

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03-113.785

Solicitud de patente titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
AMLODIPINO Y ATORVASTATINA"

Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No. 62
DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 2006, OFICIO No. 1488

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por el Sr. Luis Fernando Rincón Cuellar, actuando como apoderado de la sociedad PROCAPS S.A., en los siguientes términos:

1. a- Inicialmente el Oponente señala que la reivindicación 14 de la presente solicitud se refiere al uso y según la Decisión 486 d CAN, Artículo 14, los usos no están contemplados como patentables, solo serán patentables los productos y los procedimientos.

b- Continúa el Oponente indicando que antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención:

- D1: US4681893, 1987-07-21
- D2: WO9911260, 1999-03-11
- D3: US5155120, 1992-10-13
- D4: WO9911259, 1999-03-11

- D5: WO0064443, 2000-11-02

- D6: WO0073271, 2000-12-07

El Oponente sustenta su afirmación argumentando lo siguiente:

- D1 divulgó la atorvastatina y su uso en el tratamiento de la hiperlipidemia y la hipocolesterolemia.
- D2 revela combinaciones entre atorvastatina y agentes antihipertensivos para el tratamiento de angina de pecho y aterosclerosis junto con hipertensión e hiperlipidemia, en sujetos con síntomas de riesgos cardiacos.
- D3 revela que el amlodipino es un bloqueador de los canales de calcio y es útil como agente antihipertensivo y en la falla cardiaca congestiva.
- Si un sujeto sufre de hiperlipidemia e hipocolesterolemia, junto con hipertensión arterial esencial e isquemia del miocardio, será obvio que un especialista en el arte recomiende administrar medicamentos que incluyan amlodipino y atorvastatina. En conclusión, a la luz de D1, D2 y D3, es posible deducir lo que pretende la invención reivindicada. Cualquier persona versada puede derivar un uso de medicamentos que incluyan esas sustancias combinadas para tratar los males indicados también combinados.
- D4 revela combinaciones de amlodipino o una de sus sales de adición, y de atorvastatina o una sal de ésta, así como kits que contienen estas combinaciones y procedimientos para usarlas para el tratamiento de sujetos que padecen angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión e hiperlipidemia.
- D5 se refiere a la combinación de amlodipino con atorvastatina con efectos antioxidantes sinérgicos sobre la peroxidación lipídica en las lipoproteínas de baja densidad humanas; dicho efecto resulta ser no reproducible por la combinación de amlodipino con otras estatinas o el antioxidante vitamina E. D5 especifica que esta combinación puede ser usada para el tratamiento por ejemplo de enfermedades coronarias.
- D6 revela sales mutuas de amlodipino y atorvastatina y composiciones de éstas para tratar angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión, hiperlipidemia y riesgos cardiacos en mamíferos.
- En conclusión, la presente solicitud no podría pretender un derecho de patente toda vez que no cumple con los tres requisitos de patentabilidad: CARECE DE NOVEDAD, puesto que a la fecha de prioridad ya eran conocidos medicamentos que comprendían amlodipino y atorvastatina, según las revelaciones de los documentos D4, D5 y D6; CARECE DE ALTURA INVENTIVA, ya que a la fecha de prioridad, según las

enseñanzas de D1, D2 y D3 es posible deducir medicamentos que comprendan amlodipino y atorvastatina; y CARECE DE APLICACIÓN INDUSTRIAL, puesto que algunas cláusulas reclaman el uso y éste no es aplicable industrialmente (Reivindicación 14).

2. En primer lugar, y con el propósito de aclarar y definir de manera más concisa el objeto de presente invención, me permito **DESISTIR** de la reivindicación 14. En consecuencia, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**¹, al igual que el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

3. a- Con respecto a las objeciones presentadas por el Señor Opositor en relación con la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito manifestar mi desacuerdo con tales afirmaciones y sustento mi defensa en los siguientes hechos:

Para empezar, deseo aclarar que la presente invención revela y reclama composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) Un primer componente que comprende un granulado de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un vehículo, incluyendo un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5.

(b) Un segundo componente que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, junto con un vehículo. Este componente excluye un agente alcalinizante que forme un pH mayor que 5; donde los dos componentes (a) y (b) son combinados para formar una forma de dosificación sólida final.

Esta composición solucionó un problema técnico persistente en el arte previo relacionado con la imposibilidad de formular combinaciones de amlodipino/atorvastatina, debido a la incompatibilidad fisicoquímica entre estas dos moléculas, dado que la naturaleza del primero es básica y la del segundo es ácida. Sin embargo, la presente invención logró formular estos dos principios activos en una sola forma de dosificación, que por lo demás es estable y contiene muy bajos niveles de impurezas o agentes de degradación. Claramente, la composición reivindicada combina el amlodipino y la atorvastatina evitando la degradación con el tiempo en proporciones

¹ En el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente escrito la reivindicación 14 ha sido eliminada y la antigua reivindicación 15 ha sido renumerada como nueva reivindicación 14.

que afecten por ejemplo la biodisponibilidad o que promueva la formación de subproductos de degradación en niveles inaceptables.

Como se explica a continuación, la materia revelada por la presente solicitud no fue descrita ni sugerida anteriormente por ninguno de los documentos D1 a D6.

D1 revela una generalidad de compuestos que incluyen la atorvastatina:

En D1 no hay revelación o sugerencia alguna de la composición reivindicada que comprende atorvastatina y amlodipino; de hecho, en D1 no hay mención alguna al amlodipino. Es más, esta referencia no se refiere a la adición de un agente alcalinizante que produzca un pH mayor que 5. Así las cosas, D1 no propone motivación alguna para combinar amlodipino y atorvastatina, ni indica una expectativa razonable de éxito al realizar dichas combinaciones.

D2 revela composiciones farmacéuticas que contienen:

- (a) una cantidad de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- (b) una cantidad de un agente antihipertensivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable o diluyente, con la condición de que el agente antihipertensivo no es amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sin embargo, D2 no revela o siquiera sugiere la aplicación de un granulado de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un vehículo, incluyendo un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5 y de un segundo componente que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, junto con un vehículo, excluyendo un agente alcalinizante que forme un pH mayor que 5. De hecho, hay que resaltar que D2 excluye expresamente el amlodipino de las composiciones que allí se reivindican.

D3 revela un método para tratar insuficiencia cardiaca congestiva mediante el uso de amlodipino:

No hay sugerencia alguna en D3 de las composiciones de atorvastatina y amlodipino de la presente invención; de hecho, D3 no hace mención alguna a la atorvastatina. Así las cosas, D3 no propone motivación alguna para combinar amlodipino y atorvastatina, ni indica una expectativa razonable de éxito al realizar dichas combinaciones.

D4 revela composiciones farmacéuticas que contienen:

- (a) una cantidad de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- (b) una cantidad de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable o un diluyente.

Aun cuando D4 reclama una composición de amlodipino y atorvastatina, no reconoce el problema técnico particular que resuelve este invento. En particular, D4 no revela o siquiera sugiere la aplicación de un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5 usado en el componente que incluye la atorvastatina y excluido del componente que comprende el amlodipino.

D5 revela composiciones farmacéuticas que contienen:

- (a) una cantidad terapéuticamente efectiva de amlodipino
- (b) una cantidad terapéuticamente efectiva de atorvastatina, compuesto seleccionado del grupo que consiste en atorvastatina o el metabolito hidroxilado de atorvastatina
- (c) agentes de formulación farmacéuticamente aceptables

De nuevo, como en el caso de D4, el invento reclamado en D5 en ningún momento reconoce o pretende darle solución al problema técnico resuelto por el invento reclamado en la presente invención. D5 no revela o siquiera sugiere la aplicación de un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5 usado en el componente que incluye la atorvastatina y excluido del componente que comprende el amlodipino. Adicionalmente, no hay referencia en D5 a agentes de formulación farmacéuticamente aceptables específicos.

D6 revela una sal de atorvastatina de amlodipino:

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dos agentes terapéuticos (atorvastatina y amlodipino o sus sales), por el contrario D6 se refiere a sales mutuas de estos dos agentes.

b- De acuerdo con todo lo anterior, ninguna de las anterioridades D1, D2, D3, D4, D5 o D6, afecta la novedad o el nivel inventivo de la invención reivindicada en la presente solicitud. Igualmente, ninguna de estas anterioridades, de manera independiente o en combinación, sirven para desvirtuar la altura inventiva del invento reclamado.

(i) La composición reclamada goza de NOVEDAD. Es necesario anotar que de acuerdo con lo establecido por la decisión 486 de la CAN en su Artículo 16, para argumentar contra la novedad de una invención es necesario que la anterioridad citada revele de manera exacta el mismo objeto. En este caso, por ejemplo, ninguna de las anterioridades citadas por el opositor refiere un componente granulado conteniendo atorvastatina y que incluye un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5, y que además el segundo componente de la composición excluye expresamente dicho agente alcalinizante.

(ii) La composición reclamada goza de NIVEL INVENTIVO. El nivel inventivo de la presente invención no está afectado individualmente o en combinación por ninguno de los documentos citados por el opositor, pues dichas referencias no proveen ninguna enseñanza que guíe a una persona versada en la materia al desarrollo de las composiciones aquí reivindicadas.

Valga resaltar que la incompatibilidad fisicoquímica entre el amlodipino y la atorvastatina es bien conocida en el estado de la técnica, debido a que la naturaleza del primero es básica y la del segundo es ácida; sin embargo, la presente invención logra formular estos dos principios activos en una sola forma de dosificación, que por lo demás es estable y contiene muy bajos niveles de impurezas o agentes de degradación. Debido las incompatibilidades y la inestabilidad de las formulaciones que contienen atorvastatina y amlodipino, una persona versada en la materia esperaría que la obvia interacción de estos agentes provocaría que la efectividad de las combinaciones en una sola forma de dosificación resulte disminuida. Sin embargo, sorpresivamente se ha determinado que en la presente invención, a pesar de estar formulados en combinación, la biodisponibilidad de ninguno de estos agentes se ve afectada.

El objetivo de esta invención es precisamente lograr la formulación de estos dos principios activos en una composición que evitara su degradación con el tiempo. Efectivamente, con las composiciones de la presente invención se ha comprobado que las interacciones acido-base entre los principios activos no ocurren en una proporción tal que afecte por ejemplo su biodisponibilidad o que promueva la formación de subproductos de degradación en niveles inaceptables. Estas características fueron debidamente descritas en la descripción de la invención, específicamente en la páginas 8, líneas 23 en adelante.

Así las cosas, la presente invención reivindica la combinación de agentes conocidos de una manera específica, adicionando elementos que brindan características inesperadas y no derivables

de las enseñanzas del arte previo, como lo es por ejemplo la aplicación en uno de los componentes del agente alcalinizante, el cual controla la estabilidad y solubilidad de los ingredientes activos (ver descripción, página 21, líneas 28 en adelante y página 22, líneas 1 a 15).

En este punto vale la pena mencionar lo que Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha establecido en relación con el alcance del requisito de nivel inventivo:

“Surge por consiguiente un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos, sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”² (Subrayado y negrilla fuera de texto).

Es decir, las invenciones deben ser analizadas como un todo, el hecho de que ciertos elementos constitutivos sean conocidos no afecta necesariamente el nivel inventivo. Claramente, el nivel inventivo de la presente invención reside en la combinación única y creativa de todos los elementos incluidos en la composición y se demuestra por los resultados inesperados que no son evidentes según el conocimiento brindado por el arte previo.

En efecto, la presente solicitud incluye los resultados obtenidos con la realización de ensayos experimentales (figuras 1 a 18) probando la estabilidad y la biodisponibilidad superiores de las composiciones reivindicadas, especialmente si se tiene en cuenta que debido a la naturaleza ácida y básica de los principios activos sería de esperarse que dichos ingredientes fueran incompatibles para ser formulados en una única forma de dosificación. La tabla 4 ³ de la presente solicitud (página 32) enseña cómo los resultados de estabilidad realizados en estudios acelerados de 3 meses a 45°C y 75%HR, para la combinación de la presente invención en comparación con la

² Proceso 105-IP-2000.

³ Debido a faltas involuntarias de transcripción y mecanografía, la tabla 4 (página 32) presentada originalmente con la presente solicitud contenía errores que han sido corregidos. En consecuencia, me permito presentar junto con el presente escrito una nueva página 32 que reemplaza la página correspondiente original, en donde figura la concentración correcta de 5mg/10mg de la combinación de amlodipino/atorvastatina y donde además el resultado de los productos de degradación de las tabletas de Lipitor® a 80mg ha sido corregido a su valor correcto de 0.2.

presentación comercial de tabletas de atorvastatina (Lipitor®), demuestran que en todos los casos la degradación total de los principios activos de la combinación atorvastatina/amlodipino es comparable o menor que en las tabletas de atorvastatina. En conclusión, las composiciones de esta invención son estables a pesar de las interacciones de incompatibilidad que se esperarían entre el amlodipino y la atorvastatina.

Por último, deseo destacar hechos adicionales que refuerzan la altura inventiva de la presente invención frente a las revelaciones hechas por el arte previo citado por el opositor. Por ejemplo, ninguna de las referencias siquiera sugiere: (i) el uso de carbonato de calcio, fosfato dicálcico o tricálcico como agentes reguladores de la biodisponibilidad y aumentadores de la estabilidad; (ii) la proporciones adecuadas entre dichos agentes reguladores de la biodisponibilidad y aumentadores de la estabilidad y la atorvastatina; (iii) que las combinaciones reivindicadas deben tener aproximadamente entre 0.5% a 7% de besilato de amlodipino y aproximadamente entre 10% a 20% de atorvastatina cálcica; (iv) las combinaciones de dosis correctas de amlodipino/atorvastatina; y (v), la aplicación de la atorvastatina como un granulado húmedo y el amlodipino como un polvo seco.

4. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso a la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,



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

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado
Nueva página 32.
Recibo de Pago.

9460
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Fol: 09-113785-00008-0000 Fol: 2006-05-10 09:59:31
Dep. 2020 INICREACIONES
Tte 11 PATENTEYI Bno 379 FABRICACIONALH
Art 448 RESPUESTAS Folio: 18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 34,081
FECHA : MAYO 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832374	08/05/2006	423,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10
461

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende dos componentes:

5 (a) un componente que comprende una granulación de atorvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo que incluye un agente alcalinizante que forma un pH mayor 5; y

10 (b) un segundo componente que comprende amlodipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo que excluye un agente alcalinizante que forma un pH mayor que 5, en donde los dos componentes se combinan para formar una composición final para una forma de dosificación sólida.

15 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el componente (a) es una granulación húmeda; el componente (b) es un componente de polvo seco; y el agente alcalinizante en el componente (a) es un regulador de la biodisponibilidad y mejorador de la estabilidad.

20 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente alcalinizante en el componente (a) se selecciona entre el grupo que consiste en: carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y fosfato de tricalcio.

25 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la relación atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a carbonato de calcio en el componente (a) es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4 p/p.

30 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0,25% a aproximadamente 10% de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y aproximadamente 2,5% a aproximadamente 20% de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de

462

la misma y aproximadamente 0,5 a aproximadamente 160 mg de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende besilato de amlodipina y atorvastatina de calcio.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una combinación fija seleccionada entre el grupo que consiste:

- 10 atorvastatina de calcio, 5 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 2,5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 10 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 2,5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 20 mg de componente activo y 15 besilato de amlodipina, 2,5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 40 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 2,5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 80 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 2,5 mg de componente activo;
- 20 atorvastatina de calcio, 5 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 10 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 20 mg de componente activo y 25 besilato de amlodipina, 5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 40 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 5 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 80 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 5 mg de componente activo;
- 30 atorvastatina de calcio, 5 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 10 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 10 mg de componente activo y besilato de amlodipina, 10 mg de componente activo;
- atorvastatina de calcio, 20 mg de componente activo y 35 besilato de amlodipina, 10 mg de componente activo;

42
463

-46-

atorvastatina de calcio, 40 mg de componente activo y
besilato de amlodipina, 10 mg de componente activo;

y atorvastatina de calcio, 80 mg de componente activo
y besilato de amlodipina, 10 mg de componente activo.

5 9. Un método para preparar una composición farmacéuti-
ca, que comprende:

[A] Una granulación de atorvastatina que comprende:

Etapa (1) - disolver un agente tensioactivo en agua y
añadir un hidratante y un aglutinante;

10 Etapa (2) - mezclar atorvastatina de calcio, un agente
alcalinizante que forma un pH mayor que 5, un material de
carga/diluyente, un material de carga/diluyente/agente dis-
gregante y un agente disgregante en un aparato de granula-
ción:

15 Etapa (3) - granular la mezcla en polvo de la Etapa
(2) con la solución de la Etapa (1) en un aparato de granu-
lación; y

Etapa (4) - secar la granulación en un aparato seca-
dor;

20 [B] Una formulación final que comprende:

Etapa (1) - añadir besilato de amlodipina, un material
de carga/diluyente, un agente disgregante y un mejorador de
flujo a la granulación de atorvastatina;

25 Etapa (2) - hacer pasar la mezcla en polvo a través de
un triturador; y

Etapa (3) - combinar la mezcla en polvo triturada y un
agente lubricante en un mezclador para proporcionar una
composición farmacéutica uniformemente combinada para una
forma de dosificación sólida.

30 10. Una composición farmacéutica, que comprende amlo-
dipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y atorvas-
tatina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehí-
culo que contiene no más de 2% de impurezas y/o degradantes
totales de atorvastatina y no más de 2% de impurezas y/o
35 degradantes totales de amlodipina después de almacenar a

43
464

-47-

25°C/60% de humedad relativa durante 24 meses.

11. Una composición farmacéutica, que comprende amlo-
dipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y atorvas-
tatina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehí-
5 culo, que contiene no más de 0,5% de un compuesto seleccio-
nado entre el grupo que consiste en:

Ácido 5-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro- β , δ -dihidroxi-3-
(1-metiletíl)-2-oxo-4-fenil-3-[(fenilamino)-carbonil]-1H-
pirrolo-1-heptanoico;

- 10 (2R-trans)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletíl)-N,4-
difenil-1-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-
il)etil]-1H-pirrolo-3-carboxamida; y

3-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-(2-metil-1-oxopropil)-
N,3-difenil-2-oxiranocarboxamida;

- 15 después de almacenar a 25°C/60% de humedad relativa durante
24 meses.

12. Una composición farmacéutica, que comprende amlo-
dipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y atorvas-
tatina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehí-
20 culo, que contiene no más de 1,0% de un compuesto seleccio-
nado entre el grupo que consiste en:

Éster 3-etílico y éster 5-metílico de ácido 2-(2-
amino-etoximetil)-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridino-3,5-
dicarboxílico; y

- 25 Éster 5-etílico y éster 7-metílico de ácido 6-(2-
clorofenil)-8-metil-3,4,6,7-tetrahidro-2H-1,4-benzoxazino-
5,7-dicarboxílico,

después de almacenar a 25°C/60% de humedad relativa durante
24 horas.

- 30 13. La composición farmacéutica según la reivindica-
ción 1, que contiene no más de 2,0% de impurezas y/o degra-
dantes totales de atorvastatina y no más de 2,0% de impure-
zas y/o degradantes totales de amlodipina después de alma-
cenar a 25°C/60% de humedad relativa durante 24 horas.

465

14. Un estuche de ensayo para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de amlodipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de atorvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo en una forma de dosificación unitaria, y un recipiente para contener dicha forma de dosificación que contiene no más de 2% de impurezas y/o degradantes totales de atorvastatina y no más de 2% de impurezas y/o degradantes totales de amlodipina después de almacenar a 25°C/60% de humedad relativa durante 24 meses.

Tabla 4. Resultados comparativos de la estabilidad de comprimidos de terapia dual de amlodipina/atorvastatina y comprimidos de Lipitor®

Degradación de comprimidos almacenados a 40°C/75% de HR durante 3 meses									
Productos	Comprimidos de terapia dual de amlodipina/atorvastatina						Comprimidos de Lipitor®		
Dosis	5 mg/10 mg		10 mg/40 mg		10 mg/80 mg		10 mg	40 mg	80 mg
Envase	Botella	Ampolla	Botella	Ampolla	Botella	Ampolla	Botella	Botella	Botella
Atorvastatina									
Productos totales de degradación (%)	0,39	0,41	0,23	0,24	0,24	0,33	0,43-0,54	0,51-0,63	0,20
Amlodipina									
Productos totales de degradación (%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N/A	N/A	N/A

N/A = No Aplicable
ND = No detectado

JS