amendments made (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments will not be taken into consideration for the establishment of international preliminary examination. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unjustified plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out.

# PATENT COOPERATION TREATY

20

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

|              |
|--------------|
| 13. MAY 2002 |
| 11/05/02     |
| 13/05/02     |
| 15/05/02     |
| 17/05/02     |
| 19/05/02     |
| 21/05/02     |
| 23/05/02     |
| 25/05/02     |
| 27/05/02     |
| 29/05/02     |
| 31/05/02     |

## NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

BECKER, Konrad  
Novartis AG  
Corporate Intellectual Property  
Patent & Trademark Department  
CH-4002 Basel  
SUISSE

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Date of mailing<br>(day/month/year) | 24/05/2002 |
|-------------------------------------|------------|

|                                                   |                        |
|---------------------------------------------------|------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>4-31358A | IMPORTANT NOTIFICATION |
|---------------------------------------------------|------------------------|

|                                                   |                                                          |                                              |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| International application No.<br>PCT/EP 01/ 04204 | International filing date (day/month/year)<br>11/04/2001 | Priority date (day/month/year)<br>13/04/2000 |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER  
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

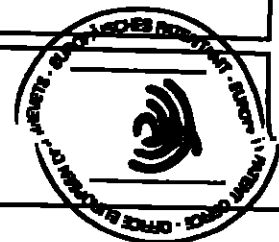
For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office  
D-40258 Munich  
Tel.: (+49-89) 2399-2222  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/16 (July 1992) P20473

**TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES**  
**PCT**  
**INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**  
**(PCT artículo 36 y regla 70)**

|                                                                                                     |                                                                                                                     |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Referencia del solicitante o agente<br><b>4-31358A</b>                                              | <b>PARA PROSEGUIR</b> Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) |                                                       |
| No. Solicitud Internacional<br><b>PCT/EPO1/04204</b>                                                | Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)<br><b>11/04/2001</b>                                              | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br><b>13/04/2000</b> |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br><br><b>A61K9/00</b> |                                                                                                                     |                                                       |
| Solicitante<br><br><b>NOVARTIS AG et al.</b>                                                        |                                                                                                                     |                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Este examen preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.</p> <p>2. Este INFORME consiste de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo esta hoja.</p> <p>— Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).</p> <p>Estos anexos consisten en un total de <u>  </u> hojas.</p>                                                           |
| <p>3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:</p> <p>I. <u>  X  </u> Base del informe</p> <p>II. <u>      </u> Prioridad</p> <p>III. <u>      </u> El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial</p> <p>IV. <u>      </u> Falta de unidad de invención</p> <p>V. <u>  X  </u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración</p> <p>VI. <u>      </u> Ciertos documentos citados</p> <p>VII. <u>      </u> Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p>VIII. <u>      </u> Ciertas observaciones en la solicitud internacional</p> |

|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Fecha de presentación de la demanda<br><b>08/10/2001</b>                                                                                                                                                            | Fecha en que se completó este informe<br><b>21/05/2002</b>                             |
| Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:<br><br><b>Oficina de Patentes Europea<br/>D-80298 Munich<br/>Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d<br/>Fax: +49 89 2399 - 4465</b> | Oficial autorizado<br><br><b>FLETCHER A S</b><br><br><b>Telefono: +49 89 2399 2828</b> |

**INFORME DEL EXAMEN  
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 01/04204

**I. Base del informe**

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

**V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial**

A la luz de los documentos citados en el Informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver Informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                          |                                                                                                                        |                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>4-31358A                                        | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                              |
| International application No.<br>PCT/EP 01/ 04204                                        | International filing date (day/month/year)<br>11/04/2001                                                               | Priority date (day/month/year)<br>13/04/2000 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K9/00 |                                                                                                                        |                                              |
| Applicant<br>NOVARTIS AG et al.                                                          |                                                                                                                        |                                              |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 34.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

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

IV ☐ Lack of unity of invention

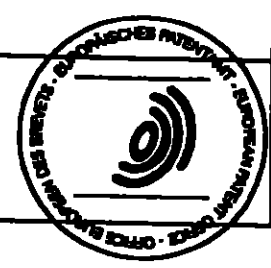
V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br>06/10/2001                                                                                                                                                                                              | Date of completion of this report<br>21/05/2002               |
| Name and mailing address of the IPEA/<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Authorized officer<br>FLETCHER A S<br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |



**I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

### **Composiciones Farmacéuticas que Comprenden Fluvastatina**

Esta invención se refiere a composiciones, por ejemplo formulaciones para liberación sostenida, de fluvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La fluvastatina es un miembro de una clase de fármacos comúnmente referidos como inhibidores de la reductasa HMG CoA (algunas veces llamados "estatinas"). Las estatinas se usan para reducir los niveles de colesterol de la sangre en pacientes que necesitan de tal tratamiento. El sitio de acción de las estatinas es el hígado. Las formas de liberación rápida convencionales de las estatinas, aquellas que liberan la estatina dentro de alrededor de 2 horas, tienen efectos laterales moderados asociados con la entrega sistémica de la estatina. Las estatinas aparecen para entrar en la circulación sistémica debido a la concentración relativamente alta de la estatina que entra en el hígado en un espacio de tiempo relativamente corto que tiende a saturar el hígado de tal manera que algo de la estatina no se metaboliza en el primer paso.

La fluvastatina puede usarse en forma de ácido libre, en su forma de éster, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de sodio, sales de calcio, y sales de éster. Se usa preferiblemente la sodio fluvastatina.

Las formulaciones de liberación sostenida se han sugerido como un medio para prevenir o aliviar los efectos laterales o asociados

con la entrada sistémica de las estatinas-lovastatinas, simvastatinas y pravastatinas (ver EP 0 375 156).

Varios métodos que proporcionan formulaciones de liberación sostenida se han propuesto en la técnica. Uno de tales  
5 medios es el uso de ciertos excipientes en una matriz que modifica la liberación de un agente dispersado dentro de tal matriz. Se han sugerido los polímeros de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) como excipientes que modifican la liberación, ya sea solos o en combinación con otros materiales, en formulaciones de liberación sostenida para  
10 usarse con una amplia variedad de agentes activos que incluyen los inhibidores de la reductasa HMG CoA, ver por ejemplo, US 4,369,172, US 4,357,469, US 4,226,849 y US 4,369,393. Se piensa que estas formulaciones contienen polímeros HPMC que prolongan la liberación del fármaco al formar una matriz gelatinosa durante su exposición al  
15 medio acuoso del estómago, lo que previene o retarda el ingreso del medio acuoso al estómago en la forma de dosis, y por ello previene su desintegración rápida. La matriz de gel se piensa que se forma como resultado de la hidratación del polímero HPMC. Sin embargo, la solicitante no ha encontrado ninguna sugerencia de que la hidratación  
20 del HPMC ocurra durante el almacenamiento de composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma de dosis orales, que contienen HPMC. Además, aunque ocurra o no la hidratación durante el almacenamiento, ninguno de los documentos anteriormente mencionados se refieren a ningún problema de estabilidad asociado  
25 con el uso de HPMC y en particular inestabilidad en el color.

La solicitante ha encontrado sorprendentemente, por lo tanto, que las composiciones farmacéuticas que comprenden polímeros HPMC que forman dominios tipo gel durante su almacenamiento durante un periodo prolongado, por ejemplo durante más de 2 años que los dominios, aún más sorprendentemente estaban más altos en color. Aunque esta decoloración deja la forma de dosis con una apariencia de manchas desiguales, de aspecto desagradable, no tiene consecuencia en la seguridad y eficacia de las formas de dosis. Sin embargo, la apariencia moteada puede perturbar a los pacientes y llevar a una pobre aceptación del paciente.

Hay una necesidad, por lo tanto, de proporcionar composiciones farmacéuticas de fluvastatina, por ejemplo para liberación sostenida, que sean de color estable durante periodos prolongados de almacenamiento, por ejemplo un almacenamiento de aún más de 2 años.

De conformidad con la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos que son estables en color durante periodos prolongados de almacenamiento, por ejemplo, un almacenamiento de más de 2 años.

Como se usa en lo anterior, "estable en color" se usa en conexión con composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, que se toma para significar que la composición farmacéutica en la cual la decoloración moteada descrita anteriormente

se previene substancialmente o está presente a niveles no detectables por la inspección visual, esto es, la decoloración moteada es ya sea débil como para no ser aparente o es capaz de enmascararse o disfrazarse por uno o más excipientes, por ejemplo agentes de color.

5                   La presencia de dominios tipo gel puede detectarse solo por la apariencia visual. Sin embargo, también puede detectarse usando técnicas analíticas conocidas, por ejemplo microcalorimetría. La microcalorimetría puede detectar cualquier flujo de calor, por ejemplo un exotérmico como resultado de interacciones de los  
10                   excipientes, por ejemplo un exotérmico asociado con la hidratación del HPMC. Es una característica de las composiciones farmacéuticas de la invención que exhiban un flujo de calor significativo, esto es, un flujo de calor de más de 5 microvatios, por ejemplo hasta 59 microvatios, más particularmente 19 hasta 59 microvatios, durante un periodo  
15                   relativamente largo de tiempo, por ejemplo un periodo de 48 horas, cuando se someten a una prueba de tensión a 40°C y una humedad relativa del 75%. La prueba de tensión puede llevarse a cabo en un microcalorímetro isotérmico (CSC Corporation, Provo, Utah) colocado a 40°C. La composición farmacéutica puede someterse a una humedad  
20                   relativa ambiental del 75%, por ejemplo al preparar minihidrostatos con el uso de una solución de cloruro de sodio dentro de insertos de viales de polipropileno de 250 microlitros.

                  Como se establece anteriormente, la estabilidad al color puede realizarse al prevenir o modular substancialmente la formación  
25                   de geles de HPMC. Un medio para realizar el objeto de la estabilidad

del color puede ser al reducir los niveles de humedad ambiental que rodean las composiciones farmacéuticas durante el almacenamiento. La solicitante ha encontrado que las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, almacenadas bajo condiciones tales que la humedad relativa no exceda el 75%, más preferiblemente no más del 60%, por ejemplo 40 hasta 60% a una temperatura de entre 25°C y 40°C, exhibe una tendencia marcadamente reducida hacia la decoloración.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para prevenir o reducir sustancialmente la formación de geles de HPMC hidratado en composiciones farmacéuticas que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos que comprende la etapa de almacenar las composiciones farmacéuticas a una humedad relativa que no exceda el 75% y una temperatura de entre 25°C y 40°C.

El tipo de empaque empleado también puede reducir la decoloración. Aunque puede emplearse un empaque convencional en ampollitas, por ejemplo ampollitas Triples TPX, se prefiere usar botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). Las composiciones farmacéuticas como por ejemplo formas de dosis orales, como se describen anteriormente, empacadas en botellas de HDPE pueden exhibir substancialmente ninguna decoloración asociada con la formación de geles HPMC. Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, como se describen anteriormente

empacadas en botellas de HDPE forman otro aspecto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, pueden formularse en cualquier forma convencional, por ejemplo polvos, gránulos / gránulos, cápsulas o tabletas. Las composiciones farmacéuticas preferidas pueden estar en forma de tabletas.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, descritas anteriormente, pueden formarse de una masa granulada que comprende fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes comúnmente usados en la composición farmacéutica, por ejemplo formas de dosis orales, por ejemplo tabletas. Sorprendentemente, la solicitante ha encontrado que entre más fino es el tamaño medio de partícula de la masa granulada, menor la intensidad en la decoloración moteada observada. La solicitante considera que la estabilidad del color incrementada observada cuando el tamaño de partícula medio se disminuye, puede deberse a la capacidad de los gránulo finos para formar un compacto más apretado cuando se comprimen, reduciendo por ello la incidencia y el tamaño de cualquier falla en la masa compactada. Como los geles de HPMC se piensa que se forman en estos huecos, a menor su número y/o su tamaño, menor la tendencia a formar estos geles.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son tabletas que se forman de gránulos que tienen un tamaño de partícula granulada medio de menos de alrededor de 200 micrones, por ejemplo,

alrededor de 20 micrones y menos de 125 micrones, más particularmente 100 hasta 125 micrones, como se determina por el análisis de tamizado. Sin embargo, la contribución en la técnica es el reconocimiento de una correlación entre el tamaño de gránulo y la incidencia y naturaleza de la decoloración. Se considera que el técnico experto entenderá que para diferentes mezclas de excipiente, por ejemplo cantidades de polímero HPMC, la incidencia y naturaleza de la decoloración puede variar dentro de este rango preferido, y de hecho, la decoloración puede estar ausente o ser visualmente insignificante fuera de los rangos antes mencionados. Sin embargo, con no más de una experimentación de rutina, la persona experta será capaz de determinar un tamaño de gránulo apropiado para una mezcla de excipiente dada.

Los gránulos como se describe anteriormente y las composiciones farmacéuticas, por ejemplo tabletas hechas de los mismos, son aspectos adicionales de la presente invención. En consecuencia, la presente invención proporciona gránulos que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos y para composiciones farmacéuticas que comprenden los gránulos comprimidos que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos, en donde los gránulos tienen un tamaño de partícula de gránulo medio de menos de alrededor de 200 micrones, por ejemplo menos de 125 micrones, más particularmente 100 hasta 125 micrones.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de HPMC hidratado en una composición farmacéutica, que comprende fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos que comprenden la etapa de comprimir los gránulos que comprenden fluvastatina y HPMC, en donde los gránulos tienen un tamaño de partícula medio de menos de 200 micrones.

En una modalidad adicional, los solicitantes han encontrado que la formación de geles de HPMC hidratado en los gránulos, como se describe anteriormente, almacenados bajo condiciones tales que la humedad relativa no exceda el 75%, más preferiblemente no más del 60%, por ejemplo 40 hasta 60% a una temperatura de entre 25°C y 40°C, se previene o se reduce substancialmente. Los gránulos son substancialmente estables al color bajo estas condiciones. En consecuencia, la presente invención proporciona un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de HPMC hidratado en gránulos como se describe anteriormente, que comprende la etapa de almacenar los gránulos a una humedad relativa que no exceda el 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C.

La reducción de los niveles de humedad que rodean los gránulos o composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, durante su almacenado y el uso de gránulos finos como se describe anteriormente, pueden usarse solos o en combinación para alcanzar los objetivos de la presente invención.

Como es claro de la definición proporcionada arriba, los gránulos y las composiciones farmacéuticas pueden ser "estables en color" a pesar de que pueden contener cantidades significantes de gel de HPMC, de tal manera que la decoloración moteada sería  
5 completamente aparente si no fuera por la presencia de un agente de coloración que disfraza tal decoloración.

En consecuencia, la invención proporciona, en otro de sus aspectos, gránulos y composiciones farmacéuticas que comprenden i) fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes, en donde la  
10 composición comprende dominios de gel HPMC, y ii) un agente de coloración que proporcionado en cantidades suficientes para disfrazar cualquier decoloración moteada asociada con los dominios de gel HPMC.

La fluvastatina se conoce que exhibe una tendencia a la  
15 fotodegradación para dar un producto de degradación altamente coloreado. Aunque esta degradación es ligera y no tiene consecuencias en la eficacia y seguridad de las formas de dosis que contienen fluvastatina, se prefiere emplear un agente de coloración para disfrazar cualquier decoloración asociada con esta  
20 fotodegradación. Sin embargo, como la fluvastatina se dispersa típicamente de manera esencialmente uniforme alrededor de los gránulos o composiciones farmacéuticas, cualquier decoloración de este tipo tiende a ser suave y uniforme. Esta decoloración suave, dispersa, puede, por lo tanto, disfrazarse simplemente al usar agentes  
25 de coloración convencionales en cantidades relativamente bajas. Esto

es afortunado, ya que las cantidades de agente de coloración, por ejemplo óxidos de hierro, que pueden emplearse en formulaciones farmacéuticas, son estrictamente controladas por las autoridades reguladoras. Por ejemplo, en el caso de pigmentos de ácido de hierro, la cantidad de hierro elemental aceptable para la ingestión actualmente se coloca en 5 mg/día por la FDA.

Sin embargo, en contraste con la decoloración asociada con la fotodegradación de la fluvastatina, la decoloración asociada con la formación del gel HPMC tiende a ocurrir en dominios aleatorios, discretos. La decoloración tiende por lo tanto, a ser más concentrada y por lo tanto más intensa, e irregular y de tal manera es más difícil de disfrazar. Como tal, los agentes de coloración convencionales empleados en cantidades relativamente pequeñas no proporcionan una cobertura adecuada.

La solicitante, por lo tanto se ha enfrentado con el problema de enmascarar la apariencia desagradable, moteada, todavía al mismo tiempo que se mantiene la cantidad de agente colorante, en particular material colorante que contiene hierro, tan baja como sea posible.

En consecuencia, la invención proporciona en otro de sus aspectos gránulos y una composición farmacéutica, por ejemplo una forma de dosis oral, que comprende i) fluvastatina, y opcionalmente otros excipientes, y ii) un recubrimiento en donde tal recubrimiento comprende un agente de color presente en cantidades suficientes para

enmascarar cualquier decoloración moteada asociada con la formación de gel HMPC.

El párrafo precedente proporciona que el agente colorante está contenido en el recubrimiento. Sin embargo, está dentro del alcance de la presente invención que el agente colorante pueda emplearse en una mezcla con el agente activo y otros excipientes. En tal modalidad, un recubrimiento puede ser opcional.

El agente colorante puede seleccionarse de cualquiera de aquellos agentes colorantes conocidos en la técnica, por ejemplo, pigmentos, en particular cualesquiera de los agentes colorantes conocidos para usarse en preparaciones farmacéuticas son apropiados para usarse en la presente invención, ver por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition (1994), Eds. Wade and Sèller", en las paginas 130-134. Los agentes colorantes apropiados incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro (tanto ferroso como férrico), preferiblemente  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , opcionalmente en forma hidratada. En una modalidad más preferida, puede usarse una combinación de agentes colorantes, por ejemplo dióxido de titanio y óxido de hierro (II).

Teniendo en cuenta la cantidad de agente colorante que puede emplearse en una forma de dosis unitaria, la cantidad máxima estará sujeta a los límites diarios máximos de agente colorante dado permitido por las autoridades reguladoras, y puede variar debajo de este límite de conformidad con el número de formas de dosis unitaria que se toman por día, por ejemplo donde la forma de dosis es una forma de dosis unitaria dada una vez, o dos veces al día, y el tamaño

de esta. Con estas consideraciones en mente, el técnico experto será capaz de determinar una cantidad apropiada de agente colorante para disfrazar efectivamente cualquier decoloración moteada sin una carga indebida. En una modalidad preferida, el agente colorante puede  
5 constituir hasta el 73% en peso con base en el peso total del recubrimiento, más particularmente 17 hasta 30%, por ejemplo 22 hasta 25%. Los porcentajes se refieren para representar el total de agente colorante empleado. Esto es, el agente colorante total puede hacerse en composición con un agente colorante, por ejemplo óxido de  
10 hierro (II), o en combinación, por ejemplo dióxido de titanio y óxido de hierro (II).

Los materiales de recubrimiento apropiados incluyen aquellos materiales convencionalmente usados en el recubrimiento de tabletas, gránulos y similares. Los materiales de recubrimiento  
15 preferidos son hidrofílicos y permeables a, y/o al menos hasta cierto grado solubles en, agua y fluidos intestinales. Cualesquiera de los materiales de recubrimiento, en particular los recubrimientos elásticos descritos en la técnica, son apropiados para el propósito de la presente invención.

20 Los materiales de recubrimiento como se definen anteriormente pueden usarse en una mezcla con otros excipientes convencionales en formulaciones de recubrimiento, por ejemplo talco o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid® (Grace), por ejemplo SYLOID 244 FP, o agentes humectantes,  
25 por ejemplo los polietilen glicoles o sorbatos antes mencionados.

Los materiales de recubrimiento pueden comprender excipientes adicionales, por ejemplo plastificantes, por ejemplo citrato de trietilo, por ejemplo Citroflex® (Pfizer), triacetina, diferentes ftalatos, por ejemplo dietil o dibutil ftalato, mezclas de mono o di glicéridos del tipo Myvacet® (Eastman), por ejemplo MYVACET 9-40, los polietilenglicoles antes mencionados, por ejemplo que tienen pesos moleculares de aproximadamente desde 6000 hasta 8000, y también copolímeros de bloque óxido de etileno/óxido de propileno del tipo Pluronic® (BASF) o Syriperonic® (ICI), agentes de liberación de 5 moldeado en polvo, por ejemplo, trisilicato de magnesio, almidón o ácido silícico amorfo sintético del tipo SYLOID, por ejemplo SYLOID 244 FP. 10

Los pesos de recubrimiento empleados en los gránulos y composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención, pueden variar dentro de límites convencionales en la técnica, y típicamente 15 pueden estar en el rango de alrededor de 1 hasta alrededor de 4% en peso con base en el peso total de la formulación, por ejemplo alrededor de 3% en peso.

En modalidades particularmente preferidas, para una tableta recubierta de 20 mg, el peso del recubrimiento es de alrededor 20 de 2 hasta 2.5 mg, por ejemplo 2.44 mg; para un recubrimiento de tableta de 40 mg, el peso del recubrimiento es de alrededor de 4.5 hasta 5.0 mg, por ejemplo 4.88 mg; para tabletas recubiertas de 80 mg, el peso del recubrimiento es de 9.5 hasta 100 mg, por ejemplo 9.75 mg; y para tabletas recubiertas de 160 mg, el peso del recubrimiento 25 es de alrededor de 12.0 hasta 12.5 mg, por ejemplo 12.3 mg.

Los gránulos y composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, comprenden, pero no se limitan a, cualesquiera de los polímeros de hidroxipropilmetil celulosa comercialmente disponibles que son apropiados para los  
5 propósitos de proporcionar liberación sostenida del agente activo, e incluyen cualesquiera de los materiales referidos en las EP 375156, US 4,369,172, US 4,357,469, US 4,226,849 y US 4,389,393 que se incorporan en la presente para referencia.

Un polímero de HPMC preferido está disponible de Dow  
10 Corning bajo el nombre comercial METHOCEL. Preferiblemente el HPMC tendrá un grado de hidroxipropilo (HP de sustitución de hasta alrededor de 12, esto es, el HPMC comprenderá hasta alrededor de 12 por ciento de funcionalidad HP. Más preferiblemente, el HPMC tendrá una funcionalidad HP desde 7 hasta 12 por ciento, más preferiblemente  
15 7 hasta 9 por ciento. El HPMC puede tener una viscosidad normal (2.0% HPMC en agua) desde alrededor de 100 hasta 100,000 centipoises y un peso molecular promedio en número de alrededor de 20,000 hasta alrededor de 170,000. Un HPMC particularmente preferido es METHOCEL K100LV, más preferiblemente METHOCEL  
20 K100VP CR, que tiene un peso molecular promedio en número de alrededor de 20,000 hasta alrededor de 30,000. los métodos para elaborar tales polímeros HPMC son bien conocidos en la técnica.

Los polímeros HPMC pueden emplearse por ejemplo en cantidades suficientes para asegurar la liberación sostenida de la  
25 fluvastatina. Por "liberación sostenida" significa que la fluvastatina se

libera de la composición durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo mayor a alrededor de 6 horas. En una composición farmacéutica preferida, se libera al menos de alrededor de 80% en peso de fluvastatina en las primeras 8 horas después de la ingestión de la composición farmacéutica, con el resto de la fluvastatina a liberarse posteriormente. En composiciones más preferidas, se libera menos de alrededor del 15% en peso de fluvastatina después de 0.5 horas después de la ingestión, desde alrededor de 10 hasta 50% en peso se libera dentro de 2 horas después de la ingestión, y alrededor de 40 hasta 60% se libera después de 6 horas.

Preferiblemente, los gránulos y la composición farmacéutica, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, comprenden alrededor de 15 hasta alrededor del 50% en peso de HPMC con base en el peso total de la composición, más preferiblemente alrededor de 20 hasta 40%. El HPMC y un polímero hidrofílico no iónico (discutido posteriormente) se presentan preferiblemente en una relación en peso de HPMC:polímero no iónico de alrededor de 10:1 hasta alrededor de 3:1, más preferiblemente 7:1 hasta 5:1, aún más preferiblemente 6:1.

Aunque el HPMC es un excipiente útil para asegurar la liberación sostenida de la fluvastatina de una composición farmacéutica, la solicitante ha encontrado que las formulaciones de liberación sostenida convencionales que contienen HPMC solo como el excipiente que modifica la relación, puede, no obstante, exhibir una liberación inicial prematura o explosiva del fármaco de fluvastatina.

Por "liberación prematura" significa que una cantidad substancial de fluvastatina puede liberarse en un periodo de tiempo corto después de la ingestión, de tal manera que la cantidad de agente activo liberado al sitio de acción está arriba del nivel terapéutico. Mientras que esto puede no tener ninguna consecuencia para la eficacia de la sustancia fármaco, puede haber efectos laterales tóxicos resultantes asociados con rebasar la dosis terapéutica. Sorprendentemente, la solicitante ha descubierto que la liberación prematura puede evitarse o disminuirse si los gránulos o la composición farmacéutica, por ejemplo forma de dosis oral, comprende adicionalmente al menos un polímero hidrofílico no iónico.

Los polímeros hidrofílicos no iónicos usados en los gránulos y composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención, pueden seleccionarse del grupo que consiste de hidroxietilcelulosa (HEC) que tiene un peso molecular promedio en número desde 90,000 hasta 1,300,000, preferiblemente alrededor de 1,000,000 hasta alrededor de 1,300,000; hidroxipropil celulosa (HPC) que tiene un peso molecular promedio en número de 370,000 hasta 1,500,000, preferiblemente 850,000 hasta 1,500,000, más preferiblemente 1,000,000 hasta 1,200,000 y óxido de poli(etileno) (PEO) que tiene un peso molecular promedio en número de alrededor de 100,000 hasta 500,000, preferiblemente 150,000 hasta 300,000, más preferiblemente 200,000.

Ejemplos de polímeros HEC están comercialmente disponibles de Hercules Incorporated, Aqualon Division bajo el nombre

comercial NATROSOL 250H o NATROSOL 250L. Ejemplos de polímeros HPC también están disponibles de Hercules Incorporated, Aqualon Division bajo el nombre comercial KLUCEL o KLUCEL HXF, y ejemplos de polímero PEO están disponibles de Union Carbide Corporation bajo el nombre comercial POLIOX. Los métodos para elaborar los polímeros hidrofílicos no iónicos hasta ahora descritos se conocen por aquellos expertos en la técnica. Los polímeros hidrofílicos no iónicos pueden emplearse en gránulos y composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención en cantidades en el rango desde 1 hasta alrededor de 20% en peso, preferiblemente alrededor de 3 hasta 12% en peso, más preferiblemente alrededor de 4 hasta 7% en peso con base en el peso total de los gránulos o la composición farmacéutica. El polímero hidrofílico no iónico está presente en una cantidad suficiente para prevenir la liberación prematura de fluvastatina.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención pueden comprender otros excipientes que sirven para facilitar el procesamiento y/o proporcionan propiedades aumentadas de las composiciones farmacéuticas, incluyendo los excipientes de tabletas bien conocidos tales como aglutinantes, por ejemplo gelatina, gomas sintéticas y naturales, polivinil pirrol(idona), desintegrantes (por ejemplo croscarmelosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, aceites vegetales hidrogenados, cera de carnuba), agentes de flujo (por ejemplo dióxido

de silicio), anti-adherentes o mejoradores de flujo (por ejemplo talco) así como endulzantes, rellenos, saborizantes y antioxidantes.

Como la fluvastatina es sensible a un medio ácido, es convencional el incluir un agente de basificación para impartir un pH de al menos alrededor de 9. Puede usarse cualquier agente de basificación conocido para establecer formulaciones que contienen inhibidores de la reductasa HMG-CoA. La solicitante ha encontrado sorprendentemente que en las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente basificante típico, por ejemplo carbonato o bicarbonato de potasio, y polivinilpirrolidona y fluvastatina, hay una tendencia a la decoloración durante el almacenamiento. Esta decoloración, en la forma de manchas oscuras, se distingue de la que se describe anteriormente y es el resultado de la acción del ácido carbónico generado in situ en el agente activo o excipientes (el ácido carbónico se forma como un producto de degradación del carbonato o bicarbonato de potasio en presencia de PVP y humedad ambiental). El mantener la decoloración asociada con el HPMC, esta decoloración no afecta la seguridad y la eficacia de las composiciones farmacéuticas y posiblemente se enmascaran al adoptar las mismas precauciones como se describe anteriormente.

La estructura y método de manufactura de la fluvastatina se describe en las solicitudes de patente Europea EP-A-114027 y EP-A-547000, que se incorporan en la presente para referencia.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, pueden elaborarse de

conformidad con la cualesquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. En el caso de tabletas, estas pueden formarse por un proceso que forma otro aspecto de esta invención, y que comprende la etapa de una granulación acuosa de alto esfuerzo cortante del agente activo  
5 y los excipientes de tableta.

Los gránulos se producen en una manera conocida per se, por ejemplo con el uso de métodos acuosos de granulación para la producción de gránulos "aglomerados" o gránulos "desmenuzados".

Los métodos para la formación de gránulos aglomerados  
10 operan continuamente y comprende, por ejemplo, atomizar simultáneamente la masa de granulación con una solución de granulación y secar, por ejemplo en un granulador de cilindro, en un granulador de recipiente, o en un granulador de disco, en un lecho fluidizado, por secado por atomizado o solidificado por atomizado, u  
15 operar continuamente, por ejemplo, en un lecho fluidizado, en un mezclador de lote o en un cilindro de secado por atomizado.

Se prefieren los métodos para la producción de gránulos desmenuzados, que puede llevarse a cabo discontinuamente y en el cual la masa de granulación forma primero un agregado húmedo con la  
20 solución de granulación, cuyo agregado se tritura o forma en gránulos del tamaño de partícula deseado con el uso de métodos de granulación conocidos, los gránulos se secan después. Los granuladores apropiados incluyen, por ejemplo un granulador Alexander.

La masa de granulación consiste de ingrediente activo  
25 triturado, preferiblemente molido y los excipientes mencionados arriba.

Dependiendo del método usado, la masa de granulación puede estar en la forma de una pre-mezcla o puede obtenerse al mezclar el ingrediente activo en uno o más excipientes o mezclar los excipientes en el Ingrediente activo. Los gránulos húmedos se secan  
5 preferiblemente, por ejemplo de la manera descrita por el secado por atomizado o en un lecho fluidizado.

La compresión para formar núcleos de tabletas puede llevarse a cabo en máquinas formadoras de tabletas convencionales, por ejemplo, excéntricas, por ejemplo EK-O Korsch, y máquinas  
10 giratorias que forman tabletas. Los núcleos de tableta pueden ser de varias formas, por ejemplo redonda, ovalada, oblonga, cilíndrica etc., y diferentes tamaños, dependiendo de la cantidad de ingrediente activo empleada.

Ahora siguen una serie de ejemplos que sirven para  
15 ilustrar la invención.

#### Ejemplo 1.

Se calcula y pesa una porción de sodio fluvastatina. Se pesa bicarbonato de potasio, celulosa microcristalina, povidona, HPC y  
20 HPMC y se colocan en recipientes etiquetados individuales. Se coloca después un exceso de 20 por ciento de la cantidad de lote de OPADRY Amarillo, YS-1-8347-G, en un recipiente etiquetado. La celulosa microcristalina, sodio fluvastatina, povidona, HPC, y HPMC se transfieren, en este orden, en un granulador mezclador Collette Gral y  
25 se mezcla durante 5 minutos con el ranurador a baja velocidad y el

quebrador apagado. La mezcla resultante se pasa a través de un tamiz de 0.033 pulgadas (0.8382 mm) con el uso de un molino de tornado con navajas delanteras y a baja velocidad. El material tamizado se mezcló nuevamente en el granulador mezclador Collette Gral con el  
5 ranurador a baja velocidad y el quebrador apagado.

Se disolvió bicarbonato de potasio en agua purificada hasta que se obtiene una solución homogénea clara. La solución de bicarbonato de potasio se combina después con el material tamizado, y la mezcla resultante se granuló en un granulador mezclador Collette  
10 Gral con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad. Después de agregar la solución anterior, la granulación continuará durante 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad y durante otros 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a alta velocidad. La mezcla granulada se secó  
15 después en un secador de lecho fluidizado con el uso de una temperatura de entrada dirigida de 50°C hasta que se obtiene un LOD de 2 por ciento hasta 3 por ciento.

Los gránulos secos se pasan después a través de un tamiz de 1/16 pulgadas (1.59 mm) con el uso de un molino de tornado con navajas delanteras y a baja velocidad. Una cantidad de estearato de magnesio con base en la proporción del rendimiento actual de la etapa de tamizado de 1/16 pulgadas (1.59 mm) para el rendimiento teórico de la misma etapa, se calcula y pesa. El estearato de magnesio pesado se pasa después a través de un tamiz de malla 60 y se mezcla con los  
20 gránulos secos en un mezclador de caída libre y la mezcla de  
25

granulación resultante se descarga en un cilindro etiquetado rayado plástico. La mezcla de granulación se comprime después en tabletas y las tabletas se despolvan, se pasan a través de un verificador de metal, y se almacenan en un cilindro etiquetado, de plástico.

5                    Para recubrir las tabletas, se mezcla el OPADRY Amarillo con una cantidad requerida de agua purificada para obtener una suspensión del 10 p/p. Las tabletas se transfieren a un recipiente recubierto y se entibian hasta una temperatura de 40-45°C. la suspensión OPADRY Amarilla se agrega después, para cubrir por  
10                    atomizado las tabletas hasta que se alcanza un 3 por ciento en peso sólido ganado por tableta. El atomizado de recubrimiento se cierra, y las tabletas se recubren por el cierre del calor del recipiente y se recubren sacudiendo el recipiente durante 5 minutos.

#### 15    Ejemplo 2

                    Una porción de sodio fluvastatina se calcula y pesa. Se pesan bicarbonato de sodio, celulosa microcristalina, povidona, HPC, y HPMC y se colocan en recipientes etiquetados separadamente individuales. Un exceso de 20 por ciento en peso de la cantidad del  
20                    lote de OPADRY Amarillo, 00F12953, se coloca después en un recipiente etiquetado. La celulosa microcristalina, sodio fluvastatina, povidona, HPC, y HPMC se transfirieron, en tal orden, en un granulador mezclador Collette Grai y se mezcló durante 5 minutos con el ranurador a baja velocidad y el quebrador apagado. La mezcla  
25                    resultante se pasó a través de un tamiz de 0.9 mm con el uso de un

molino Fitz Patrick con navajas delanteras y a velocidad media. El material tamizado se mezcló después nuevamente con el ranurador a baja velocidad y el quebrador apagado.

Se disolvió bicarbonato de potasio en agua purificada hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución de bicarbonato de potasio se combinó después con el material tamizado, y la mezcla resultante se granuló en un granulador mezclador Collette Gral con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad. Después de agregar la solución anterior, la granulación continuó durante 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad y durante otros 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad. La mezcla granulada se seca después en un secador de lecho fluidizado con el uso de una temperatura de entrada objetivo de 50°C hasta que se obtiene un LOD de 2.5 por ciento hasta 3.5 por ciento.

Los gránulos secos se pasan a través de una tamiz de 1.5 mm con el uso de un molino Fitz Patrick con navajas delanteras y a velocidad media. Una cantidad de estearato de magnesio con base en la proporción del rendimiento actual de la etapa de tamizado de 1.5 mm al rendimiento teórico de la misma etapa, se calcula y se pesa. El estearato de magnesio pesado se pasa después a través de un tamiz de 1.5 mm con el uso de un molino Fitz Patrick con navajas delanteras y a velocidad media, y se mezcla con los gránulos secos en un mezclador de calda libre y la mezcla de granulación resultante se descarga en un cilindro etiquetado rayado plástico. La mezcla de

granulación se comprime después en tabletas y las tabletas se desempolvan, se pasan a través de un checador de metal, y se almacenan en un cilindro de plástico, etiquetado.

Para el recubrimiento de las tabletas, el OPADRY Amarillo se mezcla con la cantidad requerida de agua purificada para obtener una suspensión de 15 por ciento en p/p. Las tabletas se transfieren a un recipiente de recubrimiento y se entibian a una temperatura de 40-45°C. Se agrega después la suspensión OPADRY Amarillo, para recubrir por atomizado las tabletas hasta que se alcanza un 3 por ciento en peso sólido ganado por tableta. El atomizado de recubrimiento se cierra, y las tabletas se enfrían por el apagado del calor del recipiente y la sacudida del recipiente durante 5 minutos.

**Ejemplo 3.**

Se combinan 84.24 mg de sodio fluvastatina con los siguientes excipientes de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 1 y 2 para proporcionar una forma de dosis sencilla descrita en la Tabla 1:

**TABLA 1**

|    |                                               |           |
|----|-----------------------------------------------|-----------|
| 20 | Sodio fluvastatina                            | 84.24 mg  |
|    | Bicarbonato de potasio, USP                   | 8.42 mg   |
|    | Celulosa microcristalina, NF, PH 101 (AVICEL) | 111.26 MG |
|    | Povidona USP                                  | 4.88 mg   |
|    | HPC, NF (KLUCEL HXF)                          | 16.25 mg  |
| 25 | HPMC, USP (METHOCEL K 100LVP CR)              | 97.50 mg  |

|                              |                |
|------------------------------|----------------|
| <b>Estearato de magnesio</b> | <b>2.44 mg</b> |
| <b>OPADRY Amarillo</b>       | <b>9.75 mg</b> |

5        El OPADRY Amarillo (00F12953) consiste de HPMC 2910 3 cps (72% p/p); dióxido de titanio (21.413% p/p); PEG 8000 (4.0% p/p); y óxido de hierro amarillo (2.587%p/p) (óxidos de  $TiO_2$  +  $FeO_2$  al 24%).

La formulación de la Tabla 1 produce composiciones farmacéuticas y gránulos que no muestran señales de decoloración moteada.

10        Cuando el OPADRY Amarillo (00F22737) consiste de 3 cps de HPMC 2910 (80% p/p); dióxido de titanio (14.080% p/p); PEG 8000 (4.0% p/p); y óxido de hierro amarillo (1.920% p/p) (óxidos de  $TiO_2$  +  $FeO_2$  al 16%), las composlciones farmacéuticas exhiben una decoloración moteada, desigual).

**Reivindicaciones.**

1. Una composición farmacéutica que comprende fluvastatina y HPMC que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de una forma de dosis oral.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de gránulos.

4. Una composición farmacéutica que comprende gránulos comprimidos que comprenden fluvastatina y HPMC, en donde los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de menos de 200 micras.

5. Los gránulos que comprende fluvastatina y HPMC, en donde los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de menos de 200 micras.

6. Una composición farmacéutica o gránulos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un recubrimiento en donde el recubrimiento comprende hasta 73% en peso de un agente colorante basado en el peso total del recubrimiento, más particularmente 17 al 30%.

7. Una composición farmacéutica o gránulos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la HPMC comprende hasta 12 por ciento de la funcionalidad de hidroxipropilo y tiene un peso molecular promedio en número de  
5 alrededor de 20,000 hasta 170,000.

8. Una composición farmacéutica o gránulos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la HPMC está presente en cantidades desde 15 hasta 50% en  
10 peso con base en el peso total de la composición.

9. Una composición farmacéutica o gránulos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un polímero hidrofílico no iónico  
15 seleccionado de la hidroxietil celulosa o hidroxipropil celulosa.

10. Una composición farmacéutica o gránulos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de HPMC al polímero no hidrofílico es de alrededor  
20 de 10:1 a 3:11.

11. Una composición farmacéutica o gránulos en donde la fluvastatina es sodio fluvastatina.

12. Un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de HPMC hidratada en una composición farmacéutica o en gránulos que comprenden una fluvastatina y HPMC, que comprende la etapa de almacenar la composición farmacéutica o gránulos a una humedad relativa que no excede 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C.

13. Un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de HPMC hidratada en una composición farmacéutica o en gránulos que comprenden una fluvastatina y HPMC, que comprende la etapa de comprimir gránulos que comprenden fluvastatina y HPMC, en donde los gránulos tienen un tamaño medio de partícula del gránulo de menos 200 micras.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica se forma de gránulos comprimidos.

15. El método de conformidad con la reivindicación 12 a 14 en donde la fluvastatina es sodio fluvastatina.

**Resumen**

Las composiciones farmacéuticas que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticas que son estables al color con periodos prolongados de 5 almacenamiento.