

(115)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No. 03-113785

54 TÍTULO Composición Farmacéutica de molipato y
aluvastateno

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71 SOLICITANTE Wainer - Lambert company LLC

DOMICILIO 201 Toluca Road, United Plaza New Jersey 07030,
Estados Unidos de America

74 APODERADO Carlos Alaric

22 BOGOTÁ, D. C., 21 Septiembre de 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 113786 00

RECEPCIONADO Y CANCELADO
Recepcionado en: 03/11/2003 14:00:00
Fecha: 03/11/2003 14:00:00
Procedimiento: 03/11/2003 14:00:00
Dependencia: 03/11/2003 14:00:00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

1

☒ X

Patente de Invencion

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capitulo I

☒ X

Capitulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

Direccion 201 Tabor Road, Morris Plains New Jersey 07950,
Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio

Lugar de Constitución ESTADOUNIDENSE

Teléfono

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

CC

☐

NT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Numero

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Direccion World Trade Center Torre C Calle 100 No 8A-55 Piso 10

Teléfono 6386200

Fax 6386201

E-Mail filipe@olartecaribbea.com

IDENTIFICACION

CC

☒ X

NT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Numero 79 782 747 Bn TP 74 293

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre LAMAN ALANI SADATH U I A KHAN THOMAS MICHAEL MACNEIL
NOUMAN ABDUL-HUSSAIN MUHAMMAD

Direccion 2800 Plymouth Road Ann Arbor, Michigan 48105 Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No PCT/IB02/02988

Fecha Julio 29 2002

Publicacion Internacional No WO 03/011283

Fecha Febrero 13 2003

6 Título (84)

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE AMLODIPINA Y ATORVASTATINA

7 Clasificación Internacional (81)

A61K 31/40

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

Julio 31 2001

(31) Numero de Solicitud

60/309,133

9

Comprobante de pago No 88613, 88658, 84626

Fecha 22-09-03, 20-11-03

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

10

ANEXOS

- ☒ 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
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 de Bta T.P. 74295

3.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00012705 00000000 Folia: 147
Fecha (OMB): 2003-12-31 12:24:09
Trámite : 011 PCY-PROED 279 FASE NÚM 3 411 M&M&M&C
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 84,528
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2003

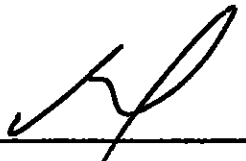
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19898164	20/11/2003	99,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
100 50005-01-99 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20 FOTOCOPIAS (CADA HOJA)	10,000.00
	TOTAL :	\$ 10,000.00

SOM: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,613
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

4
SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 02112705 00000000
Fecha (ORD) : 2003-12-31 13:24:09
Tramite : 011 PCI-PATENT 579 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES
Folios: 147

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6127195	22/08/2003	12,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL :	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

9

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02113785 00000000

Folios: 147

Fecha (VND): 2003-12-31 13:24:09

Tramite : 011 PCT-PMIEM 379 FASE NDCI 411 PMISMIAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 59,655
FECHA : AGOSTO 22 DE 2003

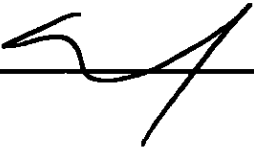
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6127195	22/08/2003	12,950,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
	TOTAL :	\$ 60,000.00

SOM: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

b

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De: OFICINA INTERNACIONAL

**Para: LUMB, J., Trevor
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
United Kingdom**

**NOTIFICACION DE UN REGISTRO DE CAMBIO
(Regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)
NOTIFICACION IMPORTANTE**

Fecha de envío: 9 de abril de 2003 (09.04.03)

Referencia de Solicitante o Agente: 18272/700053

Solicitud Internacional: PCT/IB02/02988

Fecha de presentación internacional: 29 de julio de 2002 (29.07.02)

- 1. Las siguientes indicaciones aparecieron en archivo con respecto a:**
- ☒ **el solicitante**
 - ☐ **el inventor**
 - ☐ **el agente**
 - ☐ **representante común**

Nombre y Dirección:
WARNER-LAMBERT COMPANY
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Nacionalidad: US

Residencia: US

- 2. Por medio de la presente, la Oficina Internacional notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado con respecto a:**

- ☐ **la persona**
- ☒ **el nombre**
- ☐ **la dirección**
- ☐ **la nacionalidad**
- ☐ **la residencia**

Nombre y Dirección:
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Nacionalidad: US

Residencia: US

X

3. Observaciones adicionales, si dan lugar:

4. Una copia de esta notificación ha sido enviado a:

☒ la Oficina receptora

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional

☒ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional

☐ las Oficinas designadas involucradas

☒ las Oficinas elegidas

☐ otros:

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes

1211 Ginebra 20, Suiza

Fax No. : (41-22) 740.14.35

Funcionario:

Silvie STENDER

Teléfono: (41-22) 338-9926

PATENT COOPERATION TREATY

6

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LUMB, J., Trevor
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London, W1G 8ER
United Kingdom



Date of mailing (day/month/year) 09 April 2003 (09.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 18272/700053	
International application No. PCT/IB02/02988	International filing date (day/month/year) 29 July 2002 (29.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	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 designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Silvie STENDER
Facsimile No. (41-22) 740.14.95	Telephone No. (41-22) 338 9826

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

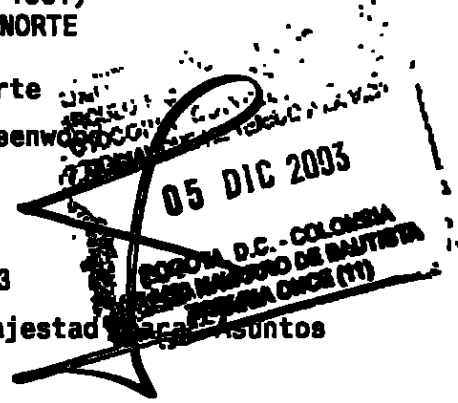
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
- CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1993
Marlén Neira C.

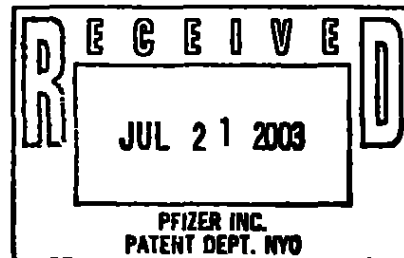


OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

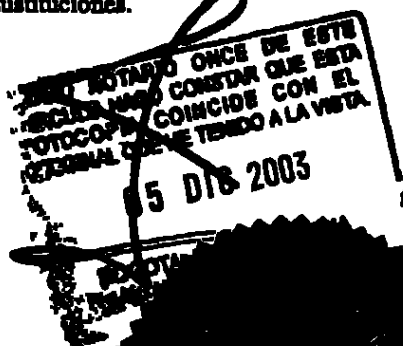
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

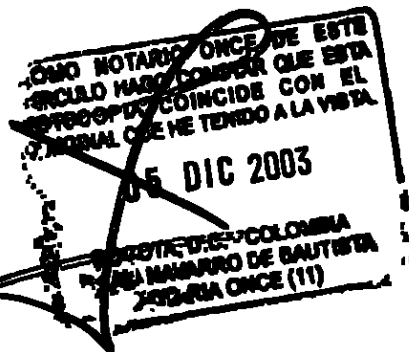
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/L Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

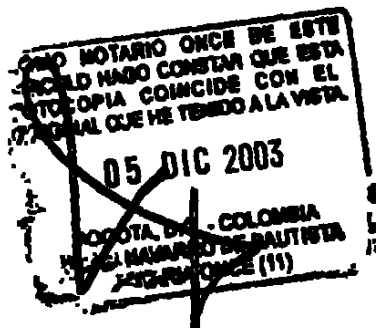
8. Number/num No **G210433**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, 1201 Genève, Suisse
P.O. Box 6809, 1211 Genève, Suisse
P.O. Box 18, 2500 Eindhoven, Pays-Bas
P.O. Box 17, 4800 AA Tilburg, Pays-Bas
P.O. Box 17, 4800 AA Tilburg, Pays-Bas

(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011283 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/40,
31/44, A61P 9/00, 9/08, 9/10, 9/12, 9/14 // (A61K 31/40,
31:44)

Noorman, Abdul-Hussain [US/US]; Pfizer Global Re-
search and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/02988

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London, W1G
8HR (GB).

(22) International Filing Date: 29 July 2002 (29.07.2002)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/309,133 31 July 2001 (31.07.2001) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ALANI, Laman
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann
Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI
48105 (US). KHAN, Sadath, Ulla [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). MACNEIL,
Thomas, Michael [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). MUHAMMAD,

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF AMLODIPINE AND ATORVASTATIN

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising two components: (a) one component comprising a granulation of ator-
vastatin or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier including an alkalizing agent that forms a pH greater than 5; and
(b) a second component comprising amlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier excluding an alkalizing
agent that forms a pH greater than 5, wherein the two components are combined to form a final composition for a solid dosage form
is described as well as methods to prepare the compositions, kits for containing such compositions, and a method of treating angina
pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia, and symptoms of cardiac risk
using a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition.

WO 03/011283 A1

-1-

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF AMLODIPINE
AND ATORVASTATIN

FIELD OF THE INVENTION

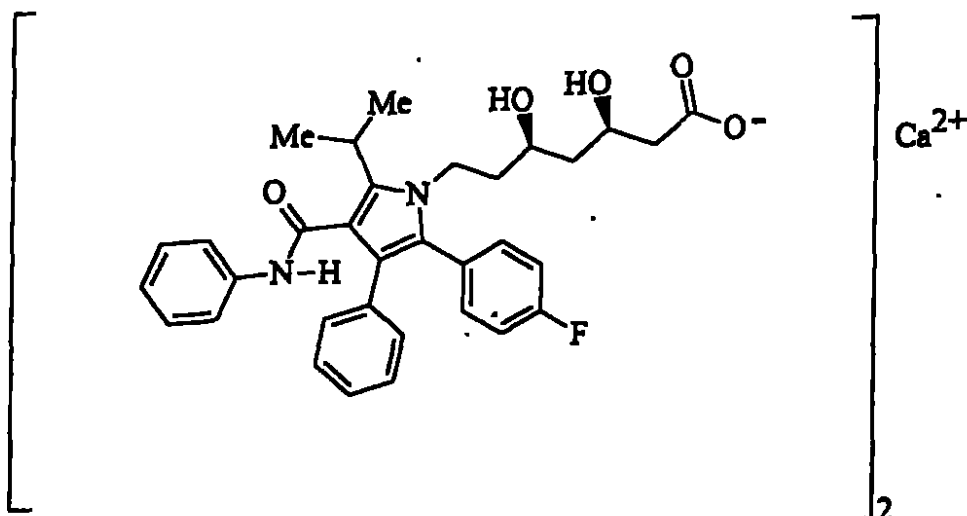
5 This invention relates to pharmaceutical compositions comprising
amlodipine and pharmaceutically acceptable salts thereof, and atorvastatin and
pharmaceutically acceptable salts thereof, and a process for the preparation of the
same, kits containing such compositions, as well as methods of using such
compositions to treat subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis,
combined hypertension and hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia and to
10 treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including human subjects.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The conversion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) to
mevalonate is an early and rate-limiting step in the cholesterol biosynthetic
pathway. This step is catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Statins inhibit
15 HMG-CoA reductase from catalyzing this conversion. As such, statins are
collectively potent lipid lowering agents.

Atorvastatin calcium, disclosed in United States Patent No. 5,273,995 which
is incorporated herein by reference, is currently sold as Lipitor® having the
chemical name [R-(R*.R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-
20 3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid calcium salt (2:1)
trihydrate and the formula

-2-



Atorvastatin and pharmaceutically acceptable salts thereof are selective, competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. As such, atorvastatin calcium is a potent lipid lowering compound and is thus useful as a hypolipidemic and/or hypcholesterolemic agent.

United States Patent Number 4,681,893, which is incorporated herein by reference, discloses certain *trans*-6-[2-(3- or 4-carboxamido-substituted-pyrrol-1-yl)alkyl]-4-hydroxy-pyran-2-ones including *trans* ($\pm$)-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N, 4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide.

United States Patent Number 5,273,995, which is herein incorporated by reference, discloses the enantiomer having the R form of the ring-opened acid of *trans*-5-(4-fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N, 4-diphenyl-1-[(2-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide, ie, [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)- β , δ -dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)-carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid which is atorvastatin.

United States Patent Numbers 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,280,126; 5,397,792; 5,342,952; 5,298,627; 5,446,054; 5,470,981; 5,489,690; 5,489,691; 5,510,488; 5,998,633; and 6,087,511, which are herein incorporated by reference, disclose various processes and key intermediates for preparing atorvastatin.

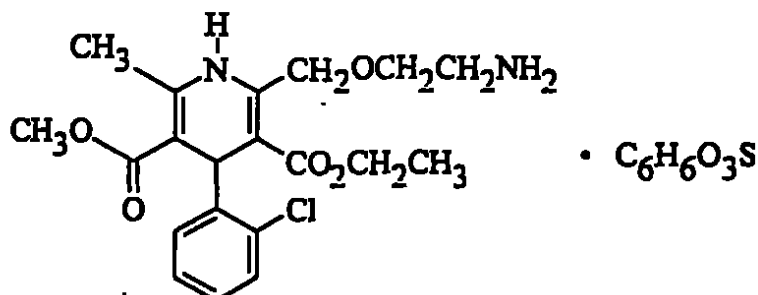
15

-3-

Crystalline forms of atorvastatin calcium are disclosed in United States Patent Numbers 5,969,156 and 6,121,461 which are herein incorporated by reference.

5 Stable oral formulations of atorvastatin calcium are disclosed in United States Patent Numbers 5,686,104 and 6,126,971.

Amlodipine and related dihydropyridine compounds are disclosed in United States Patent Number 4,572,909, which is incorporated herein by reference, as potent anti-ischemic and antihypertensive agents. United States Patent Number 4,879,303, which is incorporated herein by reference, discloses
10 amlodipine benzenesulfonate salt (also termed amlodipine besylate). Amlodipine and amlodipine besylate are potent and long-lasting calcium channel blockers. As such, amlodipine, amlodipine besylate and other pharmaceutically acceptable acid addition salts of amlodipine have utility as antihypertensive agents and as anti-ischemic agents. Amlodipine and its pharmaceutically acceptable acid addition
15 salts are also disclosed in United States Patent Number 5,155,120 as having utility in the treatment of congestive heart failure. Amlodipine besylate is currently sold as Norvasc®. Amlodipine has the formula



Atherosclerosis is a condition characterized by irregularly distributed lipid
20 deposits in the intima of arteries, including coronary, carotid and peripheral arteries. Atherosclerotic coronary heart disease (hereinafter termed "CHD") accounts for 53% of all deaths attributable to a cardiovascular event. CHD accounts for nearly one-half (about \$50-\$60 billion) of the total United States cardiovascular healthcare expenditures and about 6% of the overall national
25 medical bill each year. Despite attempts to modify secondary risk factors such as, *inter alia*, smoking, obesity and lack of exercise, and treatment of dyslipidemia

with dietary modification and drug therapy, CHD remains the most common cause of death in the United States.

High levels of blood cholesterol and blood lipids are conditions involved in the onset of atherosclerosis. It is well-known that inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) are effective in lowering the level of blood plasma cholesterol, especially low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), in man (Brown and Goldstein, *New England Journal of Medicine*, 1981;305(9):515-517). It has now been established that lowering LDL-C levels affords protection from coronary heart disease (see e.g., The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet*, 1994;344:1383-1389; and Shepherd J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *New England Journal of Medicine*, 1995;333:1301-1307).

Angina pectoris is a severe constricting pain in the chest, often radiating from the precordium to the left shoulder and down the left arm. Often angina pectoris is due to ischemia of the heart and is usually caused by coronary disease.

Currently, the treatment of symptomatic angina pectoris varies significantly from country to country. In the United States, patients who present with symptomatic, stable angina pectoris are frequently treated with surgical procedures or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA). Patients who undergo PTCA or other surgical procedures designed to treat angina pectoris frequently experience complications such as restenosis. This restenosis may be manifested either as a short-term proliferative response to angioplasty-induced trauma or as long-term progression of the atherosclerotic process in both graft vessels and angioplastied segments.

The symptomatic management of angina pectoris involves the use of a number of drugs, frequently as a combination of two or more of the following classes: beta blockers, nitrates and calcium channel blockers. Most, if not all, of these patients require therapy with a lipid lowering agent as well. The National Cholesterol Education Program (NCEP) recognizes patients with existing coronary artery disease as a special class requiring aggressive management of raised LDL-C.

12

-5-

Amlodipine helps to prevent myocardial ischemia in patients with exertional angina pectoris by reducing Total Peripheral Resistance, or afterload, which reduces the rate pressure product and thus myocardial oxygen demand at any particular level of exercise. In patients with vasospastic angina pectoris, amlodipine has been demonstrated to block constriction and thus restore myocardial oxygen supply. Further, amlodipine has been shown to increase myocardial oxygen supply by dilating the coronary arteries.

Hypertension frequently coexists with hyperlipidemia and both are considered to be major risk factors for developing cardiac disease ultimately resulting in adverse cardiac events. This clustering of risk factors is potentially due to a common mechanism. Further, patient compliance with the management of hypertension is generally better than patient compliance with hyperlipidemia. It would therefore be advantageous for patients to have a single therapy which treats both of these conditions.

Coronary heart disease is a multifactorial disease in which the incidence and severity are affected by the lipid profile, the presence of diabetes, and the sex of the subject. Incidence is also affected by smoking and left ventricular hypertrophy which is secondary to hypertension. To meaningfully reduce the risk of coronary heart disease, it is important to manage the entire risk spectrum. For example, hypertension intervention trials have failed to demonstrate full normalization in cardiovascular mortality due to coronary heart disease. Treatment with cholesterol synthesis inhibitors in patients with and without coronary artery disease reduces the risk of cardiovascular morbidity and mortality.

The Framingham Heart Study, an ongoing prospective study of adult men and women, has shown that certain risk factors can be used to predict the development of coronary heart disease (see Wilson et al., *Am. J. Cardiol.*, 1987;59(14):91G-94G). These factors include age, gender, total cholesterol level, high density lipoprotein (HDL) level, systolic blood pressure, cigarette smoking, glucose intolerance, and cardiac enlargement (left ventricular hypertrophy on electrocardiogram, echocardiogram or enlarged heart on chest x-ray). Calculators and computers can easily be programmed using a multivariate logistic function that allows calculation of the conditional probability of cardiovascular events. These determinations, based on experience with 5,209 men and women

A

-6-

participating in the Framingham study, estimate coronary artery disease risk over variable periods of follow-up. Modeled incidence rates range from less than 1% to greater than 80% over an arbitrarily selected 6-year interval. However, these rates are typically less than 10% and rarely exceed 45% in men and 25% in women.

5 Kramsch et al., *Journal of Human Hypertension*, 1995;(Suppl. 1):53-59, disclose the use of calcium channel blockers, including amlodipine, to treat atherosclerosis. That reference further suggests that atherosclerosis can be treated with a combination of amlodipine and a lipid lowering agent. Human trials have shown that calcium channel blockers have beneficial effects in the treatment of
10 early atherosclerotic lesions (see e.g., Lichtlen P.R. et al., Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine, *Lancet*, 1990;335:1109-1113; and Waters D. et al., A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis, *Circulation*, 1990;82:1940-1953). United States Patent Number 4,681,893
15 discloses that certain statins, including atorvastatin, are hypolipidemic agents and as such are useful in treating atherosclerosis. Jukema et al., *Circulation*, 1995;(Suppl. 1):1-197, disclose that there is evidence that calcium channel blockers act synergistically in combination with lipid lowering agents (e.g., HMG-CoA reductase inhibitors). specifically pravastatin. Orekhov et al., *Cardiovascular*
20 *Drugs and Therapy*, 1997;11:350, disclose the use of amlodipine in combination with lovastatin for the treatment of atherosclerosis.

International Published Patent Application WO 99/11259 discloses therapeutic combinations comprising amlodipine and atorvastatin. Thus, it is desirable to be able to administer these two pharmaceutical agents to a patient in
25 need of dual therapy. Furthermore, it is even more desirable to be able to administer both of these agents in a single dosage form.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a stable dosage form having good bioavailability. It is a further object of the present invention to provide a stable composition with low levels of impurities and/or
30 degradants that may occur during preparation and/or subsequent storage of the composition. We have surprisingly and unexpectedly found that amlodipine and atorvastatin can be formulated in a single dosage form that is stable, has bioavailability equivalent to administering each therapeutic agent in a separate

dosage form, and contains very low levels of impurities and/or degradants despite the known incompatibilities between amlodipine and atorvastatin.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the first aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising two components:

- (a) one component comprising a granulation of atorvastatin or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier including an alkalizing agent that forms a pH greater than 5; and
- (b) a second component comprising amlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier excluding an alkalizing agent that forms a pH greater than 5, wherein the two components are combined to form a final composition for a solid dosage form.

A second aspect of the present invention is a method for preparing a pharmaceutical composition comprising:

[A] An atorvastatin granulation comprising:

Step (1) - dissolving a surface active agent in water and adding and hydrating a binder;

Step (2) - mixing atorvastatin calcium, an alkalizing agent that forms a pH greater than 5, a filler/diluent, a filler/diluent/disintegrating agent, and a disintegrating agent in a granulating apparatus;

Step (3) - granulating the powder mix from Step (2) with the solution from Step (1) in the granulating apparatus; and

Step (4) - drying the granulation in a drying apparatus;

[B] A final formulation comprising:

Step (1) - adding amlodipine besylate, a filler/diluent, a disintegrating agent, and a glidant to the atorvastatin formulation;

Step (2) - passing the powder mixture through a mill; and

Step (3) - blending the milled powder mixture and a lubricating agent in a blender to afford a uniformly blended pharmaceutical composition for a solid dosage form.

70

-8-

A third aspect of the present invention is a pharmaceutical composition having low levels of degradation products and/or impurities.

A fourth aspect of the present invention is a method of using the pharmaceutical compositions to treat subjects suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia, and to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk, including human subjects.

A fifth aspect of the present invention is a therapeutic package or kit suitable for commercial sale, comprising a container and a pharmaceutical composition having low levels of degradation products and/or impurities.

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The invention is further described by the following nonlimiting examples which refer to the accompanying Figures 1 to 18, short particulars of which are given below.

Figure 1 Mean amlodipine plasma concentration-time profiles following coadministration of 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets (closed symbols) and 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets (open symbols). Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic plots, respectively.

Figure 2 Mean atorvastatin plasma concentration-time profiles following coadministration of 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets (closed symbols) and 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets (open symbols). Upper and lower panels are linear and semi-logarithmic plots, respectively.

Figure 3 Individual amlodipine C_{max} values following coadministration of 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets (Reference) and 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

Figure 4 Individual amlodipine AUC(0-∞) values following coadministration of 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets (Reference)

21

-9-

and 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

Figure 5 Individual atorvastatin C_{max} values following coadministration of 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets (Reference) and 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

Figure 6 Individual atorvastatin AUC(0-∞) values following coadministration of 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets (Reference) and 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

Figure 7 Mean amlodipine plasma concentration-time profiles following coadministration of 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets (closed symbols) and 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets (open symbols). Upper and lower panels are linear and semilogarithmic plots, respectively.

Figure 8 Mean atorvastatin plasma concentration-time profiles following coadministration of 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets (closed symbols) and 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets (open symbols). Upper and lower panels are linear and semilogarithmic plots, respectively.

Figure 9 Individual amlodipine C_{max} values following coadministration of 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

Figure 10 Individual amlodipine AUC(0-∞) values following coadministration of 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

Figure 11 Individual atorvastatin C_{max} values following coadministration of 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values are represented by circles and triangles, respectively.

22

-10-

Figure 12 Individual atorvastatin AUC(0-∞) values following coadministration of 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

5 Figure 13 Mean amlodipine plasma concentration-time profiles following coadministration of 10-mg amlodipine and 2 × 40-mg atorvastatin tablets (closed symbols) and 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets (open symbols). Upper and lower panels are linear and semilogarithmic plots, respectively.

10 Figure 14 Mean atorvastatin plasma concentration-time profiles following coadministration of 10-mg amlodipine and 2 × 40-mg atorvastatin tablets (closed symbols) and 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets (open symbols). Upper and lower panels are linear and semilogarithmic plots, respectively.

15 Figure 15 Individual amlodipine C_{max} values following coadministration of 10-mg amlodipine and 2 × 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

20 Figure 16 Individual amlodipine AUC(0-∞) values following coadministration of 10-mg amlodipine and 2 × 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

25 Figure 17 Individual atorvastatin C_{max} values following coadministration of 10-mg amlodipine and 2 × 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values are represented by circles and triangles, respectively.

30 Figure 18 Individual atorvastatin AUC(0-∞) values following coadministration of 10-mg amlodipine and 2 × 40-mg atorvastatin tablets (Reference) and 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets (Test). Individual subject and mean values represented by circles and triangles, respectively.

23

-11-

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The pharmaceutical compositions of the present invention comprise amlodipine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and atorvastatin or a pharmaceutically acceptable base addition salt thereof.

5 Amlodipine may readily be prepared as described in United States Patent Number 4,572,909 which is incorporated herein by reference. Amlodipine besylate, which is currently sold as Norvasc®, may be prepared as described in United States Patent Number 4,879,303 which is incorporated herein by reference. Amlodipine and amlodipine besylate are potent and long-lasting calcium channel
10 blockers.

Atorvastatin may readily be prepared as described in United States Patent Numbers 5,273,995 and 5,969,156 which are incorporated herein by reference. The hemicalcium salt of atorvastatin is currently sold as Lipitor®.

15 Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention include salts derived from nontoxic inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, hydrofluoric, phosphorous, and the like, as well as the salts derived from nontoxic organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanoic acids, hydroxy alkanoic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic, and
20 aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, trifluoroacetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate,
25 chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are salts of amino acids such as arginate and the like and gluconate, galacturonate (see, for example, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts." *J. of Pharma. Sci.*, 1977;66:1).

30 The acid addition salts of said basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base form may be regenerated by contacting

-12-

the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

5 Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metals or organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine,
10 N-methylglucamine, and procaine (see, for example, Berge et al., supra., 1977).

 The base addition salts of said acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in
15 the conventional manner. The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention.

 Additionally, the compounds of the present invention can exist in
20 unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

 Amlodipine is a racemic compound due to the symmetry at position 4 of the dihydropyridine ring. The R and S enantiomers may be prepared as described
25 by Arrowsmith et al., *J. Med. Chem.*, 1986;29:1696. The calcium channel blocking activity of amlodipine is substantially confined to the S(-) isomer and to the racemic mixture containing the R(+) and S(-) forms [see International Patent Application Number PCT/EP94/02697 (WO 95/05822)]. The R(+) isomer has little or no calcium channel blocking activity. However, the R(+) isomer is a
30 potent inhibitor of smooth muscle cell migration. Thus, the R(+) isomer is useful in the treatment or prevention of atherosclerosis [see International Patent Application Number PCT/EP95/00847 (WO 95/25722)]. Based on the above, a

29

-13-

skilled person could choose the R(+) isomer, the S(-) isomer, or the racemic mixture of the R(+) isomer and the S(-) isomer for use in the combination of this invention.

5 For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers are solids. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, and suppositories. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

10 For example, anionic surfactants include docusate sodium and sodium lauryl sulfate; binders include acacia, carbomer, carboxymethylcellulose sodium, dextrin, ethylcellulose, gelatin, guar gum, hydrogenated vegetable oil (type 1), hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium aluminum silicate, maltodextrin, methylcellulose, polymethacrylates, povidone, pregelatinized starch, sodium alginate, starch, and zein; cationic
15 surfactants include benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and cetrimide; diluents include calcium carbonate, calcium sulfate, dextrates, dextrin, dextrose, dibasic calcium phosphate dihydrate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil (type 1), kaloin, magnesium carbonate, magnesium
20 oxide, maltodextrin, mannitol, microcrystalline cellulose, polymethacrylates, potassium chloride, powdered cellulose, pregelatinized starch, sodium chloride, sorbitol, starch, talc, and tribasic calcium phosphate; disintegrants include carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, guar gum, magnesium
25 aluminum silicate, methylcellulose, microcrystalline cellulose, polacrillin potassium, powdered cellulose, pregelatinized starch, sodium alginate, sodium starch glycolate, and starch; flavoring agents include ethyl maltol, ethyl vanillin, maltol, menthol, and vanillin; glidants include colloidal silicon dioxide, magnesium trisilicate, powdered cellulose, starch, talc, and tribasic calcium
30 phosphate; granulating agents include acacia, dextrose, gelatin, povidone, starch, and tragacanth; lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated castor oil, hydrogenated vegetable oil (type 1), light mineral oil, lubritab, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene

26

-14-

glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, and zinc stearate; nonionic surfactants include glyceryl monooleate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyvinyl alcohol, and sorbitan esters; preservatives include alcohol, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, 5 benzyl alcohol, bronopol, butylparaben, cetrimide, chlorhexidine, chlorobutanol, chlorocresol, cresol, ethylparaben, glycerin, imidurea, methylparaben, phenol, phenoxyethanol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric acetate, phenylmercuric borate, phenylmercuric nitrate, potassium sorbate, propylene glycol, propylparaben, sodium benzoate, sodium propionate, and thimerosal; solubilizing 10 agents include benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl benzoate, cyclodextrins, glyceryl monostearate, lecithin, poloxamer, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oil derivatives, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, sorbitan esters and stearic acid; suspending agents include acacia, bentonite, carbomer, carboxymethylcellulose calcium, 15 carboxymethylcellulose sodium, colloidal silicon dioxide, dextrin, gelatin, guar gum, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, magnesium aluminum silicate, maltitol solution, methylcellulose, microcrystalline cellulose, povidone, powdered cellulose, propylene glycol alginate, sodium alginate, sodium starch glycolate, starch, 20 tragacanth, and xanthan gum.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

In solid dosage form, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in 25 the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from 5% to about 70% of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium 30 carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component, with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets,

powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

Specifically, the pharmaceutical compositions of the present invention are prepared using the following general procedure:

[A] An atorvastatin granulation is prepared as follows:

Step (1) - a surface active agent, such as, for example, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, and the like is dissolved in water and a binder, such as, for example, hydroxypropyl cellulose, povidone, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), Starch 1500, starch, and the like is added and hydrated;

Step (2) - atorvastatin calcium is mixed with an alkalizing agent that forms a pH greater than 5, such as, for example, calcium carbonate, di- and tri-calcium phosphate and the like, a filler/diluent, such as, for example, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, starch, Starch 1551, sorbitol, mannitol, and the like, a filler/diluent/disintegrating agent, such as, for example, Starch 1551, Starch 1550, and the like, and a disintegrating agent, such as, for example, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, polyplasdone, starch, carboxymethyl cellulose (CMC) and the like in a granulating apparatus, such as, for example, a fluid bed granulator/dryer, a high shear mixer/granulator, a twin shell mixer/granulator, a ribbon mixer granulator, and the like;

Step (3) - the powder mix from Step (2) is granulated with the solution from Step (1) in a granulating apparatus; and

Step (4) - the granulation is dried in a drying apparatus, such as, for example, a fluid bed granulator/dryer, an oven, a conveyor belt dryer, a microwave dryer, and the like;

[B] A final formulation is prepared as follows:

Step (1) - amlodipine besylate, a filler/diluent, such as, for example, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, starch,

28

-16-

Starch 1551, and the like, a disintegrating agent, such as, for example, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, polyplasdone, starch, CMC and the like, and a glidant, such as, for example, silicon dioxide, talc, sterotex, stearic acid, syloid, and the like are added to the atorvastatin granulation and milled by
5 passing through a mill, such as, for example, a Cornil mill, a Fritz mill, an Oscillator mill, a Pin mill, and the like;

Step (2) - the milled material is blended in a blender such as described above with a lubricating agent, such as, for example, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, talc, and the like; and

10 Step (3) - the blended granulation is compressed in a compressing apparatus into tablets.

Preferably, the granulator dryer used in preparing the pharmaceutical compositions is a Fluid Bed Granulator Dryer (FBGD).

Thus, the pharmaceutical compositions of the present invention contain in
15 addition to the active pharmaceutical agents an alkalizing agent, which is used as a "bioavailability regulator" to control the solubility and bioavailability of the formulation and as a "stability enhancer." The term "bioavailability regulator" means a substance used in the formulation that has an effect on the solubility of the active pharmaceutical agent(s) and thus can be used to regulate the
20 pharmacokinetic parameters of the agents. The term "stability enhancer" refers to the use of an alkalizing agent to stabilize atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present pharmaceutical compositions.

"Bioavailability regulators" may be used in a positive sense, that is, their presence may serve to enhance the blood level of the formulation or they may be
25 used in a negative sense where their presence serves to suppress the blood level of the formulation. Thus, it is possible, by using an appropriate amount of a suitable bioavailability regulator, to optimize the bioavailability of a particular formulation.

As indicated, the compositions of the present invention employ as the
30 bioavailability regulator an alkalizing agent, such as calcium carbonate, dicalcium carbonate, tricalcium carbonate, and the like.

In tablets prepared according to the invention, the alkalizing agent behaves in a positive sense and serves to enhance the bioavailability of the atorvastatin

29

-17-

component. Preferably, calcium carbonate is used in a ratio of about 1:1 to 1:4 weight/weight (w/w) of atorvastatin calcium to calcium carbonate. Most preferred is a ratio of 1:3 w/w of atorvastatin calcium to calcium carbonate.

5 Additionally, other preferred carriers include microcrystalline cellulose, Starch 1551, Starch 1500, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, silicon dioxide, and magnesium stearate used in the pharmaceutical compositions of the present invention.

10 The pharmaceutical compositions of the present invention comprise about 0.25% to about 10% amlodipine or a pharmaceutical acceptable salt thereof and about 2.5% to about 20% atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; preferably about 0.5% to about 7% amlodipine besylate and about 10% to about 20% atorvastatin calcium.

In accordance with the present invention, the following are preferred fixed dual therapy dosage combinations used in the pharmaceutical compositions.

Atorvastatin calcium (mg), as active	Amlodipine besylate (mg), as active
5	2.5
10	2.5
20	2.5
40	2.5
80	2.5
5	5
10	5
20	5
40	5
80	5
5	10
10	10
20	10
40	10
80	10

20

-18-

The present invention relates to the treatment of diseases and conditions in a subject, such as, angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension and hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia, and to treat subjects presenting with symptoms of cardiac risk with a combination of active ingredients as described above that may be administered in a solid dosage form having low levels of degradation products and/or impurities contained in a therapeutic package or kit. The kit includes the solid dosage form and a container. Typically, the kit includes directions for the administration of the dosage form. The container can be in any conventional shape or form as known in the art, for example, a paper box, a glass or plastic bottle, or a blister pack with individual dosage for pressing out of the back according to a therapeutic schedule.

The pharmaceutical compositions and methods of the present invention are all adapted to therapeutic use as agents in the treatment of angina pectoris, atherosclerosis, and a condition characterized by the presence of both hypertension and hyperlipidemia in mammals, particularly humans. Further, since these diseases and conditions are closely related to the development of cardiac disease and adverse cardiac conditions, these combinations and methods, by virtue of their action as antianginals, antiatherosclerotics, antihypertensives and antihyperlipidemics, are useful in the management of cardiac risk.

Where used herein, the term "cardiac risk" means the likelihood that a subject will suffer a future adverse cardiac event such as, e.g., myocardial infarction, cardiac arrest, cardiac failure, cardiac ischemia. Cardiac risk is calculated using the Framingham Risk Equation as set forth above. The term "cardiac risk management" means that the risk of future adverse cardiac events is substantially reduced.

The utility of the compounds of the present invention as medicinal agents in the treatment of atherosclerosis in mammals (e.g., humans) is demonstrated by the activity of the compounds of the invention in conventional assays and clinical protocols described in International Published Patent Application Number WO 99/11259, which is incorporated herein by reference.

The following dosage amounts and other dosage amounts set forth elsewhere in the specification and in the appendant claims are for an average human subject having a weight of about 65 kg to about 70 kg. The skilled

31

-19-

practitioner will readily be able to determine the dosage amount required for a subject whose weight falls outside the 65 kg to 70 kg range, based upon the medical history of the subject and the presence of diseases, e.g., diabetes, in the subject. All doses set forth herein, and in the appendant claims, are daily doses.

5 In general, in accordance with this invention, amlodipine besylate is generally administered in a dosage of about 0.5 mg to about 20 mg of the active. Preferably, amlodipine besylate is administered in a dosage of about 5 mg to about 10 mg of the active. It will be recognized by a skilled person that the free base form or other salt forms of amlodipine besylate may be used in this invention.

10 Calculation of the dosage amount for these other forms of or the free base form or other salt forms of amlodipine besylate is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved.

In general, in accordance with this invention, atorvastatin is administered in a dosage of about 0.5 mg to about 160 mg of the active. Preferably, atorvastatin is administered in a dosage of about 10 mg to about 80 mg of the active. It will be recognized by a skilled person that the free acid form or other salt forms of atorvastatin calcium may be used in this invention. Calculation of the dosage amount for these other forms of or the free acid form or other salt forms of atorvastatin calcium is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved.

15
20

BIOEQUIVALENCE STUDIES

Single-dose bioequivalence studies were carried out comparing amlodipine besylate/atorvastatin calcium dual therapy tablets to coadministered amlodipine besylate and atorvastatin calcium tablets.

25 Specifically, comparisons were carried out between the following dosage regimens:

- (1) 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablet versus 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets
 - (2) 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablet versus 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets
 - (3) 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablet versus 10-mg amlodipine and two 40-mg atorvastatin tablets
- 30

32

-20-

In all cases, the dual therapy tablets were bioequivalent to coadministration of separate amlodipine and atorvastatin tablets. The details of the studies are described in Examples 2-4 and Tables 1-3.

STABILITY STUDIES

5 Total impurities and/or degradants from atorvastatin after storage of the pharmaceutical composition at 25°C/60% relative humidity (RH) for 24 months should not be more than 2.0%. Additionally, the following specific impurities and/or degradants should not be more than 0.5%:

10 5-(4-Fluorophenyl)-2,3-dihydro- β , δ -dihydroxy-3-(1-methylethyl)-2-oxo-4-phenyl-3-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid;
 (2R-trans)-5-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide;
 and

15 3-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-2-(2-methyl-1-oxopropyl)-N,3-diphenyl-2-oxiranecarboxamide.

 Total impurities and/or degradants from amlodipine after storage of the pharmaceutical composition at 25°C/60% RH for 24 months should not be more than 2.0%. Additionally, the following specific impurities and/or degradants should not be more than 1.0%:

20 2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-pyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; and

 6-(2-Chloro-phenyl)-8-methyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-1,4-benzoxazine-5,7-dicarboxylic acid 5-ethyl ester 7-methyl ester.

25 The stability of atorvastatin/amlodipine dual therapy tablets stored at 40°C/75% RH were evaluated. Specifically, the following combinations were evaluated:

- (1) . 5 mg amlodipine/10 mg atorvastatin
- (2) 10 mg amlodipine/40 mg atorvastatin
- (3) 10 mg amlodipine/80 mg atorvastatin

30 Table 4 shows the results of analysis for degradation products of the dual therapy tablets compared to commercial Lipitor® tablets (atorvastatin calcium) after 3-month stability at 40°C/75% RH. In all cases, the total degradation

33

-21-

products of the dual therapy tablets were comparable to or better than those for the Lipitor® tablets.

5 This accelerated study at 40°C/75% RH for 3 months is a standard procedure for predicting shelf life stability of pharmaceuticals at 25°C/60% RH for 24 months.

The above results show that the pharmaceutical compositions of the present invention are not only stable but also have bioavailability equivalent to administering each of the therapeutic agents in a separate dosage form.

10 The following nonlimiting examples illustrate the inventors' preferred methods for preparing and using the pharmaceutical compositions of the present invention.

34

Table 1. Summary of Pharmacokinetic Parameter Values Following
Coadministration of 5-mg Amlodipine and 10-mg Atorvastatin
Tablets (Reference) and 5-mg Amlodipine/10-mg Atorvastatin Dual
Therapy Tablets (Test)

Parameter	Least-Squares Mean Values		Ratio	90% Confidence Interval
	Coadministration	Dual		
	Separate Tablets (Reference)	Therapy Tablets (Test)		
Amlodipine, Standard Analysis				
C _{max} , ng/mL	2.79	2.77	99.1	95.7 to 103
t _{max} , hr	7.41	8.06	109	Not Applicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	136	134	98.1	94.9 to 101
AUC(0-∞), ng·hr/mL	152	149	98.2	94.8 to 102
t _{1/2} , hr	51.6	49.5	96.1	88.8 to 103
Amlodipine, Normalized for Content				
nC _{max} , ng/mL	2.79	2.94	105	102 to 109
nAUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	136	142	104	101 to 108
nAUC(0-∞), ng·hr/mL	152	159	104	101 to 108
Atorvastatin				
C _{max} , ng/mL	2.52	2.30	91.0	82.0 to 101
t _{max} , hr	0.624	1.12	180	Not Applicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	12.8	12.3	95.8	88.6 to 104
AUC(0-∞), ng·hr/mL	18.4	18.4	100	90.2 to 111
t _{1/2} , hr	9.12	10.2	112	82.0 to 142
AUC(0-∞)	= Area under plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinity.			
t _{1/2}	= Terminal half-life.			
nC _{max} and nAUC	= Values normalized for amlodipine content.			
Ratio	= Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).			
90% Confidence Interval	= 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.			

35

Table 2. Summary of Pharmacokinetic Parameter Values Following
Coadministration of 10-mg Amlodipine and 40-mg Atorvastatin Tablets
(Reference) and 10-mg Amlodipine/40-mg Atorvastatin Dual Therapy
Tablets (Test)

Parameter	Least-Squares Mean Values		Ratio	90% Confidence Interval
	Coadministration	Dual		
	Separate Tablets (Reference)	Therapy Tablets (Test)		
Amlodipine				
C _{max} , ng/mL	5.77	6.26	109	105 to 113
t _{max} , hr	7.28	7.33	101	Not Applicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	287	298	104	101 to 107
AUC(0-∞), ng·hr/mL	320	331	103	100 to 107
t _{1/2} , hr	51.7	51.6	99.7	94.6 to 105
Atorvastatin				
C _{max} , ng/mL	15.0	14.2	95.0	82.1 to 110
t _{max} , hr	0.641	1.09	170	Not Applicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	71.5	79.1	111	104 to 117
AUC(0-∞), ng·hr/mL	80.4	88.2	110	103 to 116
t _{1/2} , hr	12.3	15.3	124	98.2 to 149

C_{max} = Maximum plasma concentration.
t_{max} = Time for C_{max}.
AUC(0-t_{lqc}) = Area under plasma concentration-time profile from time zero to time for the last quantifiable concentration.
AUC(0-∞) = Area under plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinity.
t_{1/2} = Terminal half-life.
Ratio = Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).
90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.

36

Table 3. Summary of Pharmacokinetic Parameter Values Following Coadministration of 10-mg Amlodipine and 2 × 40-mg Atorvastatin Tablets (Reference) and 10-mg Amlodipine/80-mg Atorvastatin Dual Therapy Tablets (Test)

Parameter	Least-Squares Mean Values		Ratio	90% Confidence Interval
	Coadministration	Dual		
	Separate Tablets (Reference)	Therapy Tablets (Test)		
Amlodipine				
C _{max} , ng/mL	5.08	5.00	98.6	95.4 to 102
t _{max} , hr	7.39	7.44	101	Not Applicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	270	262	97.0	94.2 to 99.9
AUC(0-∞), ng·hr/mL	303	298	98.4	95.4 to 101
t _{1/2} , hr	52.6	55.7	106	99.9 to 112
Atorvastatin				
C _{max} , ng/mL	33.7	33.7	100	87.8 to 114
t _{max} , hr	1.09	1.58	144	Not Applicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·hr/mL	168	170	101	95.1 to 108
AUC(0-∞), ng·hr/mL	177	181	95	94.8 to 109
t _{1/2} , hr	12.7	15.51	122	101 to 143

C_{max} = Maximum plasma concentration.
t_{max} = Time for C_{max}.
AUC(0-t_{lqc}) = Area under plasma concentration-time profile from time zero to time for the last quantifiable concentration.
AUC(0-∞) = Area under plasma concentration-time profile from time zero extrapolated to infinity.
t_{1/2} = Terminal half-life.
Ratio = Ratio of treatment mean values, expressed as a percentage (100% × test/reference).
90% Confidence Interval = 90% confidence interval estimate for the ratio (test/reference) of treatment mean values, expressed as a percentage of the reference mean.

Table 4. Comparative Stability Results of Amlodipine/Atorvastatin Dual Therapy Tablets and Lipitor® Tablets

Degradation of Tablets Stored at 40°C/75% RH for 3 Months									
Product	Amlodipine/Atorvastatin Dual Therapy Tablets						Lipitor® Tablets		
Dose	5 mg/10 mg		10 mg/40 mg		10 mg/80 mg		10 mg	40 mg	80 mg
Package	Bottle	Blister	Bottle	Blister	Bottle	Blister	Bottle	Bottle	Bottle
<i>Atorvastatin</i>									
Total Degradation Products (%)	0.39	0.41	0.23	0.24	0.24	0.33	0.43-0.54	0.51-0.63	0.20
<i>Amlodipine</i>									
Total Degradation Products (%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N/A	N/A	N/A

N/A = Not Applicable.

ND = None Detected.



36

EXAMPLE 1

**GENERAL PROCESS FOR PREPARING ATORVASTATIN CALCIUM/
AMLODIPINE BESYLATE DUAL THERAPY TABLETS****[A] Atorvastatin Granulation**

5 Step 1. - Dissolve polysorbate 80 in purified water at 50°C and add and hydrate hydroxypropyl cellulose. Allow the solution to cool to room temperature.

 Step 2. - Mix atorvastatin calcium, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, starch 1500, and croscarmellose sodium in a Fluid Bed Granulator/Dryer (FBG/D) or a high shear mixer/granulator.

10 Step 3. - Granulate the powder mix from Step 2 with the solution from Step 1 in the FBG/D or a high shear mixer/granulator.

 Step 4. - Dry the granulation in the FBG/D or other drying apparatus to a moisture content (loss on drying, LOD) of less than or equal to 2.0%.

[B] Final Formulation

15 Step 1. - Add amlodipine besylate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and silicon dioxide to the atorvastatin granulation from Step [A].

 Step 2. - Pass the powder mixture through a mill. e.g., a Comil mill.

20 Step 3. - Add magnesium stearate to the milled powder mixture from Step 2 and blend in either a bin blender, a V-blender, a ribbon blender, and the like.

 Step 4. - Compress the final blended granulation into tablets using a tableting apparatus.

25 Table 5. Provides the formulation presentation of amlodipine besylate/atorvastatin calcium dual therapy tablet cores.

Table 5. Amlodipine/Atorvastatin Dual Therapy Tablet Cores (g/1000 tablets)

Atorvastatin Dose (mg)	10		20		40		80	
Amlodipine Dose (mg)	5	10	5	10	5	10	5	10
Atorvastatin Granulation								
Atorvastatin Calcium	10.85	10.85	21.70	21.70	43.40	43.40	86.80	86.80
Calcium Carbonate	33.15	33.15	66.30	66.30	132.60	132.60	265.20	265.20
Croscarmellose Sodium	3.00	3.00	6.00	6.00	12.00	12.00	24.00	24.00
Microcrystalline Cellulose	13.85	13.85	27.70	27.70	55.40	55.40	110.80	110.80
Starch, Pregelatinized, 1500 Corn	15.00	15.00	30.00	30.00	60.00	60.00	120.00	120.00
Polysorbate 80	0.40	0.40	0.80	0.80	1.60	1.60	3.20	3.20
Hydroxypropyl Cellulose	2.00	2.00	4.00	4.00	12.00	12.00	24.00	24.00
Purified Water USP/Ep ^a	60.00	60.00	120.00	120.00	240.00	240.00	480.00	480.00
Final Blend								
Amlodipine Besylate	6.94	13.87	6.94	13.87	6.94	13.87	6.94	13.87
Microcrystalline Cellulose	10.41	3.48	27.76	20.83	62.46	55.53	131.86	124.93
Croscarmellose Sodium	3.00	3.00	6.00	6.00	12.00	12.00	24.00	24.00
Silicon Dioxide, Colloidal	0.65	0.65	1.30	1.30	2.60	2.60	5.20	5.20
Magnesium Stearate (non-bovine)	0.75	0.75	1.50	1.50	3.00	3.00	6.00	6.00
Tablet Core Weight (mg)	100	100	200	200	400	400	800	800

^a Formulation aid which is removed during processing

EXAMPLE 2

**SINGLE-DOSE BIOEQUIVALENCE STUDY COMPARING A 5-MG
AMLODIPINE/10-MG ATORVASTATIN DUAL THERAPY TABLET TO
COADMINISTERED 5-MG AMLODIPINE AND 10-MG ATORVASTATIN
TABLETS**

PROTOCOL: A randomized, single-dose, 2-way crossover study was carried out in 36 healthy volunteers. Following an overnight fast, each subject received a single 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin dose as a dual therapy tablet and coadministration of separate tablets on Days 1 and 15.

Blood samples were collected before and serially for 168 hours following each dose. Plasma samples were harvested and stored frozen at -70°C prior to assay. Plasma amlodipine and atorvastatin concentrations were assayed by validated methods. Pharmacokinetic parameter values were evaluated from concentration-time profiles by noncompartmental methods. Results of ANOVA (analysis of variance) of log-transformed C_{max} and AUC values were used to calculate 90% confidence intervals for the ratios of least-squares treatment mean values. Bioequivalence would be declared if the confidence intervals for the ratios of amlodipine and atorvastatin C_{max} and AUC values, based on log-transformed data, were within the 80% to 125% range.

Examination of assay and content uniformity of the dual therapy tablet evaluated in this study revealed that the amlodipine portion was 94% of label claim. The atorvastatin portion was within the 95% to 105% range as were the marketed amlodipine tablets and atorvastatin tablets coadministered in the reference treatment. Therefore, bioequivalence was re-evaluated after dividing amlodipine C_{max} and AUC values for the test treatment by 0.94. Results of both analyses are presented.

RESULTS: Data obtained from 35 subjects who completed the study, as well as from one subject who received only the separate tablet treatment before withdrawing from the study, were used in evaluation. Mean plasma concentrations are illustrated in Figures 1 and 2. Pharmacokinetic parameter values are

H1

-29-

summarized in Table 1. Individual C_{max} and AUC values are illustrated in Figures 3 and 4.

Amlodipine, Standard Analysis

Based on amlodipine C_{max} and t_{max} values, the rate of absorption following administration of 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets. The difference in mean t_{max} values was approximately 40 minutes. Mean C_{max} values following administration of each treatment were nearly identical, and the 90% confidence interval for C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

Based on amlodipine AUC values, the extent of absorption following administration of 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets. Mean AUC(0-∞) values were nearly identical, and the 90% confidence interval for AUC(0-∞) values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

Mean amlodipine terminal elimination t_{1/2} values were similar, averaging approximately 50 hours.

Analysis Normalized for Amlodipine Content in Test Tablets

The mean amlodipine content-normalized C_{max} value following administration of test tablets was approximately 5% higher than that of coadministration of individual tablets. The 90% confidence interval for normalized-C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

The mean amlodipine content-normalized AUC(0-∞) value following administration of test tablets was approximately 4% higher than that of coadministration of individual tablets. The 90% confidence interval for normalized-AUC(0-∞) values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

Atorvastatin

Based on atorvastatin C_{max} and t_{max} values, the rate of absorption following administration of 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 5-mg amlodipine

and 10-mg atorvastatin tablets. The difference in mean t_{max} values was approximately 30 minutes. The difference in mean C_{max} values was approximately 9%, and the 90% confidence interval for C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

5 Based on atorvastatin AUC values, the extent of absorption following administration of 5-mg amlodipine/10-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets. Mean $AUC(0-\infty)$ values were identical, and the 90% confidence interval for $AUC(0-\infty)$ values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

10 Mean atorvastatin terminal elimination $t_{1/2}$ values were similar, averaging approximately 10 hours.

CONCLUSION: Amlodipine 5-mg/atorvastatin 10-mg dual therapy tablets are bioequivalent to coadministration of separate 5-mg amlodipine and 10-mg atorvastatin tablets.

EXAMPLE 3

SINGLE-DOSE BIOEQUIVALENCE STUDY COMPARING A 10-MG AMLODIPINE/40-MG ATORVASTATIN DUAL THERAPY TABLET TO COADMINISTERED 10-MG AMLODIPINE AND 40-MG ATORVASTATIN TABLETS

PROTOCOL: A randomized, single-dose, 2-way crossover study was carried out in 36 healthy volunteers. Following an overnight fast, each subject received a single 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin dose as a dual therapy tablet and coadministration of separate tablets on Days 1 and 15.

25 Blood samples were collected before and serially for 168 hours following each dose. Plasma samples were harvested and stored frozen at -70°C prior to assay. Plasma amlodipine and atorvastatin concentrations were assayed by validated methods. Pharmacokinetic parameter values were evaluated from concentration-time profiles by noncompartmental methods. Results of ANOVA of log-transformed C_{max} and AUC values were used to calculate 90% confidence

VPB

-31-

intervals for the ratios of least-squares treatment mean values. Bioequivalence would be declared if the confidence intervals for the ratios of amlodipine and atorvastatin C_{max} and AUC values, based on log-transformed data, were within the 80% to 125% range.

- 5 **RESULTS:** Data obtained from 36 subjects who completed the study were evaluated. Mean plasma concentrations are illustrated in Figures 5 and 6. Pharmacokinetic parameter values are summarized in Table 2. Individual C_{max} and AUC values are illustrated in Figures 7 and 8.

Amlodipine

- 10 Based on amlodipine C_{max} and t_{max} values, the rate of absorption following administration of 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean t_{max} values was less than 10 minutes, and the difference in mean C_{max} values was 9%. The
15 90% confidence interval for C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

- Based on amlodipine AUC values, the extent of absorption following administration of 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and
20 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean AUC(0-∞) values was 3%, and the 90% confidence interval for AUC(0-∞) values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

 Mean amlodipine terminal elimination t_{1/2} values were similar, averaging approximately 51 hours.

25 Atorvastatin

- Based on atorvastatin C_{max} and t_{max} values, the rate of absorption following administration of 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean t_{max} values
30 was less than 30 minutes. The difference in mean C_{max} values was 5%, and the

-32-

90% confidence interval for C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

Based on atorvastatin AUC values, the extent of absorption following administration of 10-mg amlodipine/40-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean AUC(0-∞) values was 10%, and the 90% confidence interval for AUC(0-∞) values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

Mean atorvastatin terminal elimination t_{1/2} values were similar, averaging approximately 14 hours.

CONCLUSION: Amlodipine 10-mg/atorvastatin 40-mg dual therapy tablets are bioequivalent to coadministration of separate 10-mg amlodipine and 40-mg atorvastatin tablets.

EXAMPLE 4

SINGLE-DOSE BIOEQUIVALENCE STUDY COMPARING A 10-MG AMLODIPINE/80-MG ATORVASTATIN DUAL THERAPY TABLET TO COADMINISTERED 10-MG AMLODIPINE AND TWO 40-MG ATORVASTATIN TABLETS

PROTOCOL: A randomized, single-dose, 2-way crossover study was carried out in 36 healthy volunteers. Following an overnight fast, each subject received a single 10-mg amlodipine and 80-mg atorvastatin dose as a dual therapy tablet and coadministration of separate tablets on Days 1 and 15.

Blood samples were collected before and serially for 168 hours following each dose. Plasma samples were harvested and stored frozen at -70°C prior to assay. Plasma amlodipine and atorvastatin concentrations were assayed by validated methods. Pharmacokinetic parameter values were evaluated from concentration-time profiles by noncompartmental methods. Results of ANOVA of log-transformed C_{max} and AUC values were used to calculate 90% confidence intervals for the ratios of least-squares treatment mean values. Bioequivalence would be declared if the confidence intervals for the ratios of amlodipine and

HS

-33-

atorvastatin C_{max} and AUC values, based on log-transformed data, were within the 80% to 125% range.

RESULTS: Data obtained from 36 subjects who completed the study were evaluated. Mean plasma concentrations are illustrated in Figures 9 and 10.

5 Pharmacokinetic parameter values are summarized in Table 3. Individual C_{max} and AUC values are illustrated in Figures 11 and 12.

Amlodipine

10 Based on amlodipine C_{max} and t_{max} values, the rate of absorption following administration of 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and two 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean t_{max} values was less than 5 minutes, and the difference in mean C_{max} values was less than 2%. The 90% confidence interval for C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

15 Based on amlodipine AUC values, the extent of absorption following administration of 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and two 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean AUC(0-∞) values was less than 2%, and the 90% confidence interval for AUC(0-∞) values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

20 Mean amlodipine terminal elimination t_{1/2} values were similar, averaging approximately 54 hours.

Atorvastatin

25 Based on atorvastatin C_{max} and t_{max} values, the rate of absorption following administration of 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and two 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean t_{max} values was less than 30 minutes. Mean C_{max} values were identical. The 90% confidence interval for C_{max} values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

30

186

-34-

Based on atorvastatin AUC values, the extent of absorption following administration of 10-mg amlodipine/80-mg atorvastatin dual therapy tablets was similar to that following coadministration of separate 10-mg amlodipine and two 40-mg atorvastatin tablets. The difference in mean AUC(0- ∞) values was 2%, and the 90% confidence interval for AUC(0- ∞) values was within the 80% to 125% bioequivalence range.

Mean atorvastatin terminal elimination $t_{1/2}$ values were similar, averaging approximately 14 hours.

CONCLUSION: Amlodipine 10-mg/atorvastatin 80-mg dual therapy tablets are bioequivalent to coadministration of separate 10-mg amlodipine and two 40-mg atorvastatin tablets.

27

-35-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising two components:
 - (a) one component comprising a granulation of atorvastatin or
5 pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier including an
alkalizing agent that forms a pH greater than 5; and
 - (b) a second component comprising amlodipine or pharmaceutically
acceptable salts thereof and a carrier excluding an alkalizing agent
that forms a pH greater than 5, wherein the two components are
10 combined to form a final composition for a solid dosage form.
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the
(a) component is a wet granulation; the (b) component is a dry powder
component; and the alkalizing agent in the (a) component is a
bioavailability regulator and stability enhancer.
- 15 3. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the
alkalizing agent in the (a) component is selected from the group consisting
of: calcium carbonate, di calcium phosphate, and tri calcium phosphate.
4. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the ratio of
atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof to calcium
20 carbonate in the (a) component is about 1:1 to about 1:4 w/w.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 1 comprising about
0.25% to about 10% amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt
thereof and about 2.5% to about 20% atorvastatin or a pharmaceutically
acceptable salt thereof.
- 25 6. The pharmaceutical composition according to Claim 1 comprising about
0.5 to about 20 mg of amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt

VfB

-36-

thereof and about 0.5 to about 160 mg of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The pharmaceutical composition according to Claim 1 comprising amlodipine besylate and atorvastatin calcium.
- 5 8. The pharmaceutical composition according to Claim 1 comprising a fixed combination selected from the group consisting of:
- 10 atorvastatin calcium, 5 mg active and amlodipine besylate, 2.5 mg active;
atorvastatin calcium, 10 mg active and amlodipine besylate, 2.5 mg active;
atorvastatin calcium, 20 mg active and amlodipine besylate, 2.5 mg active;
atorvastatin calcium, 40 mg active and amlodipine besylate, 2.5 mg active;
atorvastatin calcium, 80 mg active and amlodipine besylate, 2.5 mg active;
atorvastatin calcium, 5 mg active and amlodipine besylate, 5 mg active;
atorvastatin calcium, 10 mg active and amlodipine besylate, 5 mg active;
atorvastatin calcium, 20 mg active and amlodipine besylate, 5 mg active;
15 atorvastatin calcium, 40 mg active and amlodipine besylate, 5 mg active;
atorvastatin calcium, 80 mg active and amlodipine besylate, 5 mg active;
atorvastatin calcium, 5 mg active and amlodipine besylate, 10 mg active;
atorvastatin calcium, 10 mg active and amlodipine besylate, 10 mg active;
atorvastatin calcium, 20 mg active and amlodipine besylate, 10 mg active;
20 atorvastatin calcium, 40 mg active and amlodipine besylate, 10 mg active;
and atorvastatin calcium, 80 mg active and amlodipine besylate, 10 mg active.
9. A method for preparing a pharmaceutical composition comprising:
- [A] An atorvastatin granulation comprising:
- 25 Step (1) - dissolving a surface active agent in water and adding and hydrating a binder:
- Step (2) - mixing atorvastatin calcium, an alkalizing agent that forms a pH greater than 5, a filler/diluent, a filler/diluent/disintegrating agent, and a disintegrating agent in a granulating
- 30 apparatus;

na

-37-

Step (3) - granulating the powder mix from Step (2) with the solution from Step (1) in the granulating apparatus; and

Step (4) - drying the granulation in a drying apparatus.

[B] A final formulation comprising:

5

Step (1) - adding amlodipine besylate, a filler/diluent, a disintegrating agent, and a glidant to the atorvastatin granulation;

Step (2) - passing the powder mixture through a mill; and

10

Step (3) - blending the milled powder mixture and a lubricating agent in a blender to afford a uniformly blended pharmaceutical composition for a solid dosage form.

10. A pharmaceutical composition comprising amlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and atorvastatin or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier containing not more than 2% total impurities and/or degradants from atorvastatin and not more than 2% total impurities and/or degradants from amlodipine after storage at 25°C/60% relative humidity for 24 months.

15

11. A pharmaceutical composition comprising amlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and atorvastatin or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier containing not more than 0.5% of a compound selected from the group consisting of:

20

5-(4-Fluorophenyl)-2,3-dihydro- β , δ -dihydroxy-3-(1-methylethyl)-2-oxo-4-phenyl-3-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid; (2R-trans)-5-(4-Fluorophenyl)-2-(1-methylethyl)-N,4-diphenyl-1-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide; and

25

3-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-2-(2-methyl-1-oxopropyl)-N,3-diphenyl-2-oxiranecarboxamide; after storage at 25°C/60% relative humidity for 24 months.

12. A pharmaceutical composition comprising amlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and atorvastatin or pharmaceutically acceptable

30

50

-38-

salts thereof and a carrier containing not more than 1.0% of a compound selected from the group consisting of:

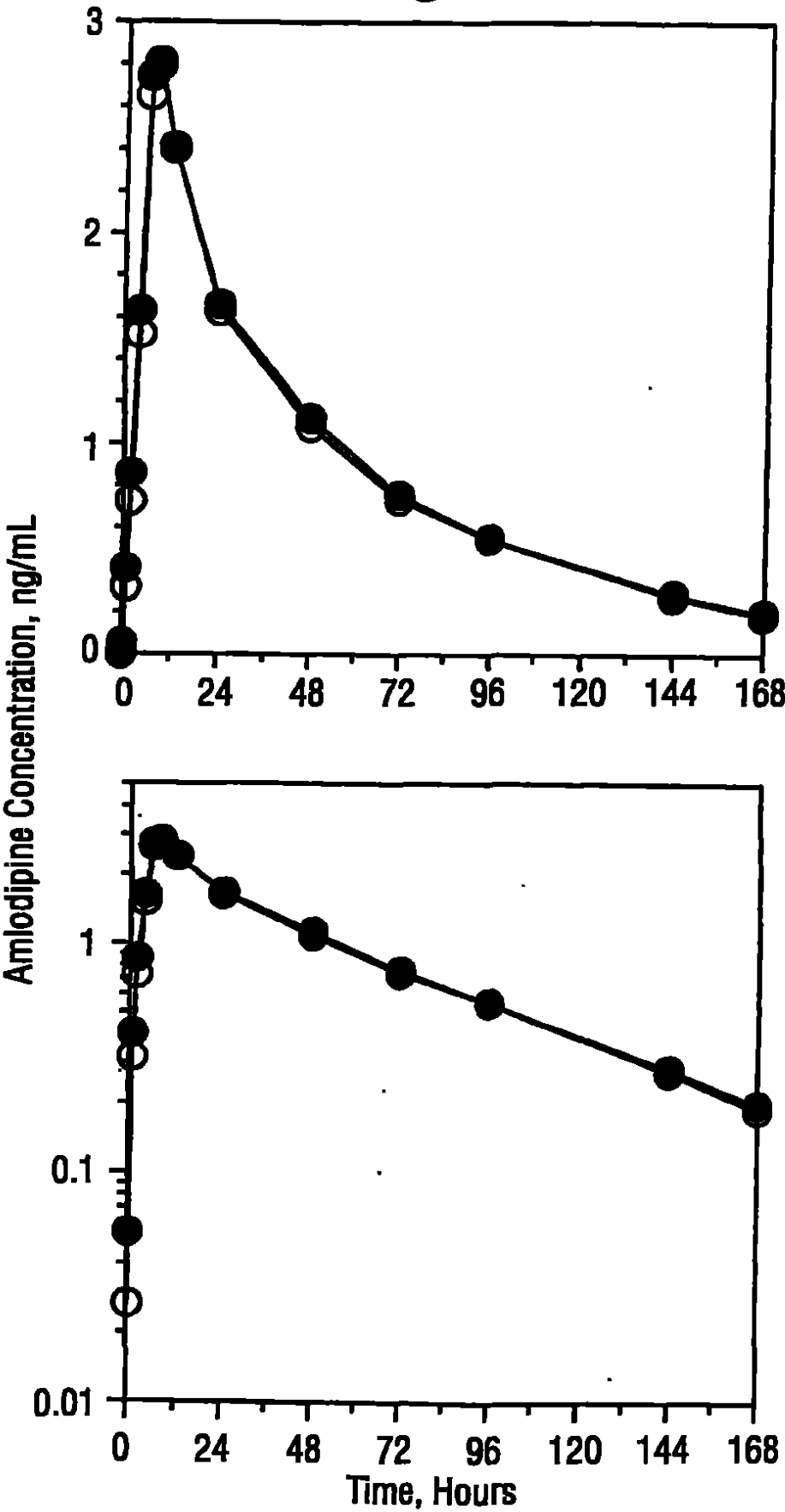
2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-pyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; and

5 6-(2-Chloro-phenyl)-8-methyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-1,4-benzoxazine-5,7-dicarboxylic acid 5-ethyl ester 7-methyl ester;
after storage at 25°C/60% relative humidity for 24 months.

- 10 13. The pharmaceutical composition according to Claim 1 containing not more than 2.0% total impurities and/or degradants from atorvastatin and not more than 2.0% total impurities and/or degradants from amlodipine after storage at 25°C/60% relative humidity for 24 months.
- 15 14. The pharmaceutical composition according to Claim 1 for the treatment of a subject suffering from angina pectoris, atherosclerosis, combined hypertension, and hyperlipidemia, and/or hypercholesterolemia, and to treat a subject presenting with symptoms of cardiac risk.
- 20 15. A kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of amlodipine or pharmaceutically acceptable salts thereof and a therapeutically effective amount of atorvastatin or pharmaceutically acceptable salts thereof and a carrier in unit dosage form and a container for containing said dosage form containing not more than 2% total impurities and/or degradants from atorvastatin and not more than 2% total impurities and/or degradants from amlodipine after storage at 25°C/60% relative humidity for 24 months.

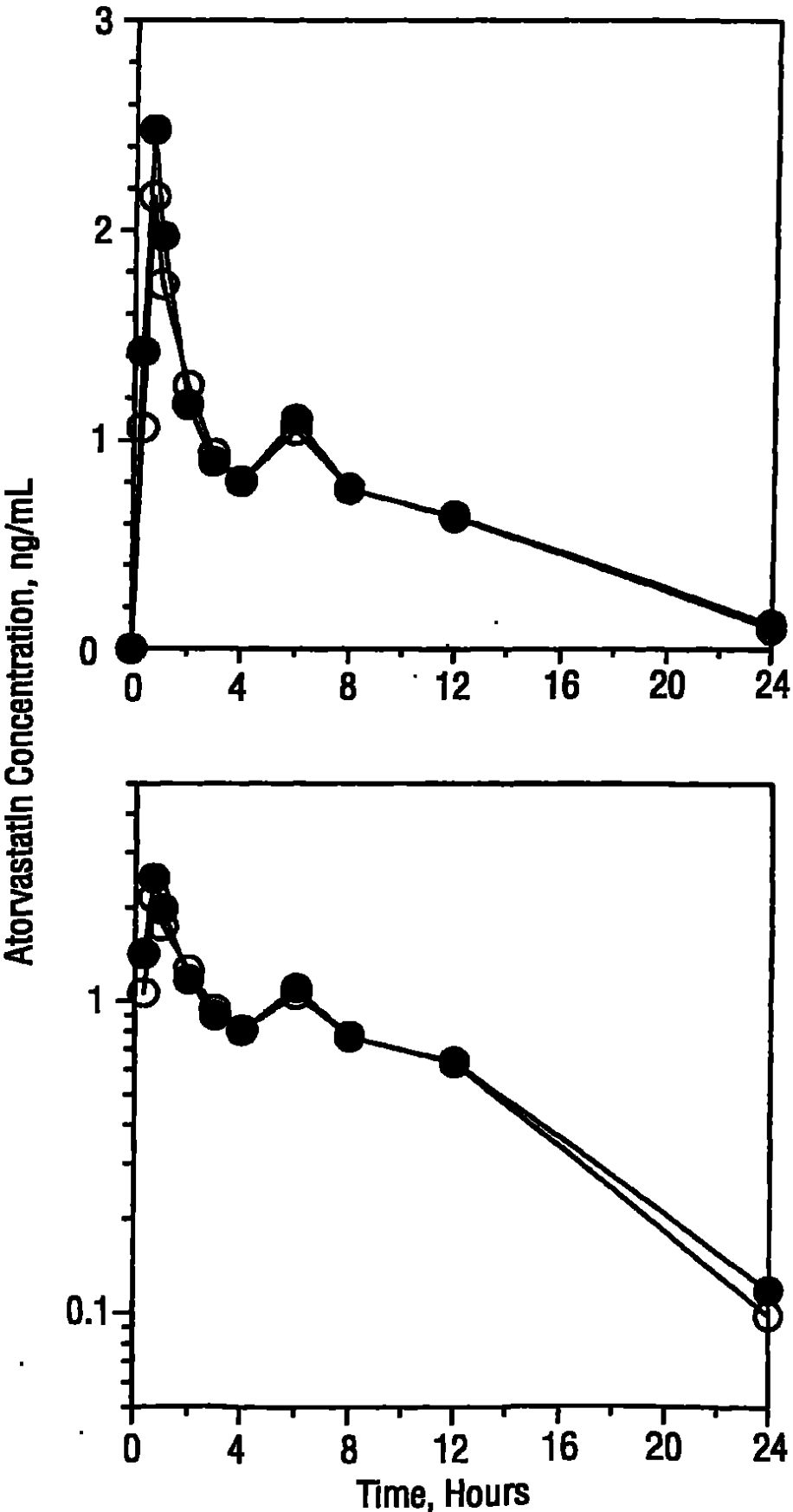
51

1/18
Fig. 1



52

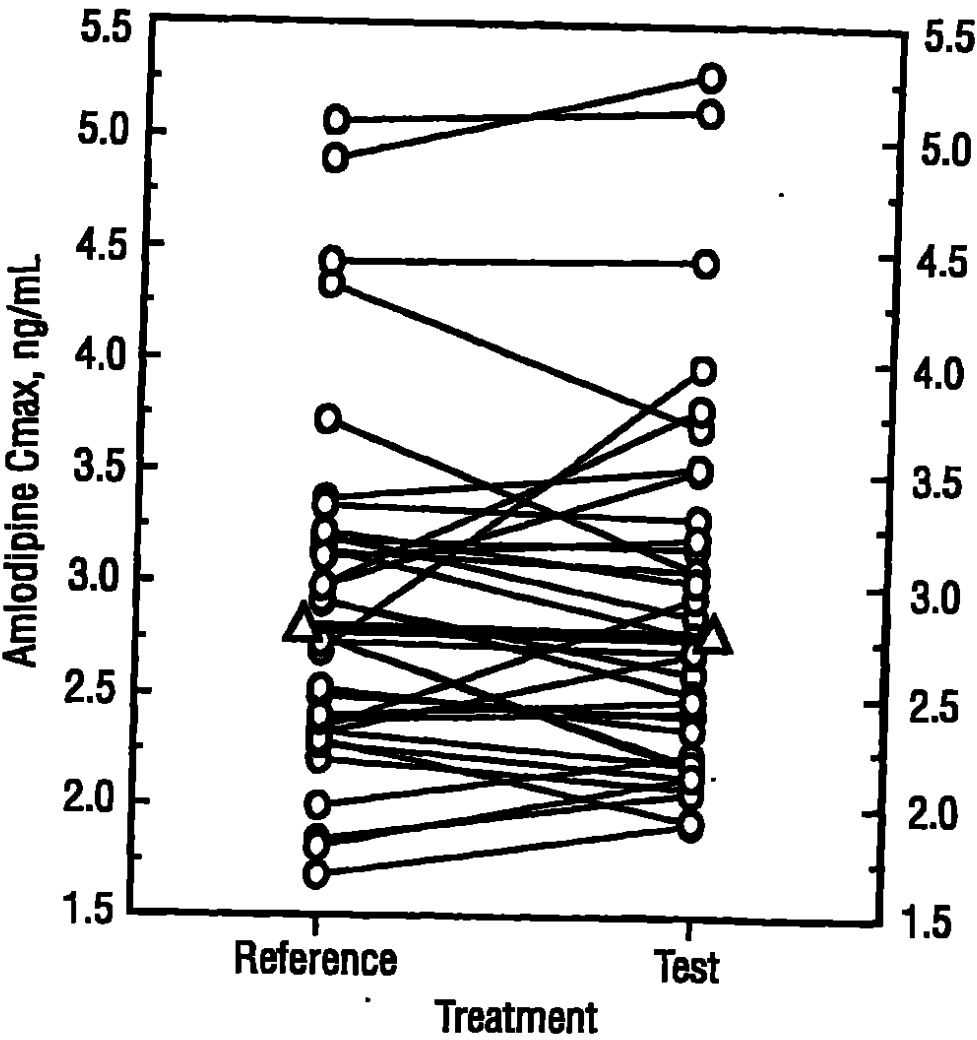
2/18
Fig. 2



53

3/18

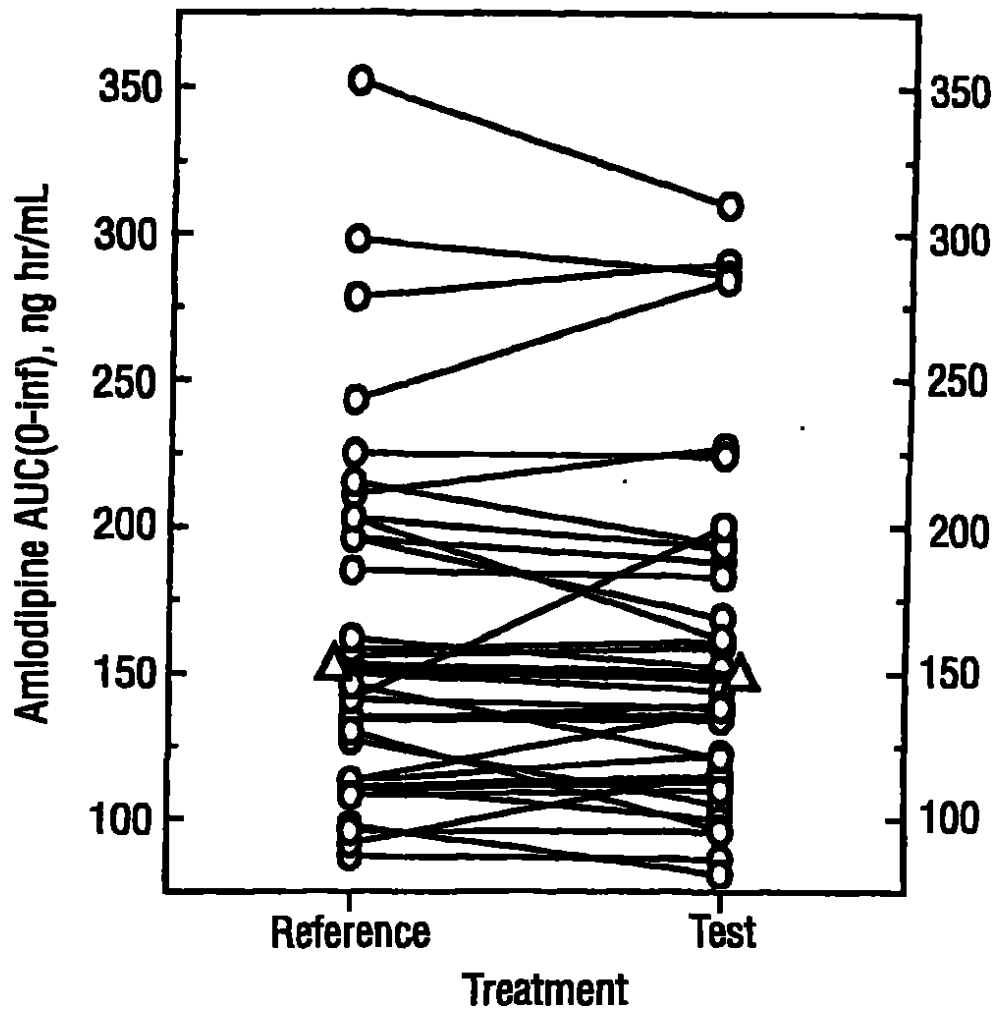
Fig. 3



gh

4/18

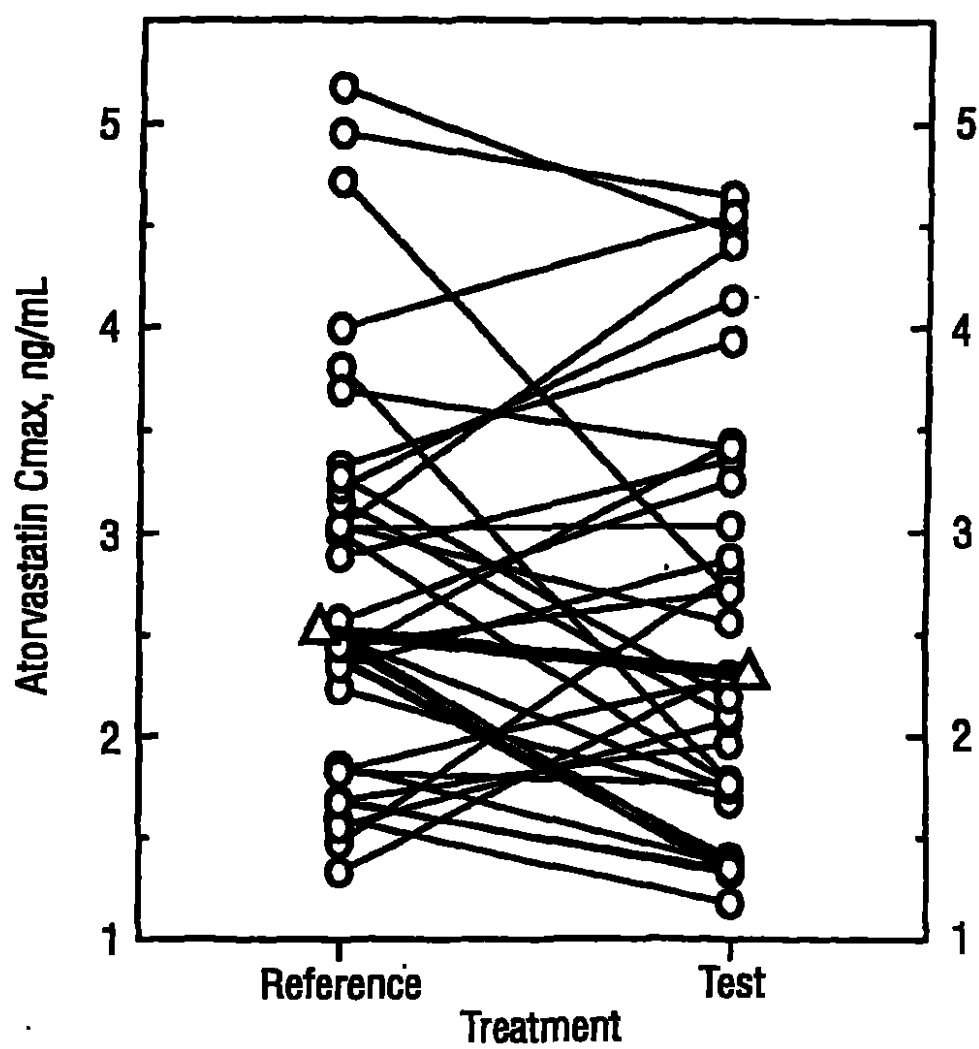
Fig. 4



5

5/18

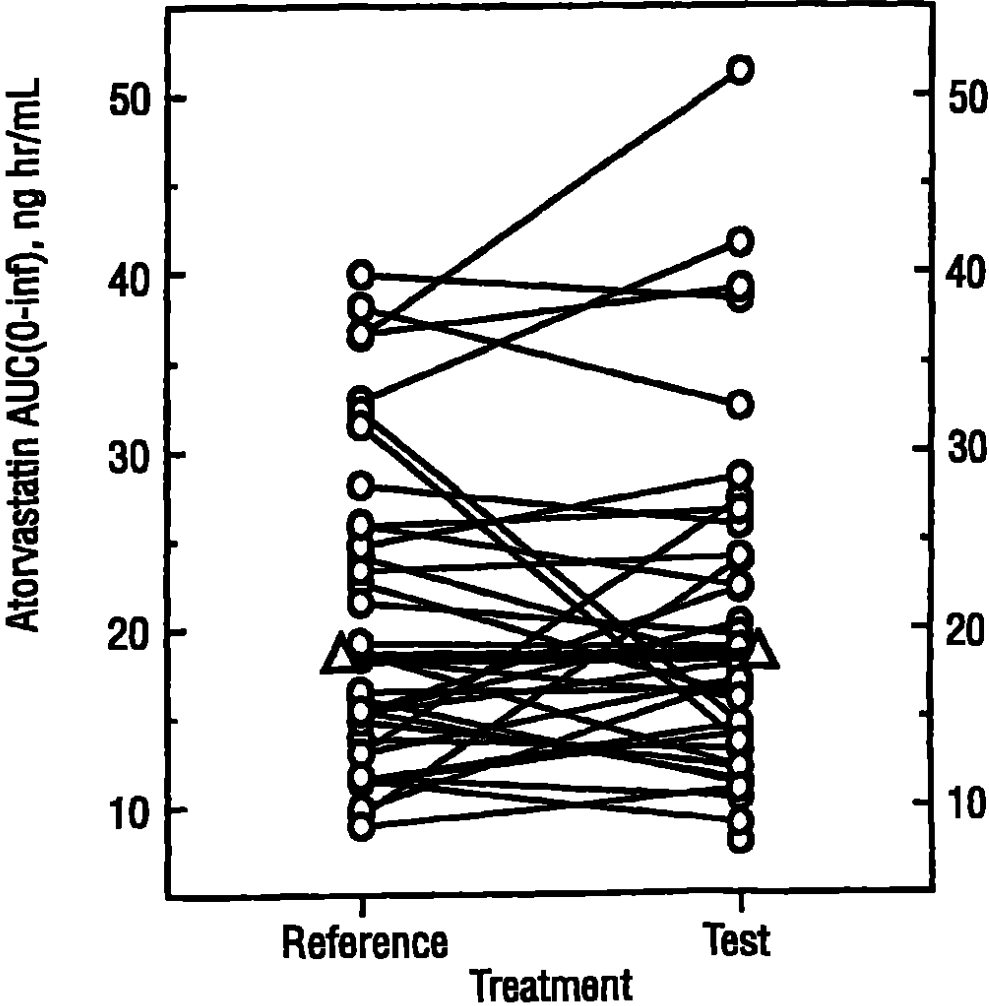
Fig. 5



Sp

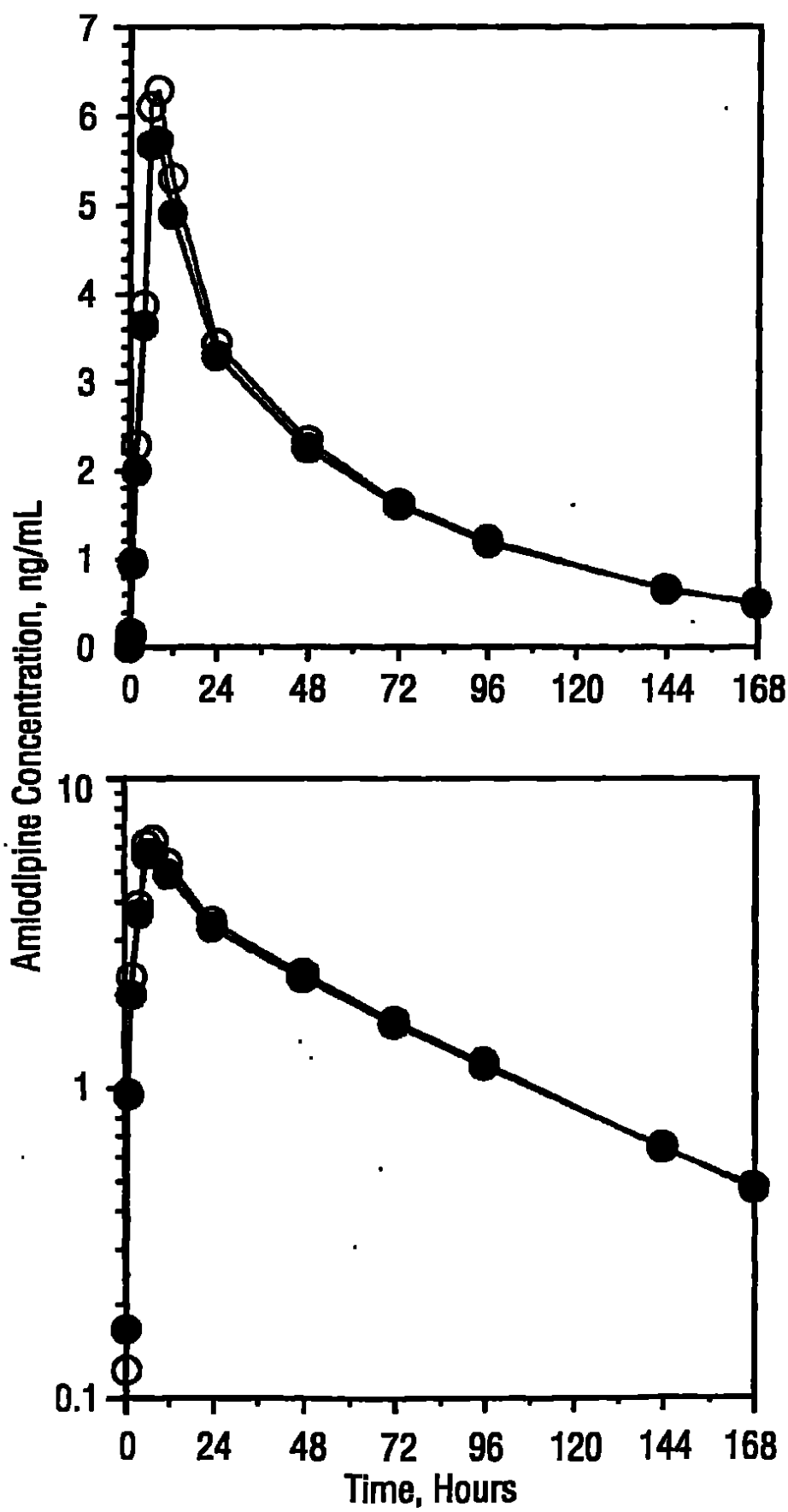
6/18

Fig. 6



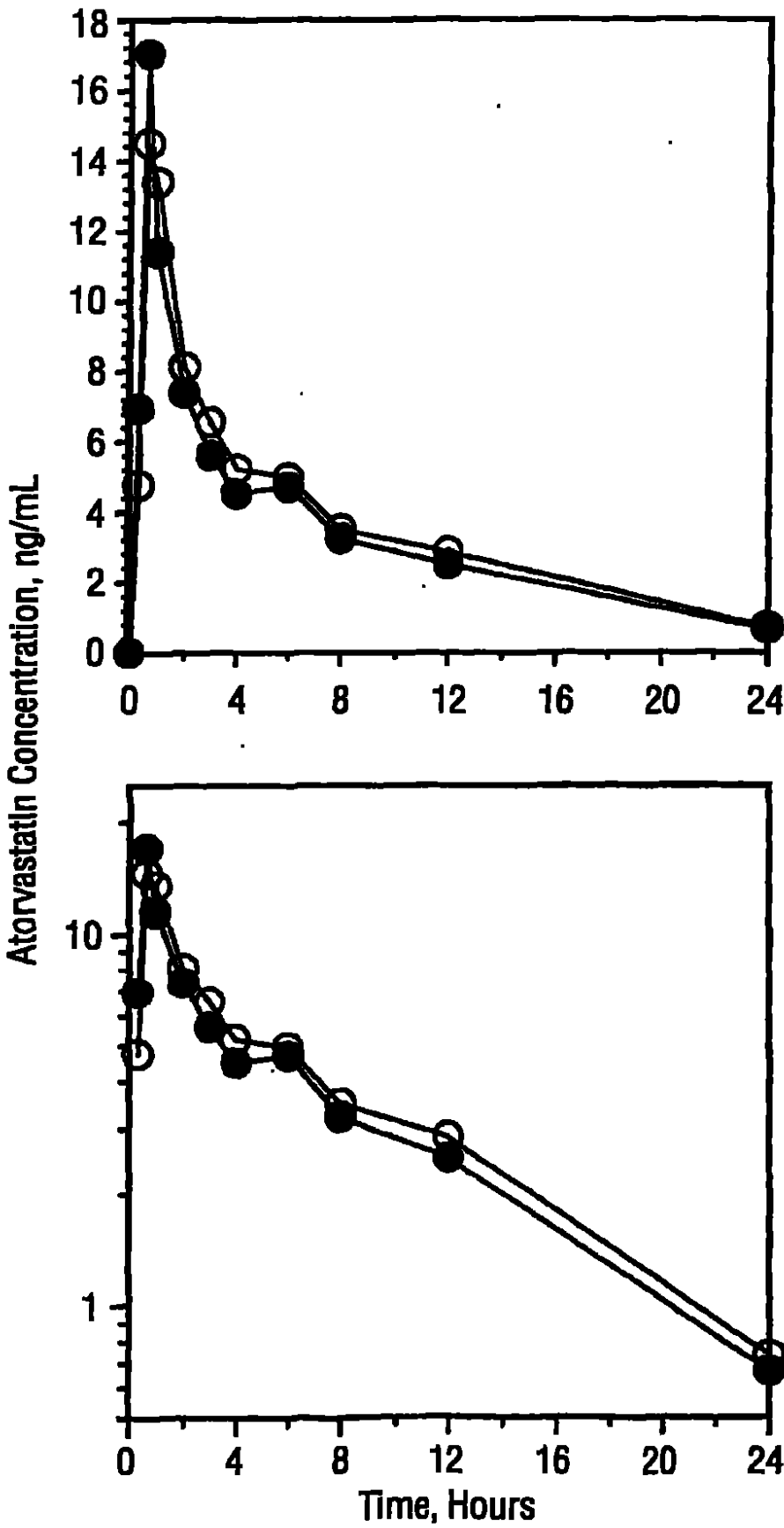
5X

7/18
Fig. 7



56

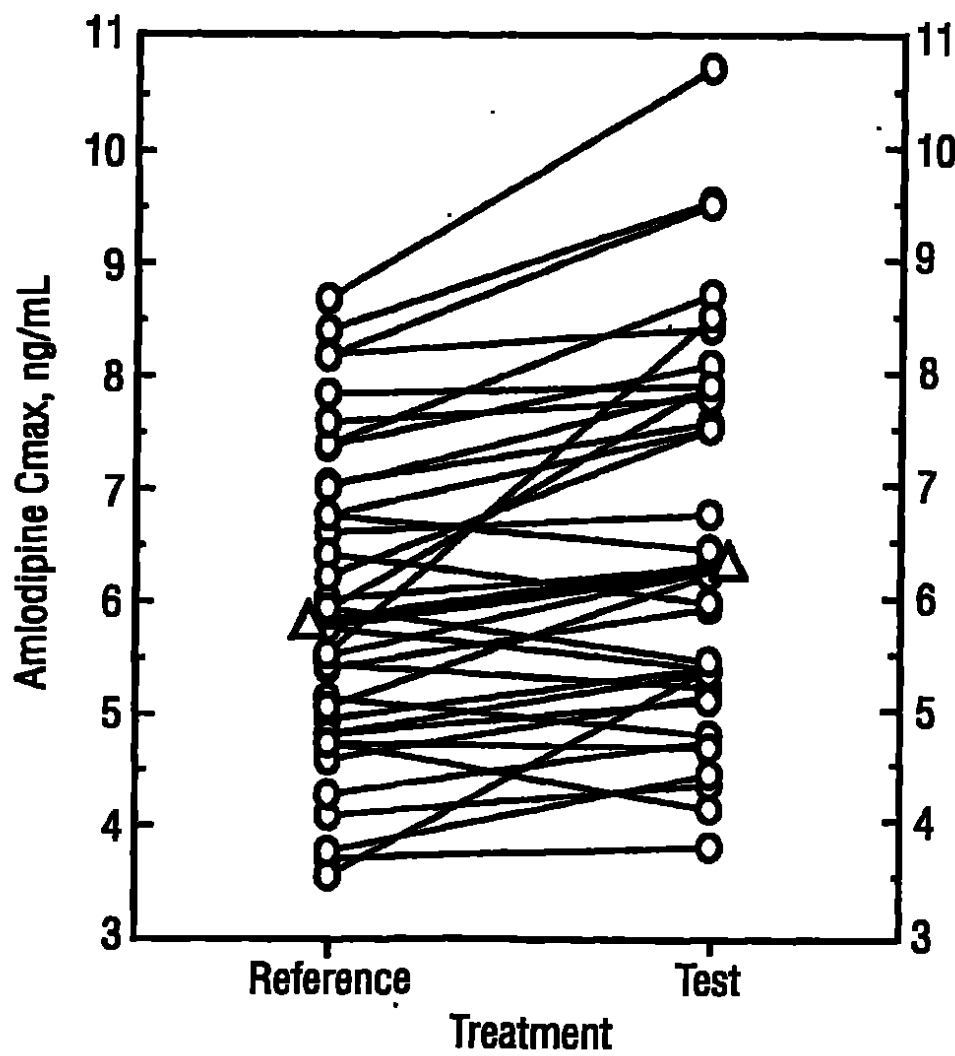
8/18
Fig. 8



59

9/18

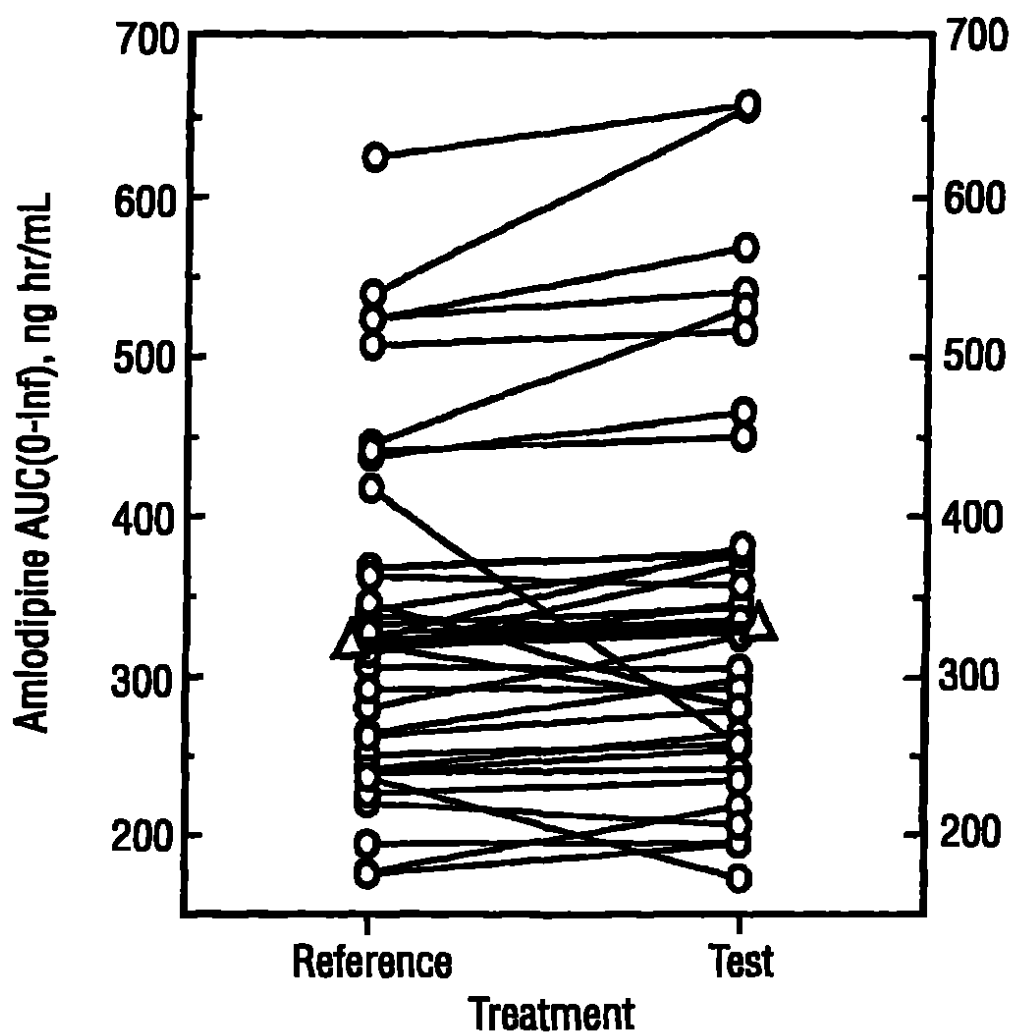
Fig. 9



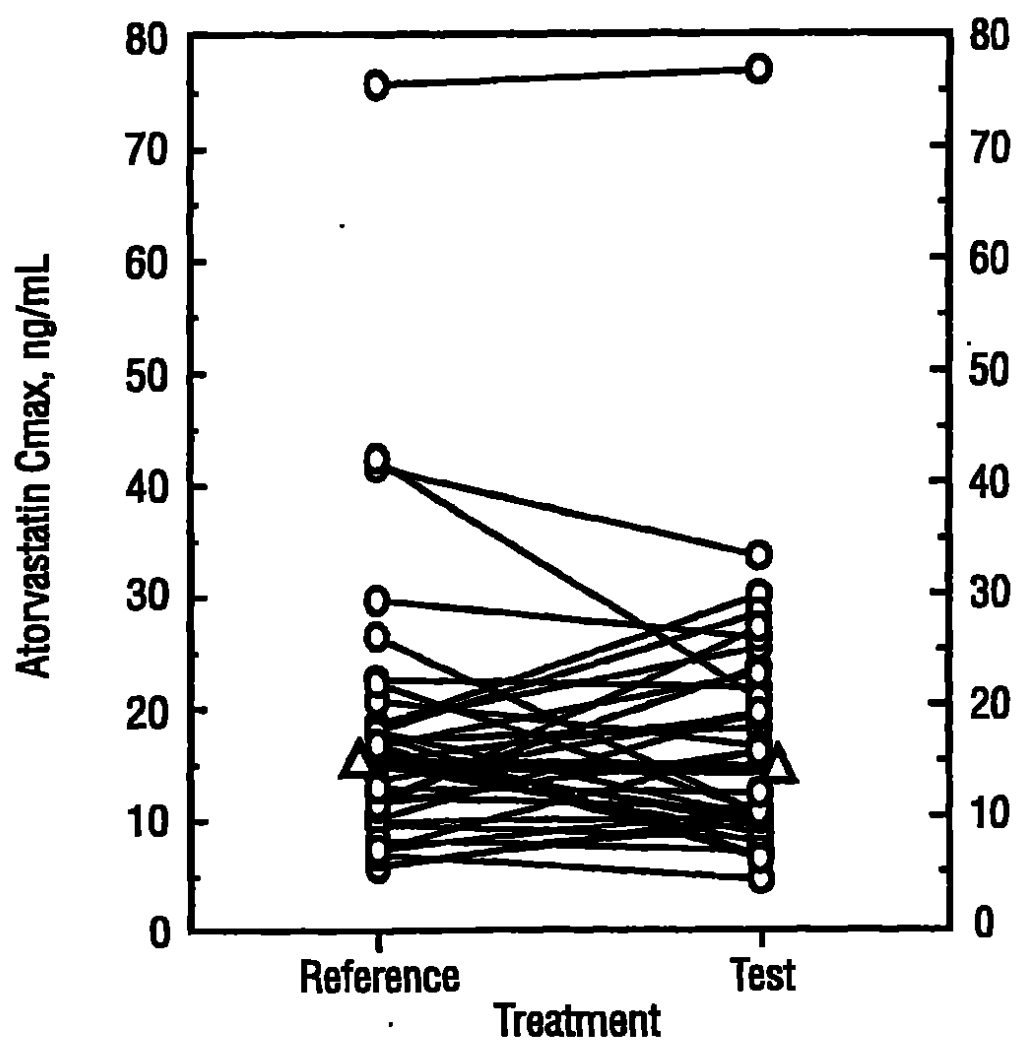
60

10/18

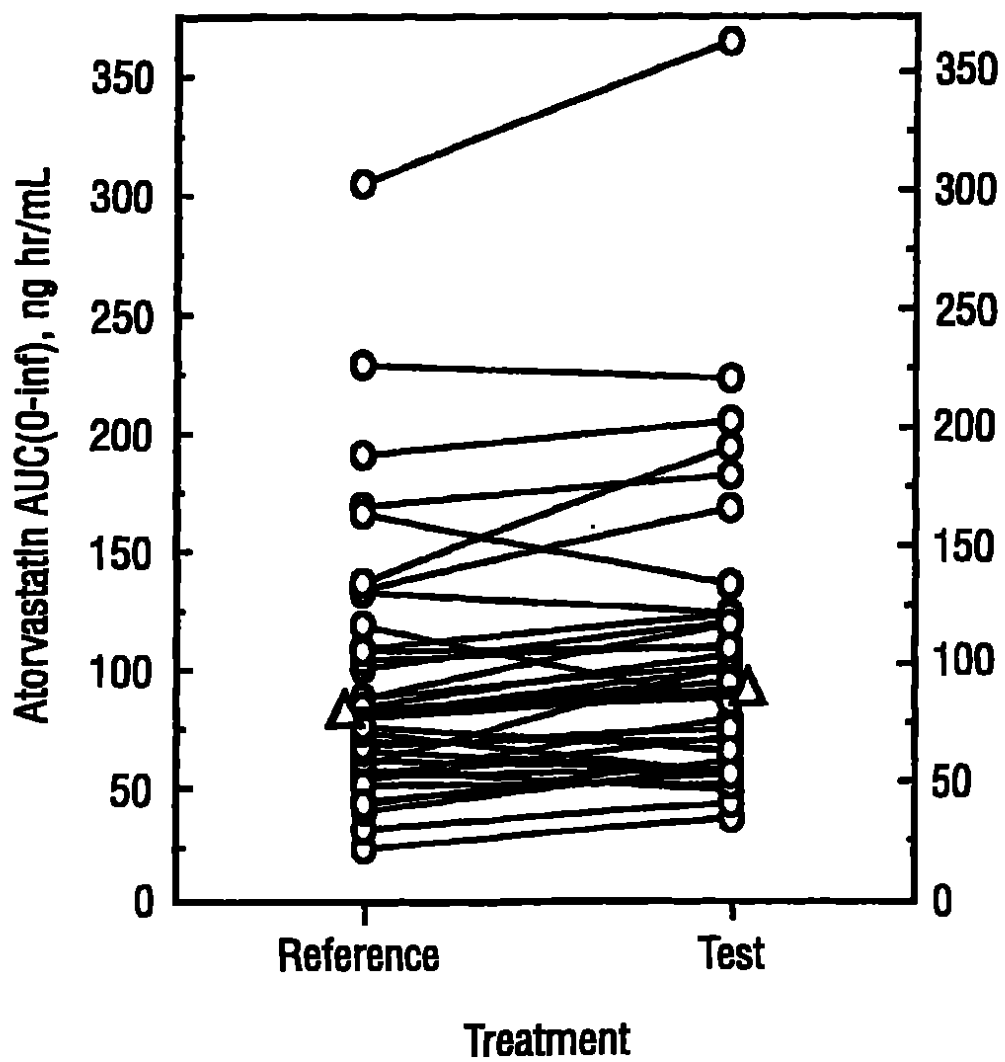
Fig. 10



11/18

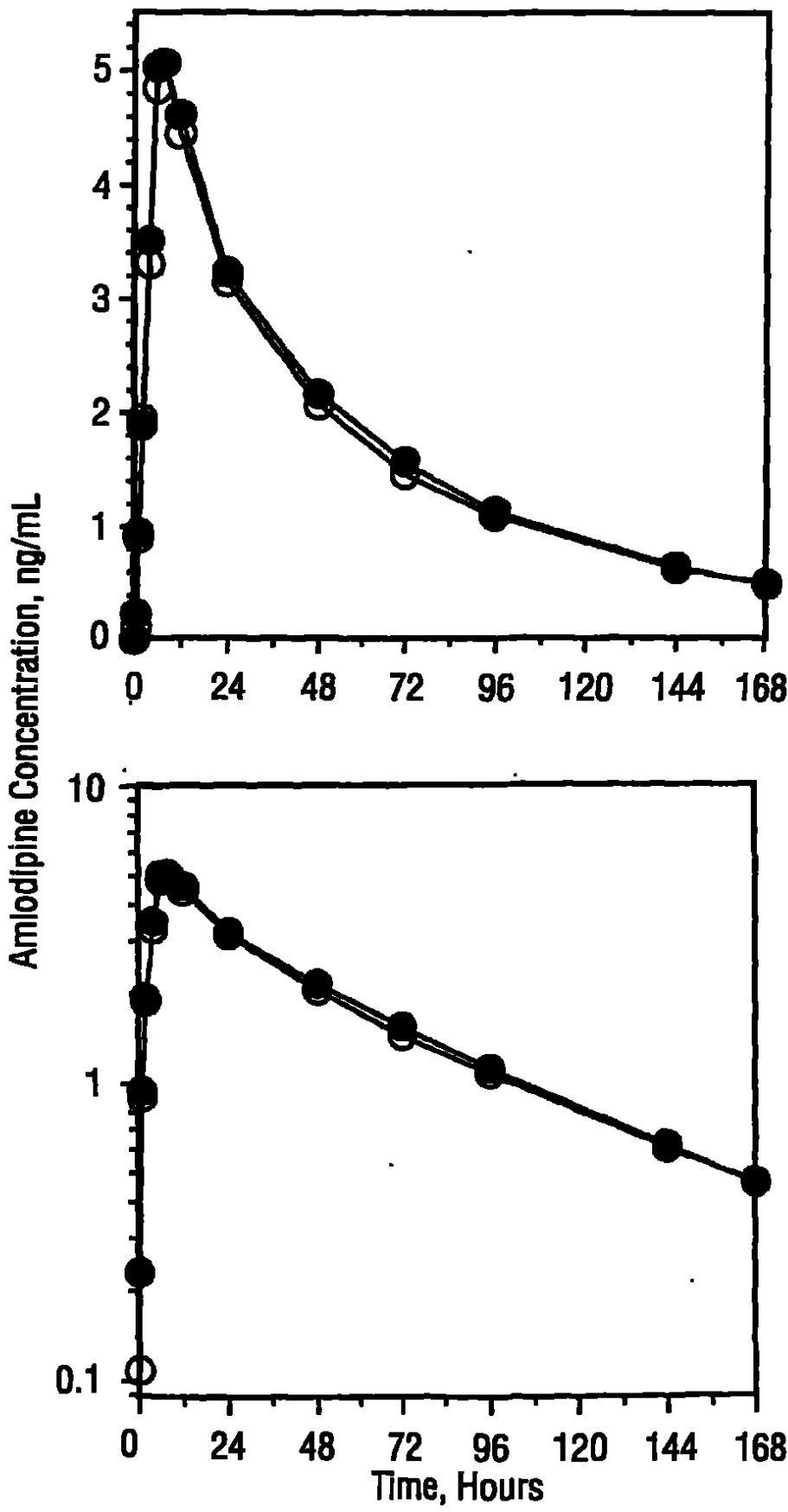
Fig. 11

12/18

Fig. 12

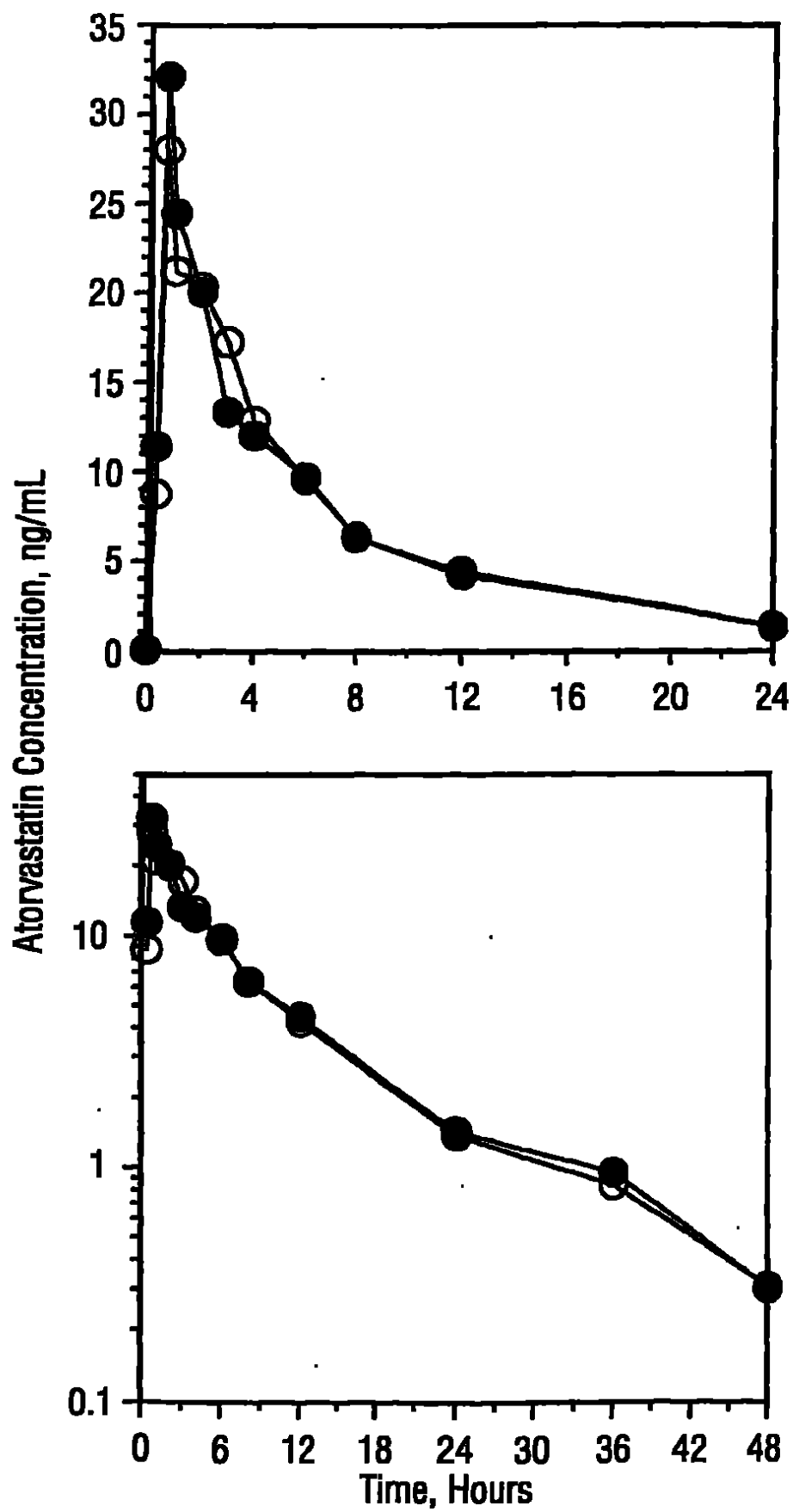
b3

13/18
Fig. 13



64

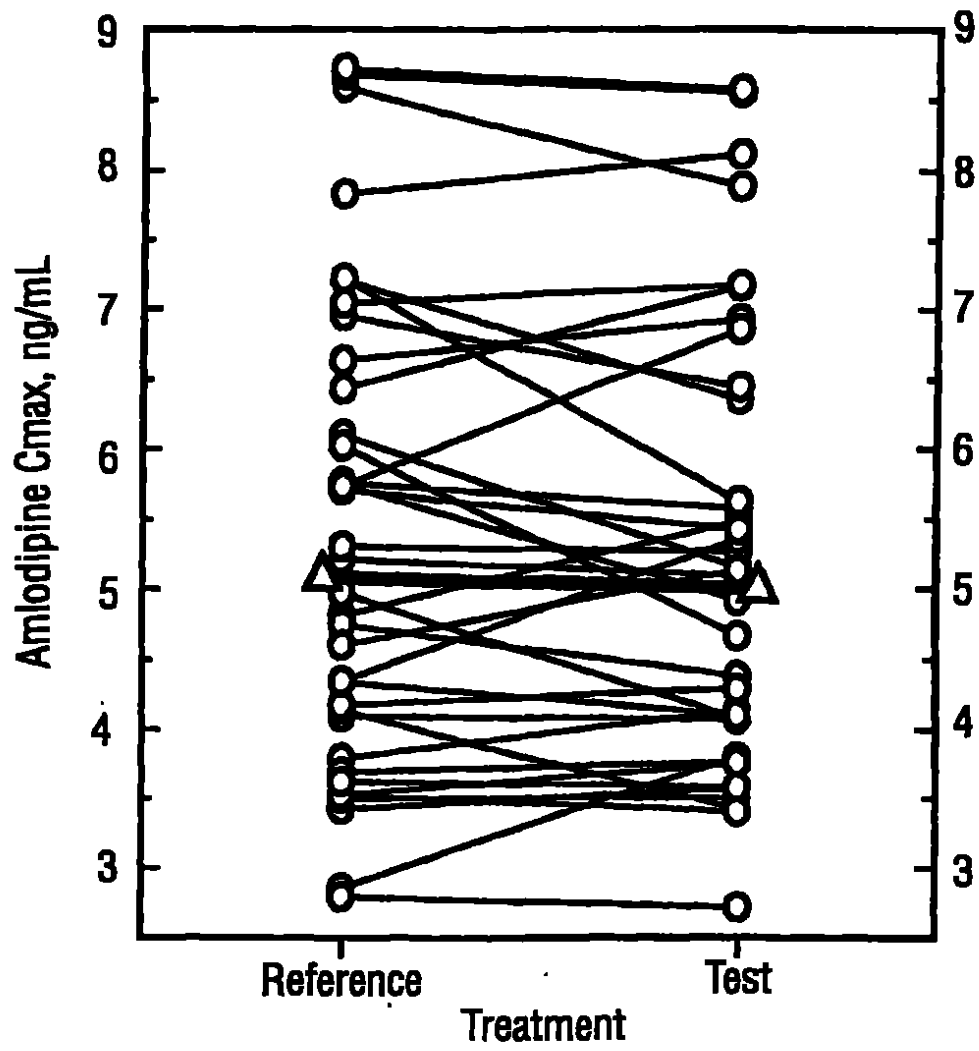
14/18

Fig. 14

65

15/18

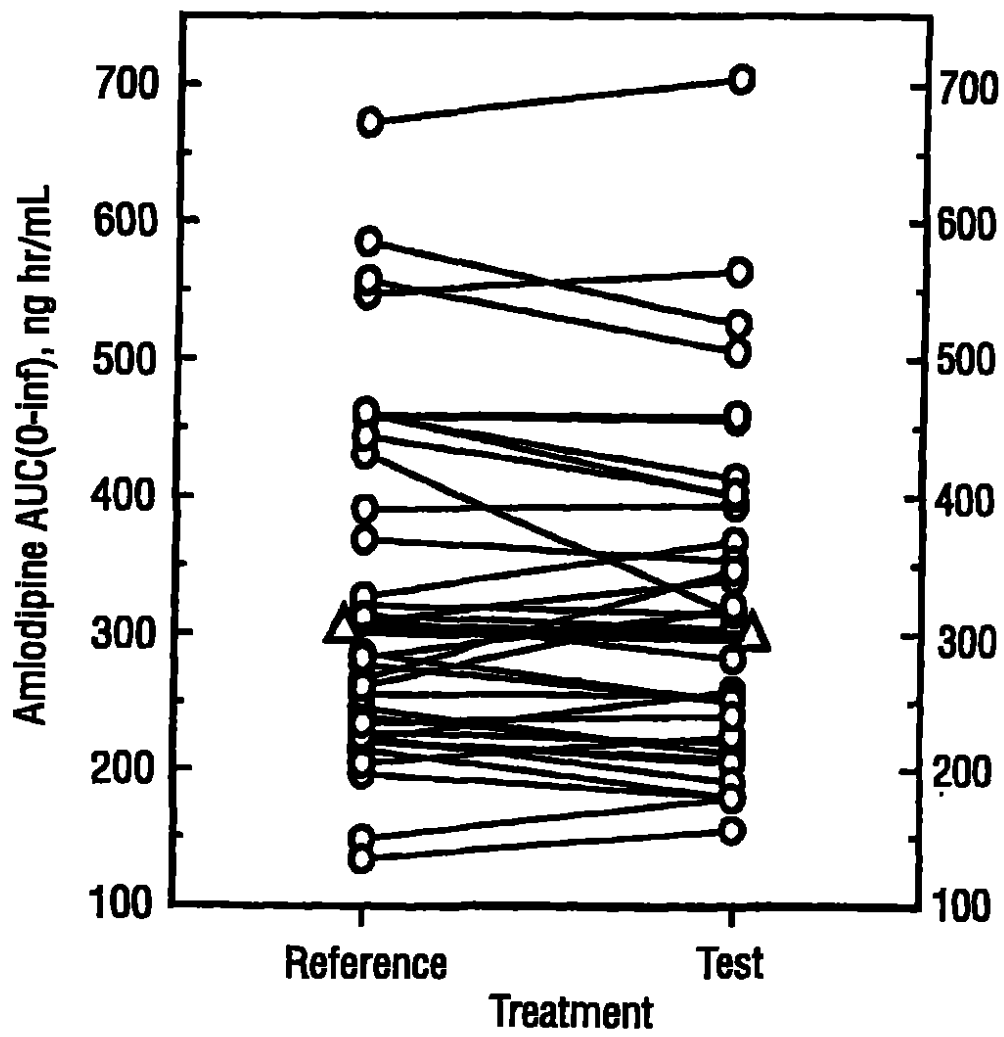
Fig. 15



66

16/18

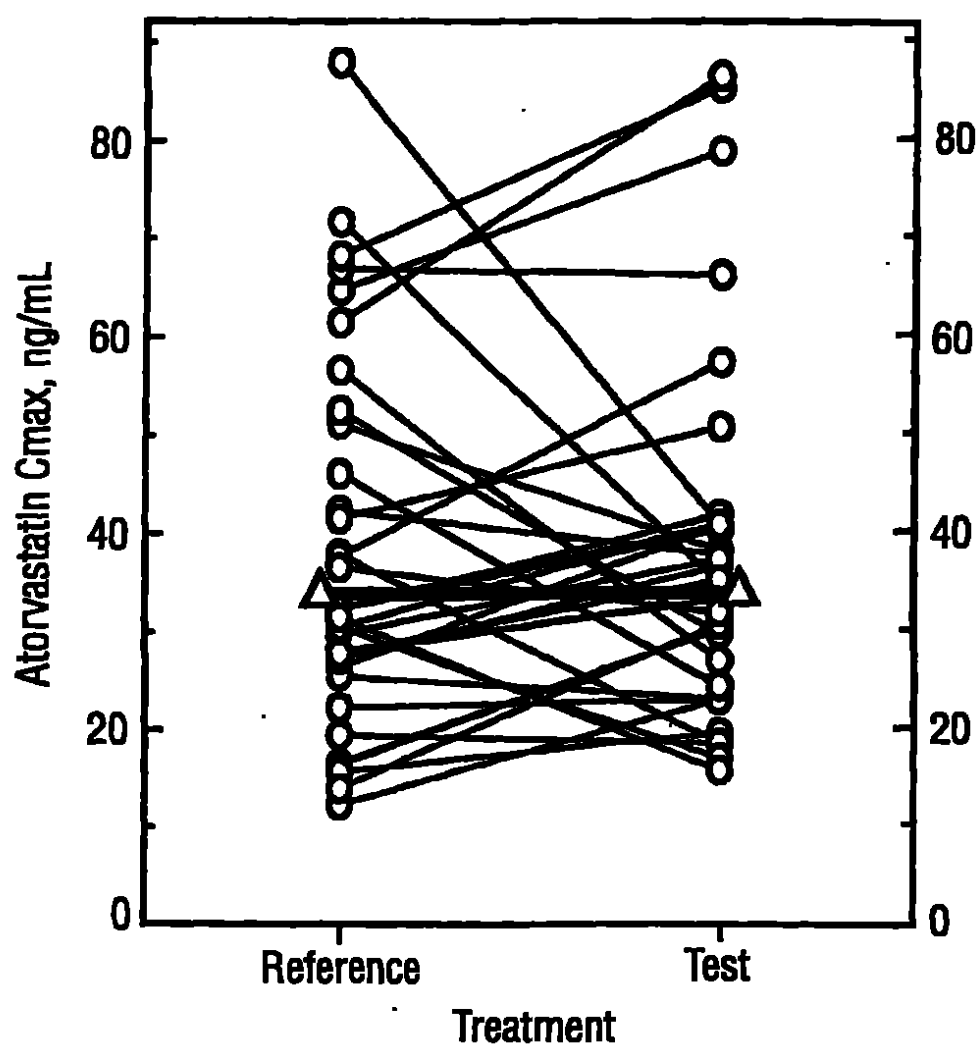
Fig. 16



67

17/18

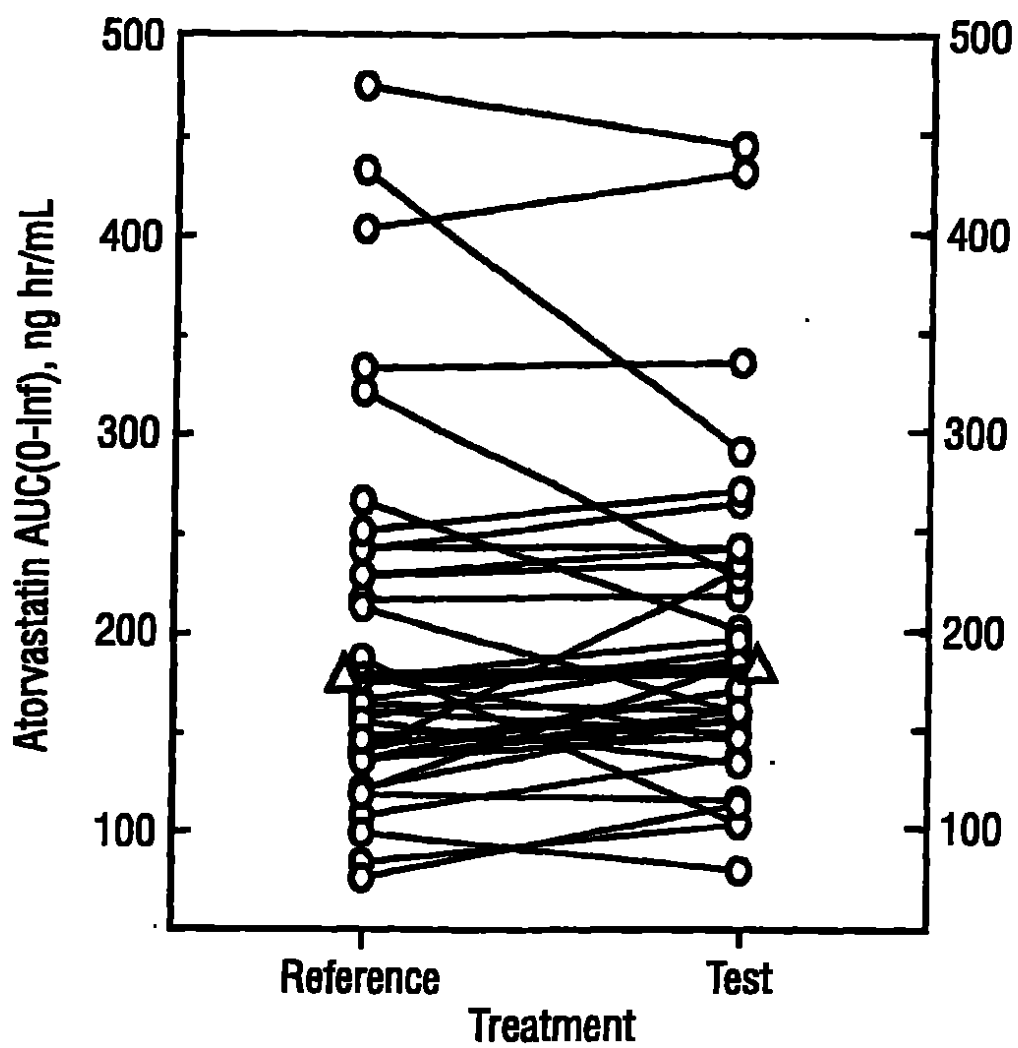
Fig. 17



18

18/18

Fig. 18



69

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
AMLODIPINA Y ATORVASTATINA
CAMPO DE LA INVENCION

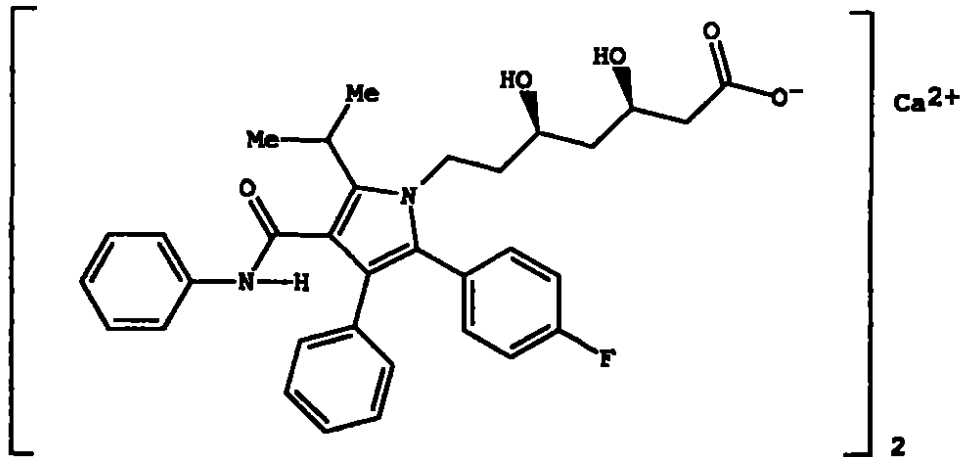
5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéu-
cas que comprenden amlodipina y sus sales farmacéuticamente
aceptables, y atorvastatina y sus sales farmacéuticamente
aceptables, y un procedimiento para la preparación de las
10 mismas, estuches de ensayo que contienen tales composicio-
nes, así como métodos para usar tales composiciones para
tratar sujetos que padecen de angina de pecho, aterosclero-
sis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y/o hiperco-
lesterolemia y para tratar sujetos que presentan síntomas
de riesgo cardíaco, incluidos sujetos humanos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
(HMG-CoA) en mevalonato es una etapa temprana y de limita-
ción de la velocidad en la trayectoria biosintética del co-
lesterol. Esta etapa está catalizada por la enzima HMG-CoA-
20 reductasa. Las estatinas inhiben la HMG-CoA-reductasa en la
catálisis de esta conversión. Como tales, las estatinas son
agentes de disminución de lípidos colectivamente potentes.

 La atorvastatina de calcio, descrita en la patente de
Estados Unidos n° 5.273.995, que se incorpora como referen-
25 cia a la presente memoria descriptiva, es actualmente co-
mercializada como Lipitor® que tiene el nombre químico de
trihidrato de sal de calcio (2:1) de ácido [R-(R*,R*)]-2-
(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-
[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrólo-1-heptanoico, y la fórmu-
30 la

20



La atorvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores selectivos y competitivos de HMG-CoA-reductasa. Como tal, la atorvastatina de calcio es un potente compuesto de disminución de lípidos y, por tanto, es útil como agente hipolipidémico y/o hipercolesterolémico.

La patente de Estados Unidos número 4.681.893, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, describe ciertas trans-6-[2-(3- ó 4-carboxamidosustituido-pirrol-1-il)alquil]-4-hidroxi-piran-2-ona que incluyen trans-(±)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[(2-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida.

La patente de Estados Unidos número 5.273.995, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, describe el enantiómero que tiene la fórmula R del ácido abierto en el anillo de trans-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[(2-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida, es decir, ácido [R-(R*,R*)-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico, que es la atorvastatina.

Las patentes de Estados Unidos números 5.003.080, 5.097.045, 5.103.024, 5.124.482, 5.149.837, 5.155.251, 5.216.174, 5.245.047, 5.248.793, 5.280.126, 5.397.792, 5.342.952, 5.298.627, 5.446.054, 5.470.981, 5.489.690,

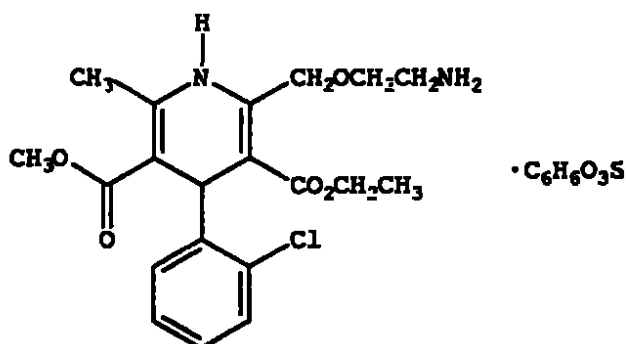
5.489.691, 5.510.488, 5.998.633 y 6.087.511, que se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva, describen diversos procedimientos e intermedios claves para preparar atorvastatina.

5 Las formas cristalinas de atorvastatina de calcio se describen en las patentes de Estados Unidos números 5.969.156 y 6.121.461, que se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

10 Las formulaciones orales estables de atorvastatina de calcio se describen en las patentes de Estados Unidos números 5.686.104 y 6.126.971.

15 La amlodipina y los compuestos de dihidropiridina relacionados se describen en la patente de Estados Unidos número 4.572.909, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, como potentes agentes anti-
isquémicos y antihipertensores. La patente de Estados Unidos número 4.879.303, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, describe la sal de bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina).
20 La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueadores de canales de calcio potentes y de larga duración. Como tales, la amlodipina y el besilato de amlodipina y otras sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensores y agentes anti-isquémicos.
25 La amlodipina y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se describen también en la patente de Estados Unidos número 5.155.120 por tener utilidad en el tratamiento del fallo cardíaco congestivo. El besilato de amlodipina se comercializa actualmente como Norvasc®. La amlodipina tiene la fórmula
30

22



La aterosclerosis es un estado caracterizado por depósitos de lípidos irregularmente distribuidos en el interior de las arterias, incluidas las arterias coronarias, carótidas y periféricas. La enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica (en lo sucesivo denominada "CHD") supone un 53% de todas las muertes atribuibles a un acontecimiento cardiovascular. La CHD supone casi la mitad (aproximadamente 50-60 miles de millones de dólares) de los gastos totales sanitarios cardiovasculares en Estados Unidos y aproximadamente un 6% del presupuesto médico nacional global cada año. A pesar de los intentos de modificar factores de riesgo secundarios como, entre otros, tabaco, obesidad y falta de ejercicio y tratamiento de dislipidemia con modificación de la dieta y terapia con fármacos, la CHD continua siendo la causa más común de muerte en los Estados Unidos.

Los elevados niveles de colesterol en sangre y lípidos en sangre son estados involucrados en la aparición de la aterosclerosis. Es bien conocido que los inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa (HMG-CoA-reductasa) son eficaces para disminuir el nivel de colesterol en plasma sanguíneo, especialmente el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en el hombre (Brown y Goldstein, *New England Journal of Medicine*, 1981; 305(9):515-517). Se ha establecido actualmente que la disminución de los niveles de LDL-C proporciona protección frente a la enfermedad cardíaca de las coronarias (véase, por ejemplo, "The Scandinavian Simvastatin Survival Study

73

Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)", *Lancet*, 1994; 344:1383-1389; y Shepherd J. et al., "Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia", *New England Journal of Medicine*, 1995; 333:1301-1307).

La angina de pecho es un dolor opresivo grave en el pecho, que se irradia a menudo desde el precordio hasta el hombro izquierdo y hacia abajo por el brazo izquierdo. A menudo, la angina de pecho es debida a la isquemia del corazón y habitualmente está causada por la enfermedad coronaria.

Actualmente, el tratamiento sintomático de la angina de pecho varía significativamente de un país a otro. En los Estados Unidos, los pacientes que presentan angina de pecho estable sintomática son frecuentemente tratados con procedimientos quirúrgicos o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Los pacientes que experimentan PTCA u otros procedimientos quirúrgicos diseñados para tratar la angina de pecho experimentan frecuentemente complicaciones como restenosis. Esta restenosis se puede manifestar como una respuesta proliferativa a corto plazo al trauma inducido por la angioplastia o una progresión a largo plazo del procedimiento aterosclerótico tanto en vasos injertados como en segmentos angioplastiados.

El tratamiento sintomático de la angina de pecho involucra el uso de un cierto número de fármacos, frecuentemente como una combinación de dos o más de las siguientes clases: bloqueadores beta, nitratos y bloqueadores de canales de calcio. La mayor parte, si no la totalidad, de estos pacientes requiere una terapia con un agente de disminución de lípidos también. El Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP) reconoce pacientes con una enfermedad de arterias coronarias existente como una clase especial que requiere un manejo agresivo de LDL-C elevado.

La amlodipina ayuda a prevenir la isquemia de miocardio en pacientes con angina de pecho en ejercicio, reduciendo la resistencia periférica total, o carga posterior, que reduce el producto a presión proporciona y, por tanto, la demanda de oxígeno del miocardio a cualquier nivel particular de ejercicio. En pacientes con angina de pecho vasoespástica, la amlodipina se ha demostrado que bloquea la constricción y, por tanto, restaura el suministro de oxígeno del miocardio. Adicionalmente, la amlodipina se ha mostrado que aumenta el suministro de oxígeno del miocardio dilatando las arterias coronarias.

La hipertensión coexiste frecuentemente con la hiperlipidemia, y ambas son consideradas como factores de riesgo principales para el desarrollo de la enfermedad cardíaca que resulta finalmente en acontecimientos cardíacos adversos. Esta acumulación de factores de riesgo es potencialmente debida a un mecanismo común. Adicionalmente, el cumplimiento del paciente con el manejo de la hipertensión es generalmente mejor que el cumplimiento del paciente con la hiperlipidemia. Por lo tanto, sería ventajoso que los pacientes tuvieran una única terapia que tratara estos dos estados.

La enfermedad cardíaca coronaria es una enfermedad multifactorial en la que la incidencia y la gravedad están afectadas por el perfil de lípidos, la presencia de diabetes y el sexo del sujeto. La incidencia está afectada también por el tabaco y la hipertrofia ventricular izquierda que es secundaria para la hipertensión. Para reducir significativamente el riesgo de la enfermedad cardíaca coronaria, es importante manejar la totalidad del espectro de riesgos. Por ejemplo, los ensayos de intervención sobre la hipertensión no han conseguido demostrar una completa normalización en la mortalidad cardiovascular debido a la enfermedad cardíaca coronaria. El tratamiento con inhibidores de la síntesis de colesterol en pacientes con y sin enfer-

8

medad arterial coronaria reduce el riesgo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El estudio "Framingham Heart Study", un estudio prospectivo continuado de hombres y mujeres adultos, ha mostrado que ciertos factores de riesgo pueden ser usados para predecir el desarrollo de la enfermedad cardiaca coronaria (véase Wilson et al., *Am. J. Cardiol.*, 1987;59(14)91G-94G). Estos factores incluyen la edad, género, nivel total de colesterol, nivel de lipoproteínas de densidad elevada (HDL), presión sanguínea sistólica, tabaquismo, intolerancia a la glucosa y alargamiento cardiaco (hipertrofia ventricular izquierda en electrocardiograma o corazón agrandado en rayos X de pecho). Las calculadoras y ordenadores se pueden programar fácilmente usando una función logística multivariada que permita el cálculo de la probabilidad condicional de acontecimientos cardiovasculares. Estas determinaciones, basadas en una experiencia con 5.209 hombres y mujeres que participaron en el estudio Framingham, estiman el riesgo de enfermedad arterial coronarias sobre períodos variables de seguimiento. Las tasas de incidencia moderadas varían en el intervalo desde menos 1% hasta más de 80% sobre un intervalo arbitrariamente seleccionado de 6 años. Sin embargo, estas tasas son típicamente menores que 10% y raramente sobrepasan un 45% y 25% en mujeres.

Kramsch et al., en *Journal of Human Hypertension*, 1995, (Suppl. 1) : 53-59, describen el uso de bloqueadores de canales de calcio, incluida la amlodipina, para tratar la aterosclerosis. Esa referencia sugiera adicionalmente que la aterosclerosis puede ser tratada con una combinación de amlodipina y un agente de disminución de lípidos. Los ensayos con seres humanos han mostrado que los bloqueadores de canales de calcio tienen efectos ventajosos en el tratamiento de lesiones ateroscleróticas tempranas (véase, por ejemplo, Lichtlen. P.R. et al. "Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine", *Lan-*

26

cet, 1990;335:1109-1113; y Waters D. et al., "A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis", *Circulation*, 1990;81:1940-1953). La patente de Estados Unidos número 4.681.893 describe ciertas estatinas, incluida la atorvastatina, son agente hipolipidémicos y, como tales, son útiles para tratar la aterosclerosis. Jukema et al., *Circulation*, 1995; (Suppl. 1): 1-197, describen que hay una evidencia de que los bloqueadores de canales de calcio actúan sinérgicamente en combinación con agentes para la disminución de lípidos (por ejemplo, inhibidores de HGM-CoA-reductasa), específicamente la pravastatina. Orekhov et al., *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1997; 11:350, describen el uso de amlodipina en combinación con lovastatina para el tratamiento de la aterosclerosis.

La solicitud de patente internacional publicada WO 99/11259 describe combinaciones terapéuticas que comprenden amlodipina y atorvastatina. Por tanto, es deseable posibilitar la administración de estos dos agentes farmacéuticos a un paciente que necesite una terapia dual. Además de ello, es incluso más deseable posibilitar la administración de estos dos agentes en una forma de dosificación única.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación estable que tenga una buena biodisponibilidad. Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición estable con bajos niveles de impurezas y/o degradantes que se puedan producir durante la preparación y/o posterior almacenamiento de la composición. Se ha encontrado sorprendente e inesperadamente que la amlodipina y la atorvastatina se pueden formular en una forma de dosificación única que es estable, tiene una biodisponibilidad equivalente a la administración de cada agente terapéutico en una forma de dosificación separada, y contiene niveles muy bajos de impurezas y/o degradantes a pesar de las incompatibilidades conocidas entre

2X

la amlodipina y la atorvastatina.

SUMARIO DE LA INVENCION

Consecuentemente, el primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende dos
5 componentes:

(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 Un segundo aspecto de la presente invención es un método para preparar una composición farmacéutica que comprende:

[A] Una granulación de atorvastatina que comprende:

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

25 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 disgregante y un agente disgregante en un aparato de granulación;

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

30 Etapa (4) - secar la granulación en un aparato secador;

[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;

35 Etapa (2) - hacer pasar la mezcla en polvo a través de

28

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
5 forma de dosificación sólida.

Un tercer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que tiene niveles bajos de productos de degradación y/o impurezas.

Un cuarto aspecto de la presente invención es un método de uso de las composiciones farmacéuticas para tratar
10 sujetos que padecen angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, y para tratar sujetos que presentan síntomas de riesgo cardíaco, incluidos sujetos humanos.

Un quinto aspecto de la presente invención es un envase terapéutico o estuche de ensayo adecuado para una distribución comercial, que comprende un recipiente y una composición farmacéutica que tienen niveles bajos de productos de degradación y/o impurezas.

20 DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se describe adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes, que se refieren a las Figuras 1 a 18 que se acompañan, cuyas particularidades en breve se proporcionan a continuación.

La Figura 1. Perfiles medios de concentración en plasma de amlodipina-tiempo a continuación de la administración conjunta de comprimidos de mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina (símbolos en blanco) y comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (símbolos
25 en negro). Los paneles superior e inferior son gráficos lineales y semi-logarítmicos, respectivamente.

La Figura 2. Perfiles medios de concentración en plasma de atorvastatina-tiempo a continuación de administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de
35 atorvastatina (símbolos en negro) y comprimidos de terapia

28

dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (símbolos en blanco). Los paneles superior e inferior son gráficos lineales y semi-logarítmicos, respectivamente.

Figura 3. Valores de C_{max} individuales de amlodipina a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 4. Valores individuales de AUC ($0-\infty$) de amlodipina a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 5. Valores individuales de C_{max} de atorvastatina a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 6. Valores individuales de atorvastatina ($0-\infty$) a continuación de administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos respectivamente.

Figura 7. Perfiles medios de concentración en plasma de amlodipina-tiempo a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina (símbolos en negro) y comprimidos de terapia

80

dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (símbolos en blanco). Los paneles superior e inferior son gráficos lineales y semi-logarítmicos, respectivamente.

Figura 8. Perfiles medios de concentración en plasma de atorvastatina-tiempo a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina (símbolos en negro) y comprimidos de terapia dual de 10 de mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (símbolos en blanco). Los paneles superior e inferior son gráficos lineales y semi-logarítmicos, respectivamente.

Figura 9. Valores individuales de C_{max} de amlodipina a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 10. Valores individuales de amlodipina (0-∞) a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 11. Valores individuales de C_{max} de atorvastatina a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 12. Valores individuales de atorvastatina (0-∞) a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina

61

(Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representado por círculos y triángulos, respectivamente.

5 Figura 13. Perfiles medios de concentración en plasma de amlodipina-tiempo a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg de atorvastatina (símbolos en negro) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina
10 (símbolos en blanco). Los paneles superior e inferior son gráficos lineales y semi-logarítmicos, respectivamente.

 Figura 14. Perfiles medios de concentración en plasma de atorvastatina-tiempo a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg
15 de atorvastatina (símbolos en negro) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina (símbolos en blanco). Los paneles superior e inferior son gráficos lineales y semi-logarítmicos, respectivamente.

 Figura 15. Valores individuales de C_{max} de amlodipina
20 a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos,
25 respectivamente.

 Figura 16. Valores individuales de amlodipina (0-∞) a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual del 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos
30 individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

 Figura 17. Valores individuales de C_{max} de atorvastatina a continuación de la administración conjunta de com-

82

primidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

Figura 18. Valores individuales de atorvastatina (0- ∞) a continuación de la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina (Ensayo). Valores de sujetos individuales y medios representados por círculos y triángulos, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden amlodipina o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma y atorvastatina o una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma.

La amlodipina se puede preparar fácilmente como se describe en la patente de Estados Unidos número 4.572.909, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. El besilato de amlodipina, que se comercializa actualmente como Norvasc®, se puede preparar como se describe en la patente de Estados Unidos número 4.879.303, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueadores de canales de calcio potentes y de larga duración.

La atorvastatina se puede preparar fácilmente como se describe en las patentes de Estados Unidos números 5.273.995 y 5.969.156, que se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva. La sal de hemicalcio de atorvastatina se comercializa en la actualidad como Lipitor®.

Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos como ácidos alifáticos mono- y di-carboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí-alcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen, por tanto, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato y similares. También están contempladas las sales de aminoácidos como arginato y similares y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *J. of Pharma. Sci.* 1977;66:1).

Las sales por adición de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de una manera convencional. La forma de base libre puede ser regenerada poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de bases libres difieren de sus respectivas formas de sales en alguna medida en ciertas propiedades físicas como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

Las sales por adición de bases farmacéuticamente acep-

gh

tables se forman con metales o aminas, como metales alcali-
nos y alcalino-térreos o aminas orgánicas. Ejemplos de me-
tales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio,
calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-
5 dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolami-
na, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y
procaina (véase, por ejemplo, Berge et al., supra, 1977).

Las sales por adición de bases de dichos compuestos
ácidos se preparan poniendo en contacto la forma de ácido
10 libre con una cantidad suficiente de la base deseada para
producir la sal de la manera convencional. La forma de áci-
do libre puede ser regenerada poniendo en contacto la forma
de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera
convencional. Las formas de ácidos libres difieren de sus
15 respectivas formas de sales en alguna medida en ciertas
propiedades físicas como la solubilidad en disolvente pola-
res, pero por lo demás las sales son equivalentes a su res-
pectivo ácido libre para los fines de la presente inven-
ción.

20 Adicionalmente, los compuestos de la presente inven-
ción pueden existir en formas no solvatadas así como en
formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En ge-
neral, las formas solvatadas, incluidas, las formas hidra-
tadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y está
25 previsto que estén incluidas dentro del alcance de la pre-
sente invención.

La amlodipina es un compuesto racémico debido a la si-
metría en la posición 4 del anillo de dihidropiridina. Los
enantiómeros R y S se pueden preparar como se describe por
30 Arrowsmith et al., *J. Med. Chem.*, 1986; 29:1696. La activi-
dad bloqueadora de canales de calcio de la amlodipina está
confinada sustancialmente al isómero S(-) y a la mezcla ra-
cémica que contiene las formas R(+) y S(-) [véase la soli-
citud de patente internacional número PCT/EP 94/02697 (WO
35 95/05822)]. El isómero R(+) tiene poca o ninguna actividad

45

- bloqueadora de canales de calcio. Sin embargo, el isómero R(+) es un potente inhibidor del desplazamiento de células de músculos lisos. Por tanto, el isómero R(+) es útil en el tratamiento o prevención de la aterosclerosis [véase la solicitud de patente internacional número PCT/EP 95/00847 (WO 95/25722)]. Basándose en lo que antecede, un experto en la técnica podría escoger el isómero R(+), el isómero S(-) o la mezcla racémica del isómero R(+) y el isómero S(-) para su uso en la combinación de esta invención.
- 10 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables son sólidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos y supositorios. Un vehículo sólido puede estar
- 15 constituido por una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromáticos, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante.
- 20 Por ejemplo, los tensioactivos aniónicos incluyen docusato de sodio y lauril-sulfato de sodio; los aglutinantes incluyen goma arábiga, carbomer, carboximetil-celulosa de sodio, dextrina, etil-celulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado (tipo 1), hidroxietil-celulosa,
- 25 hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, silicato de magnesio-aluminio, maltodextrina, metil-celulosa, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón y ceína; los tensioactivos catiónicos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio
- 30 y certrimida, los diluyentes incluyen carbonato de calcio, sulfato de calcio, dextratos, dextrina, dextrosa, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (tipo 1), caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, polimetacrilatos, cloruro de pota-
- 35

86

sio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico; los disgregantes incluyen carboximetil-celulosa de calcio, carboximetil-celulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, silicato de magnesio-aluminio, metil-celulosa, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón-glicolato de sodio y almidón; los agentes aromáticos incluyen etil-maltol, etil-vanillina, maltol, mentol y vanillina; los mejoradores de flujo incluyen dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico; los agentes granulantes incluyen goma arábiga, dextrosa, gelatina, povidona, almidón y tragacanto; los lubricantes incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado (tipo 1), aceite mineral ligero, lubritab, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril-sulfato de sodio, estearil-fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc; los tensioactivos no iónicos incluyen monooleato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán, poli(alcohol vinílico) y ésteres de sorbitán; los conservantes incluyen alcohol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, butil-paraben, cetrimida, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cresol, etilparaben, glicerina, imidurea, metilparaben, fenol, fenoxietanol, poli(alcohol etílico), acetato fenil-mercúrico, borato fenil-mercúrico, nitrato fenil-mercúrico, sorbato de potasio, propilenglicol, propilparaben, benzoato de sodio, propionato de sodio y timerosal; los agentes solubilizantes incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, benzoato de bencilo, ciclodextrinas, monoestearato de glicerilo, lecitina, poloxamer, polioxietileno-alquil-éteres,

gX

derivados de polioxietileno-aceite de ricino, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno-sorbitán, estearatos de polioxietileno, ésteres de sorbitán y ácido esteárico; los agentes suspensores incluyen goma arábica, bentonita, carbomer, carboximetil-celulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, caolín, silicato de magnesio-aluminio, solución de maltitol, metil-celulosa, celulosa microcristalina, povidona, celulosa en polvo, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón-glicolato de sodio, almidón, tragacanto y goma de xantan .

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En la forma de dosificación sólida, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesarias propiedades aglutinantes en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de 5% a aproximadamente 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son: carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" está previsto que incluya la formulación del compuesto activo con el material encapsulante como un vehículo que proporcione una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con el mismo. Análogamente, están incluidos los sellos y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para una administración oral.

La preparación farmacéutica está preferentemente en

48

forma de dosificación unitaria que contiene cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede estar en una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, como comprimidos, envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

10 Específicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan usando el siguiente procedimiento general:

[A] Se prepara una granulación de atorvastatina como sigue:

15 Etapa (1) - un agente tensioactivo como, por ejemplo, polisorbato 80, lauril-sulfato de sodio y similares se disuelve en agua y un aglutinante como, por ejemplo, hidroxipropil-celulosa, povidona, hidroxipropil-celulosa (HPMC), Starch 1500, almidón y similares es añadido e hidratado;

20 Etapa (2) - se mezcla atorvastatina de calcio con un agente alcalinizante que forme un pH mayor que 5 como, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de di- y tri-calcio y similares, un material de carga/diluyente como, por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón, almidón, Starch 1551, sorbitol, manitol y similares, un material de carga/diluyente/agente disgregante como, por ejemplo, Starch 1551, Starch 1550 y similares y un agente disgregante como, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, almidón-glicolato de sodio, poliplasdon, almidón, carboximetil-celulosa (CMC) y similares en un aparato de granulación como, por ejemplo, un granulador/secador de lecho fluidizado, un mezclador/granulador de cizallamiento elevado, un mezclador/granulador de doble envoltura, un mezclador/granulador de cinta y similares;

35 Etapa (3) - la mezcla en polvo de la Etapa (2) se gra-

nula con la solución de la Etapa (1) en un aparato de granulación; 169

Etapa (4) - la granulación se seca en un aparato secador como, por ejemplo, un granulador-secador de lecho fluidizado, una estufa, un secador de cinta transportadora, un
5 secador de microondas y similares;

[B] Se prepara una formulación final como sigue:

Etapa (1) - besilato de amlodipina, un material de carga/diluyente como, por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón, Starch
10 1551 y similares, un agente disgregante como, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, almidón-glicolato de sodio, poliplasdon, almidón, CMC y similares y un mejorador de flujo como, por ejemplo, dióxido de silicio, esterotex, ácido esteárico, siloide y similares son añadidos a la granulación
15 de atorvastatina y se trituran haciendo pasar a través de un triturador como, por ejemplo, un molino Comil, un molino Fritz, un molino Oscillator, un molino Pin y similares;

Etapa (2) - el material triturado se combina en un
20 mezclador como se describió anteriormente con un agente lubricante como, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, talco y similares; y

Etapa (3) - la granulación combinada se comprime en un aparato para comprimir en forma de comprimidos.

25 Preferentemente, el granulador-secador usado para preparar las composiciones farmacéuticas es un granulador-secador de lecho fluidizado (FBGD).

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen, además de los agentes farmacéuticos activos, un agente agente alcalinizante que se usa
30 como un "regulador de la biodisponibilidad" para controlar la solubilidad y la biodisponibilidad de la formulación y como un "mejorador de la estabilidad". La expresión "regulador de la biodisponibilidad" significa una sustancia usada
35 en la formulación que tiene un efecto sobre la solubili-

dad del (o los) agente(s) farmacéutico(s) y, por tanto, puede ser usado para regular los parámetro fármacocinéticos de los agentes. La expresión "mejorador de la estabilidad" se refiere al uso de un agente alcalinizante para estabilizar atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las presentes composiciones farmacéuticas.

"Reguladores de la biodisponibilidad" se puede usar un usar en un sentido positivo, es decir, su presencia puede servir para aumentar el nivel en sangre de la formulación o se pueden usar en un sentido negativo en el que su presencia sirve para suprimir el nivel en sangre de la formulación. Por tanto, es posible, usando una cantidad apropiada de un regulador de la biodisponibilidad adecuado, optimizar la biodisponibilidad de una formulación particular.

Como se indica, las composiciones de la presente invención emplean como el regulador de la biodisponibilidad un agente alcalinizante, como carbonato de calcio, carbonato de dicalcio, carbonato de tricalcio y similares.

En los comprimidos preparados según la invención, el agente alcalinizante se comporta en un sentido positivo y sirve para aumentar la biodisponibilidad del componente de atorvastatina. Preferentemente, se usa carbonato de calcio en una relación de aproximadamente 1:1 a 1:4 peso/peso (p/p) de atorvastatina de calcio a carbonato de calcio. Lo más preferido es una relación de 1:3 p/p de atorvastatina de calcio a carbonato de calcio.

Adicionalmente, otros vehículos preferidos incluye celulosa microcristalina, Starch 1551, Starch 1500, croscarmelosa de sodio, polisorbato 80, hidroxipropil-celulosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio usados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden aproximadamente 0,25% a aproximadamente 10% de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la

al

misma y aproximadamente 2,5% a aproximadamente 20% de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; preferentemente de forma aproximada 0,5% a aproximadamente 7% de besilato de amlodipina y aproximadamente 10% a 5 aproximadamente 20% de atorvastatina de calcio.

De acuerdo con la presente invención, las siguientes son combinaciones de dosificaciones de terapia dual fijas usadas en las composiciones farmacéuticas.

Atorvastatina de calcio (mg) como componente activo	Besilato de amlodipina (mg) como componente activo
5	2,5
10	2,5
20	2,5
40	2,5
80	2,5
5	5
10	5
20	5
40	5
80	5
5	10
10	10
20	10
40	10
80	10

10

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades y estados en un sujeto como agina de pecho, aterosclerosis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, y para tratar sujetos que presentan 15 síntomas de riesgo cardíaco, con una combinación de ingredientes activos como se describen con anterioridad, que

pueden ser administrados en una forma de dosificación sólida que tenga niveles bajos de producto de degradación y/o impurezas contenidos en un envase terapéutico o estuche de ensayo. El estuche de ensayo incluye la forma de dosificación sólida y un recipiente. Normalmente, el estuche de ensayo incluye direcciones para la administración de la forma de dosificación. El recipiente puede estar en cualquier configuración o forma convencional, como es conocido en la técnica, por ejemplo, una caja de papel, una botella de vidrio o plástico, un envase de ampolla con una dosificación individual para apretar la parte posterior según un esquema terapéutico.

Las composiciones y los métodos farmacéuticos de la presente invención están todos adaptados para un uso terapéutico como agentes en el tratamiento de angina de pecho, aterosclerosis y un estado caracterizado por la presencia tanto de hipertensión como de hiperlipidemia en mamíferos, particularmente seres humanos. Adicionalmente, como estas enfermedades y estados están estrechamente relacionados con el desarrollo de una enfermedad cardíaca y estados cardíacos adversos, estas combinaciones y métodos, debido a su acción como antianginales, antiateroscleróticos, antihipertensores y antihiperlipidémicos, son útiles en el tratamiento del riesgo cardíaco.

Cuando se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "riesgo cardíaco" significa la probabilidad de que un sujeto sufra en el futuro un acontecimiento cardíaco adverso como, por ejemplo, infarto de miocardio, parada cardíaca, fallo cardíaco o isquemia cardíaca. El riesgo cardíaco se calcula usando la ecuación de riesgo de Framingham como se expuso con anterioridad. La expresión "tratamiento del riesgo cardíaco" significa que se reduce sustancialmente el riesgo de futuros acontecimientos cardíacos adversos.

La utilidad de los compuestos de la presente invención

13

como agentes medicinales en el tratamiento de aterosclerosis en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se demuestra por la actividad de los compuestos de la invención en ensayos convencionales y protocolos clínicos descritos en la
5 solicitud de patente publicada número WO 99/11259, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

Las siguientes cantidades de dosificaciones y otras cantidades de dosificaciones expuestas en cualquier otro
10 lugar en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anejas son para un sujeto humano medio que tenga un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. El facultativo experto será capaz de determinar fácilmente de dosificación requerida para un sujeto cuyo peso se sitúe fuera
15 del intervalo de 65 kg a 70 kg, basándose en el historial médico del sujeto y la presencia de enfermedades, por ejemplo, diabetes, en el sujeto. Todas las dosis expuestas en la presente memoria descriptiva, y en las reivindicaciones anejas, son dosis diarias.

20 En general, de acuerdo con esta invención, el besilato de amlodipina se administra generalmente en una dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg del componente activo. Preferentemente, el besilato de amlodipina se administra en una dosificación de aproximadamente 5
25 mg a aproximadamente 10 mg del componente activo. Se reconocerá por una persona experta que se pueden usar en esta invención la forma de base libre u otras formas de sales de besilato de amlodipina. El cálculo de la cantidad de la dosificación para estas otras formas o para la forma de base
30 libre u otras formas de besilato de amlodipina se lleva fácilmente realizando una relación sencilla con relación a los pesos moleculares de las especies involucradas.

En general, con esta invención, la atorvastatina se administra en una dosificación de aproximadamente 0,5 mg a
35 aproximadamente 160 mg del componente activo. Preferente-

ah

mente, la atorvastatina se administra en una dosificación de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg del componente activo. Debe reconocerse por una persona experta que se pueden usar en esta invención la forma de ácido libre u
5 otras formas de sales de atorvastatina de calcio. El cálculo de la cantidad de la dosificación para estas otras formas de la forma de ácido libre u otras formas de sales de atorvastatina de calcio se llevan a cabo fácilmente realizando una relación simple con relación a los pesos moleculares de las especies involucradas.
10

ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Se llevaron a cabo estudios de bioequivalencia de dosis únicas comparando comprimidos de terapia dual de besilato de amlodipina/atorvastatina de calcio respecto a comprimidos conjuntamente administrados de besilato de amlodipina y atorvastatina de calcio.
15

Específicamente, se llevaron a cabo comparaciones entre los siguientes regímenes de dosificación:

(1) comprimido de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina frente a comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina
20

(2) comprimido de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina frente a comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina

(3) comprimido de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina frente a comprimidos de 10 mg de amlodipina y dos de 40 mg de atorvastatina.
25

En todos los casos, los comprimidos de terapias duales fueron bioequivalentes a la administración conjunta de comprimidos separados de amlodipina y atorvastatina. Los detalles de los estudios se describen en los Ejemplos 2-4 y Tablas 1-3.
30

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Las impurezas y/o degradantes totales de la atorvastatina después de almacenar la composición farmacéutica a
35

95

25°C/60% de humedad relativa (RH) durante 24 meses no debe ser más de 2,0%. Adicionalmente, las siguientes impurezas y/o degradantes específicos no deben ser más de 0,5%:

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

(2R-trans)-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y

10 3-[(4-fluorofenil)carbonil]-2-(2-metil-1-oxopropil)-N,3-difenil-2-oxiranocarboxamida.

Las impurezas y/o degradantes totales de la amlodipina después de almacenar la composición farmacéutica a 25°C/60% de RH durante 24 meses no debe ser más de 2,0%. Adicional-
15 mente, las siguientes impurezas y/o degradantes específicos no deben ser más de 1,0%:

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

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

Se evaluó la estabilidad de comprimidos de terapia dual de atorvastatina/amlodipina almacenados a 40°C/75% de
25 RH. Específicamente, se evaluaron las siguientes combinaciones:

(1) 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina;

(2) 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina;

(3) 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina.

30 La Tabla 4 muestra los resultados de un análisis de los productos de degradación de los comprimidos de terapia dual comparados con comprimidos de Lipitor® comercial (atorvastatina de calcio) después de una estabilidad de 3 meses a 40°C/75% de RH. En todos los casos, los productos

de degradación totales de los comprimidos de terapia dual fueron comparables o mejores que los de los comprimidos de Lipitor®.

5 Este estudio acelerado a 40°C/75% de RH durante 3 meses un procedimiento estándar para predecir la estabilidad de la vida en almacenamiento de compuestos farmacéuticos a 25°C/60% de RH durante 24 meses.

10 Los resultados anteriores muestran que las composiciones farmacéuticas de la presente invención no solamente son estables, sino que tienen también una biodisponibilidad equivalente a la administración de cada uno de los agentes terapéuticos en una forma de dosificación separada.

15 Los siguientes ejemplos no limitativos incluyen los métodos preferidos de los inventores para preparar y usar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

27

Tabla 1. Resumen de valores de parámetros farmaco-cinéticos tras la administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina (Ensayo).

Parámetro	Valores medios de cuadrados mínimos		Relación	Intervalo de confianza de 90%
	Administración conjunta de comprimidos separados (Referencia)	Comprimidos de terapia dual (Ensayo)		
Amlodipina, análisis estándar				
C _{max} , ng/ml	2,79	2,77	99,1	95,7 a 103
t _{max} , h	7,41	8,06	109	No aplicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	136	134	98,1	94,9 a 101
AUC(0-∞), ng·h/ml	152	149	98,2	94,8 a 102
t _{1/2} , h	51,6	49,5	96,1	88,8 a 103
Amlodipina, normalizada Contenido				
nC _{max} , ng/ml	2,79	2,94	105	102 a 109
nAUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	136	142	104	101 a 108
nAUC(0-∞)	152	159	104	101 a 108
Atorvastatina				
C _{max} , ng/ml	2,52	2,30	91,0	82,0 a 101
t _{max} , h	0,624	1,12	180	No aplicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	12,8	12,3	95,8	88,6 a 104
AUC(0-∞), ng·h/ml	18,4	18,4	100	90,2 a 111
t _{1/2} , h	9,12	10,2	112	82,0 a 142

C_{max} = Concentración máxima en plasma.
t_{max} = tiempo para C_{max}.
AUC(0-t_{lqc}) = Área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde un tiempo cero hasta el tiempo para la última concentración cuantificable.
AUC(0-∞) = Área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde un tiempo cero extrapolado hasta infinito.
t_{1/2} = Semivida terminal.
nC_{max} y nAUC = Valores normalizados para el contenido de amlodipina.
Relación = Relación de valores medios de tratamiento, expresada como porcentaje (100% x ensayo/referencia).
Intervalo de confianza de 90% = Intervalo de confianza de 90% estimado para la relación (ensayo/referencia) de los valores medios de tratamiento, expresado como el porcentaje de la media de referencia.

98

Tabla 2. Resumen de valores de parámetros farmaco-cinéticos tras la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina (Ensayo).

Parámetro	Valores medios de cuadrados mínimos		Relación	Intervalo de confianza de 90%
	Administración conjunta de comprimidos separados (Referencia)	Comprimidos de terapia dual (Ensayo)		
Amlodipina				
C _{max} , ng/ml	5,77	6,26	109	105 a 113
t _{max} , h	7,28	7,33	101	No aplicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	287	298	104	101 a 107
AUC(0-∞), ng·h/ml	320	331	103	100 a 107
t _{1/2} , h	51,7	51,6	99,7	94,6 a 105
Atorvastatina				
C _{max} , ng/ml	15,0	14,2	95,0	82,1 a 110
t _{max} , h	0,641	1,09	170	No aplicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	71,5	79,1	111	104 a 117
AUC(0-∞), ng·h/ml	80,4	88,2	110	103 a 116
t _{1/2} , h	12,3	15,3	124	98,2 a 149

- C_{max} = Concentración máxima en plasma.
t_{max} = tiempo para C_{max}.
AUC(0-t_{lqc}) = Área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde un tiempo cero hasta el tiempo para la última concentración cuantificable.
AUC(0-∞) = Área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde un tiempo cero extrapolado hasta infinito.
t_{1/2} = Semivida terminal.
nC_{max} y nAUC = Valores normalizados para el contenido de amlodipina.
Relación = Relación de valores medios de tratamiento, expresada como porcentaje (100% x ensayo/referencia).
Intervalo de confianza de 90% = Intervalo de confianza de 90% estimado para la relación (ensayo/referencia) de los valores medios de tratamiento, expresado como el porcentaje de la media de referencia.

apcl

Tabla 3. Resumen de valores de parámetros farmaco-cinéticos tras la administración conjunta de comprimidos de 10 mg de amlodipina y 2 x 40 mg de atorvastatina (Referencia) y comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina (Ensayo).

Parámetro	Valores medios de cuadrados mínimos		Relación	Intervalo de confianza de 90%
	Administración conjunta de comprimidos separados (Referencia)	Comprimidos de terapia dual (Ensayo)		
Amlodipina				
C _{max} , ng/ml	5,08	5,00	98,6	95,4 a 102
t _{max} , h	7,39	7,44	101	No aplicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	270	262	97,0	94,2 a 99,9
AUC(0-∞), ng·h/ml	303	298	98,4	95,4 a 101
t _{1/2} , h	52,6	55,7	106	99,9 a 112
Atorvastatina				
C _{max} , ng/ml	33,7	33,7	100	87,8 a 114
t _{max} , h	1,09	1,58	144	No aplicable
AUC(0-t _{lqc}), ng·h/ml	168	170	101	95,1 a 108
AUC(0-∞), ng·h/ml	177	181	95	94,8 a 109
t _{1/2} , h	12,7	15,51	122	101 a 143

- C_{max} = Concentración máxima en plasma.
t_{max} = tiempo para C_{max}.
AUC(0-t_{lqc}) = Área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde un tiempo cero hasta el tiempo para la última concentración cuantificable.
AUC(0-∞) = Área bajo el perfil de concentración en plasma-tiempo desde un tiempo cero extrapolado hasta infinito.
t_{1/2} = Semivida terminal.
nC_{max} y nAUC = Valores normalizados para el contenido de amlodipina.
Relación = Relación de valores medios de tratamiento, expresada como porcentaje (100% x ensayo/referencia).
Intervalo de confianza de 90% = Intervalo de confianza de 90% estimado para la relación (ensayo/referencia) de los valores medios de tratamiento, expresado como el porcentaje de la media de referencia.

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 RH durante 3 meses									
Producto	Comprimidos de terapia dual de amlodipina/atorvastatina						Comprimidos de Lipitor®		
Dosis	50 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	0,30
Amlodipina									
Productos totales de degradación (%)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N/A	N/A	N/A

N/A = No aplicable
ND = No detectado.

100

101

EJEMPLO 1

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA PREPARAR COMPRIMIDOS
DE TERAPIA DUAL DE ATORVASTATINA DE
CALCIO/BESILATO DE AMLODIPINA

5 [A] Granulación de atorvastatina

Etapa 1 - Se disuelve polisorbato 80 en agua purificada a 50°C y se añade hidrato de hidroxipropil-celulosa. Se deja que la solución se enfríe a temperatura ambiente.

10 Etapa 2 - Se mezclan atorvastatina de calcio, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, *Starch 1500* y croscarmelosa de sodio en un granulador/secador de lecho fluidizado (FBG/D) o un mezclador/granulador de cizallamiento elevado.

15 Etapa 3 - Se granula la mezcla en polvo de la Etapa 2 con la solución de la Etapa 1 en FBG/D o un mezclador/granulador de cizallamiento elevado.

Etapa 4 - Se seca la granulación en el FBG/D u otro aparato secador hasta un contenido de humedad (pérdida tras secar, LOD) menor o igual 2,0%.

20 [B] Formulación final

Etapa 1 - Se añaden besilato de amlodipina, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio a la granulación de atorvastatina de la Etapa [A].

25 Etapa 2 - Se hace pasar la mezcla en polvo a través de un triturador, por ejemplo, un molino Comil.

Etapa 3 - Se añade estearato de magnesio a la mezcla en polvo triturada de la Etapa 2 y se combina en un mezclador de depósito, un mezclador en V, un mezclador de cinta o similares.

30 Etapa 4 - Se comprime la granulación combinada final en forma de comprimidos usando un aparato para preparar comprimidos.

35 Tabla 5. Proporciona la presentación de la formulación de núcleos de comprimidos de terapia dual de besilato de amlodipina/atorvastatina de calcio.

Tabla 5. Núcleos de comprimidos de terapia dual de amlodipina/atorvastatina

Dosis de atorvastatina (mg)	10		20		40		80	
Dosis de amlodipina (mg)	5	10	5	10	5	10	5	10
Granulación de atorvastatina								
Atorvastatina de calcio	10,85	10,85	21,70	21,70	43,40	43,40	86,80	86,80
Carbonato de calcio	33,15	33,15	66,30	66,30	132,60	132,60	265,20	265,20
Croscarmelosa de sodio	3,00	3,00	6,00	6,00	12,00	12,00	24,00	24,00
Celulosa microcristalina	13,85	13,85	27,70	27,70	55,40	55,40	110,80	110,80
Starch 1500 pregelatinizado, Corn	15,00	15,00	30,00	30,00	60,00	60,00	120,00	120,00
Polisorbato 80	0,40	0,40	0,80	0,80	1,60	1,60	3,20	3,20
Hidroxipropil-celulosa	2,00	2,00	4,00	4,00	12,00	12,00	24,00	24,00
Agua purificada USP/Ep ^a	60,00	60,00	120,00	120,00	240,00	240,00	480,00	480,00
Mezcla final								
Besilato de amlodipina	6,94	13,87	6,94	13,87	6,94	13,87	6,94	13,87
Celulosa microcristalina	10,41	3,48	27,76	20,83	62,46	55,53	131,86	124,93
Croscarmelosa de sodio	3,00	3,00	6,00	6,00	12,00	12,00	24,00	24,00
Dióxido de silicio coloidal	0,65	0,65	1,30	1,30	2,60	2,60	5,20	5,20
Estearato de magnesio (no bovina)	0,75	0,75	1,50	1,50	3,00	3,00	6,00	6,00
Peso del núcleo del comprimido (mg)	100	100	200	200	400	400	800	800

^a Aduvante de la formulación que es separado durante el tratamiento

103

EJEMPLO 2

ESTUDIO DE LA BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS ÚNICA COMPARANDO
UN COMPRIMIDO DE TERAPIA DUAL DE 5 MG DE AMLODIPINA/10 MG
DE ATORVASTATINA CON COMPRIMIDOS DE 5 MG DE AMLODIPINA
5 Y 10 MG DE ATORVASTATINA CONJUNTAMENTE ADMINISTRADO

PROTOCOLO: Se llevó a cabo un estudio cruzado en dos
formas, al azar, de dosis única, en 36 voluntarios sanos. A
continuación de un ayuno durante una noche, cada sujeto re-
cibió una dosis única de 5 mg de amlodipina y 10 mg de
10 atorvastatina en forma de un comprimido de terapia dual y
la administración conjunta de comprimidos separados los dí-
as 1 y 15.

Se recogieron muestras de sangre por anticipado y en
serie durante 168 horas a continuación de cada dosis. Las
15 muestras de plasma se recolectaron y se almacenaron conge-
ladas a -70°C antes del ensayo. Las concentraciones en
plasma de amlodipina y atorvastatina se ensayaron por méto-
dos validados. Se evaluaron los valores de los parámetros
farmaco-cinéticos a partir de perfiles de concentración-
20 tiempo por métodos no compartimentales. Los resultados de
ANOVA (análisis de la varianza) de los valores transforma-
dos por log de C_{max} y AUC se usaron para calcular para
calcular los intervalos de confianza de 90% de las relacio-
nes de los valores medios de tratamiento de cuadrados mini-
25 mos. La bioequivalencia se declararía si los intervalos de
confianza para las relaciones de los valores de C_{max} y AUC
de amlodipina y atorvastatina, basados en los datos la
transformada del log, estuvieran dentro del intervalo de
80% a 125%.

30 Un examen de la uniformidad de los ensayos y los con-
tenidos del comprimido de terapia dual evaluado en este es-
tudio puso de manifiesto que la parte de amlodipina era una
94% de lo reivindicado en la etiqueta. La parte de atorvas-
tatina estaba dentro del intervalo de 95% a 105% de lo que
35 lo eran los comprimidos de amlodipina y los comprimidos de

104

atorvastatina comercializados conjuntamente administrados en el tratamiento de referencia. Por tanto, la bioequivalencia se volvió a evaluar después dividir por 0,94 los valores C_{max} y AUC de amlodipina para el tratamiento del ensayo. Se presentan los resultados de ambos análisis.

RESULTADOS: Se usaron en la evaluación los datos obtenidos de 35 sujetos que completaron el estudio, así como de un sujeto que recibió solamente el tratamiento separado con comprimidos antes de retirarse del estudio. Las concentraciones medias en plasma se ilustran en las Figuras 1 y 2. Los valores de los parámetros farmaco-cinéticos se resumen en la Tabla 1. Los valores individuales de C_{max} y AUC se ilustran en las Figuras 3 y 4.

Amlodipina, análisis estándar

Basándose en los valores de C_{max} y t_{max} de amlodipina, la velocidad de absorción a continuación de la absorción de comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina fue similar la que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores medios de t_{max} fue de aproximadamente 40 minutos. Los valores medios de C_{max} a continuación de la administración de cada tratamiento fueron casi iguales, y el intervalo de confianza de 90% para los valores de C_{max} estuvo dentro 80% a 125% del intervalo de bioequivalencia.

Basándose en los valores de AUC de amlodipina, el alcance de la absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina fue similar al que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina. Los valores medios de AUC (0-∞) fueron casi iguales, y el intervalo de confianza de 90% para los valores de (0-∞) estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

105

Los valores medios $t_{1/2}$ de eliminación terminal de amlodipina fueron similares, con un promedio de aproximadamente 50 horas.

Análisis normalizado en cuanto al contenido de amlodipina en los comprimidos del ensayo

El valor medio de C_{max} normalizado para el contenido de amlodipina a continuación de la administración de los comprimidos del ensayo fue aproximadamente un 5% mayor que el de la administración conjunta de comprimidos individuales. El intervalo de confianza de 90% para los valores normalizados de C_{max} estuvo dentro de 80% a 125% de del intervalo de bioequivalencia.

El valor medio de $(0-\infty)$ continuación de la administración de comprimidos del ensayo fue aproximadamente un 4% mayor que el de la administración conjunta de comprimidos individuales. El intervalo de confianza de 90% para los valores normalizados de $AUC(0-\infty)$ estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Atorvastatina

Basándose en los valores de C_{max} y t_{max} , la velocidad de absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina fue similar a la que siguió a la administración conjunta de comprimidos de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores medios de t_{max} fue de aproximadamente 3 minutos. La diferencia en los valores medios de C_{max} fue de aproximadamente 9%, y el intervalo de confianza de 90% para los valores de C_{max} estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Basándose en los valores de AUC de atorvastatina, el alcance de la absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina fue similar al que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 5 mg de amlodipi-

106

na y 10 mg de atorvastatina. Los valores medios de AUC(0- ∞) fueron iguales, y el intervalo de confianza de 90% para los valores AUC(0- ∞) estuvo dentro intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

- 5 Los valores medios de $t_{1/2}$ de eliminación terminal atorvastatina fueron similares, con un promedio de aproximadamente 10 horas.

CONCLUSIÓN

- 10 Los comprimidos de terapia dual de 5 mg de amlodipina/10 mg de atorvastatina son bioequivalentes a la administración conjunta de comprimidos separados de 5 mg de amlodipina y 10 mg de atorvastatina.

EJEMPLO 3

- 15 **ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS ÚNICA
COMPARANDO UN COMPRIMIDO DE TERAPIA DUAL DE
10 MG DE AMLODIPINA/40 MG DE ATORVASTATINA
CON COMPRIMIDOS CONJUNTAMENTE ADMINISTRADOS DE
10 MG DE AMLODIPINA Y 40 MG DE ATORVASTATINA**

- 20 **PROTOCOLO:** Se llevó a cabo un estudio cruzado en dos formas, al azar y de dosis única, en 36 voluntarios sanos. A continuación de una noche en ayunas, cada sujeto recibió una dosis única de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina como un comprimido de terapia dual y una administración conjunta de comprimidos separados los días 1 y 15.

- 25 Se recogieron muestras de sangre con anterioridad y en serie durante 168 horas a continuación de cada dosis. Las muestras de plasma se recolectaron y se almacenaron a -70°C antes del ensayo. Las concentraciones en plasma de amlodipina y atorvastatina se ensayaron por métodos validados.
- 30 Los valores de los parámetros farmaco-cinéticos se evaluaron a partir de los perfiles de concentración-tiempo por métodos no compartimentales. Los resultados de ANOVA para los valores de C_{max} y AUC transformados por log se usaron para calcular los intervalos de confianza de 90% para las

10X

relaciones de los valores medios de tratamiento de los cuadrados mínimos. La bioequivalencia se declaró si los intervalos de confianza para las relaciones de los valores de C_{max} y AUC de amlodipina y atorvastatina, basados en los
5 datos de transformada logarítmica, estuvieron dentro del intervalo de 80% a 125%.

RESULTADOS: Se evaluaron los datos obtenidos a partir de 36 sujetos que completaron el estudio. Las concentraciones medias en plasma se ilustran en las Figuras 5 y 7. Los
10 valores de los parámetros farmaco-cinéticos se resumen en la Tabla 2. Los valores individuales de C_{max} y AUC se ilustran en las Figuras 7 y 8.

Amlodipina

Basándose en los valores de C_{max} y t_{max} de amlodipina,
15 la velocidad de absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina fue similar a la que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina. La diferencia en
20 los valores medios de t_{max} que fue menor que 10 minutos, y la diferencia en los valores medios de C_{max} fue de 9%. El intervalo de confianza de 90% para los valores de C_{max} estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Basándose en los valores de AUC de amlodipina, el alcance de la absorción a continuación de la administración
25 de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina fue similar al que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores
30 medios de AUC(0-∞) fue 3%, y el intervalo de confianza de 90% para los valores de AUC(0-∞) estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Los valores medios de t_{1/2} de la eliminación terminal de amlodipina fueron similares, con un promedio de aproximada-

108

mente 51 horas.

Atorvastatina

Basándose en los valores de C_{max} y t_{max} de atorvastatina, la velocidad de absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina fue similar a la que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores medios de t_{max} fue menor que 30 minutos. La diferencia en los valores medios de C_{max} fue de 5%, y el intervalo de confianza de 90% para los valores de C_{max} estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Basándose en los valores de AUC de atorvastatina, el alcance de la absorción a continuación de la administración conjunta de comprimidos de terapia dual de 10 de amlodipina/40 mg de atorvastatina fue similar al que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores medios de $AUC(0-\infty)$ fue de 10% y los valores del intervalo de confianza de 90% para $AUC(0-\infty)$ estuvieron dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Los valores medios de $t_{1/2}$ de eliminación terminal de atorvastatina fueron similares, con un promedio de aproximadamente 14 horas.

CONCLUSIÓN: Los comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/40 mg de atorvastatina son bioequivalentes a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y 40 mg de atorvastatina.

EJEMPLO 4

**ESTUDIO DE LA BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS ÚNICA
COMPARANDO UN COMPRIMIDO DE TERAPIA DUAL DE
10 MG DE AMLODIPINA/40 MG DE ATORVASTATINA CON
COMPRIMIDOS CONJUNTAMENTE ADMINISTRADOS DE
10 MG DE AMLODIPINA Y DOS DE 40 MG DE ATORVASTATINA**

109

PROTOCOLO: Se llevó a cabo un estudio cruzado en dos formas, al azar, de dosis única, en 36 voluntarios sanos. A continuación de una noche en ayunas, cada sujeto recibió una dosis única de 10 mg de amlodipina y 80 mg de atorvastatina como un comprimido de terapia dual y la administración conjunta de comprimidos separados los días 1 y 15.

Se recogieron muestras de sangre con anterioridad y en serie durante 168 horas a continuación de cada dosis. Las muestras de plasma se recolectaron y se almacenaron congeladas a -70°C antes del ensayo. Las concentraciones en plasma de amlodipina y atorvastatina se ensayaron por métodos validados. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se evaluaron a partir de los perfiles de concentración-tiempo por métodos no compartimentales. Los resultados de ANOVA de los valores de C_{max} y AUC transformados por log se usaron para calcular los intervalos de confianza de 90% para las relaciones de los valores medios por tratamiento de cuadrados mínimos. La bioequivalencia se declaró si los intervalos de confianza para las relaciones de los valores de C_{max} y AUC de amlodipina y atorvastatina, basados en los datos transformados por log, estuvieron dentro del intervalo de 80% a 125%.

RESULTADOS: Se evaluaron los datos obtenidos a partir de 36 sujetos que completaron el estudio. Las concentraciones medias en plasma se ilustran en las Figuras 9 y 10. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se resumen en la Tabla 3. Los valores individuales de C_{max} y AUC se ilustran en las Figuras 11 y 12.

Amlodipina

Basándose en los valores de C_{max} y t_{max} de amlodipina, la velocidad de absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina fue similar a la que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y 2 de 40 mg de atorvastatina. La diferencia

110

en los valores medios de t_{max} fue menor que 5 minutos, y la diferencia en los valores medios de C_{max} fue menor que 2%. El intervalo de confianza de 90% para los valores de C_{max} estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Basándose en los valores de AUC de amlodipina, el alcance de la absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina fue similar al que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y dos de 40 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores medios de $AUC(0-\infty)$ fue menor que 2%, y el intervalo de confianza de 90% para los valores de $AUC(0-\infty)$ estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Los valores medios de $t_{1/2}$ de eliminación terminal de amlodipina fueron similares, con un promedio de aproximadamente 54 horas.

Atorvastatina

Basándose en los valores de C_{max} y t_{max} de atorvastatina, la velocidad de absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 de atorvastatina fue similar a la que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y dos de 40 mg de atorvastatina. La diferencia en los valores medios de t_{max} fue menor que 30 minutos. Los valores medios de C_{max} fueron iguales. El intervalo de confianza de 90% para los valores de C_{max} estuvo dentro de 80% a 125% del intervalo de bioequivalencia.

Basándose en los valores de AUC de atorvastatina, el alcance de la absorción a continuación de la administración de comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina fue similar al que siguió a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y dos de 40 mg de atorvastatina. La diferencia en los

valores medios de $AUC(0-\infty)$ fue de 2% y el intervalo de confianza de 90% para los valores de $AUC(0-\infty)$ estuvo dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Los valores medios de $t_{1/2}$ de eliminación terminal de atorvastatina fueron similares, con un promedio de aproximadamente 14 horas.

CONCLUSIÓN: Los comprimidos de terapia dual de 10 mg de amlodipina/80 mg de atorvastatina son bioequivalentes a la administración conjunta de comprimidos separados de 10 mg de amlodipina y dos de 40 mg de atorvastatina.

112

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

113

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;

114

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 farmacéutica, 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 disgregante y un agente disgregante en un aparato de granulación:

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

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

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 amlodipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y atorvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo 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

35

115

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.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, para el tratamiento de un sujeto que padece angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, y para tratar un sujeto
5 que presenta síntomas de riesgo cardíaco.

15. 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
10 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
15 totales de amlodipina después de almacenar a 25°C/60% de humedad relativa durante 24 meses.

RESUMEN

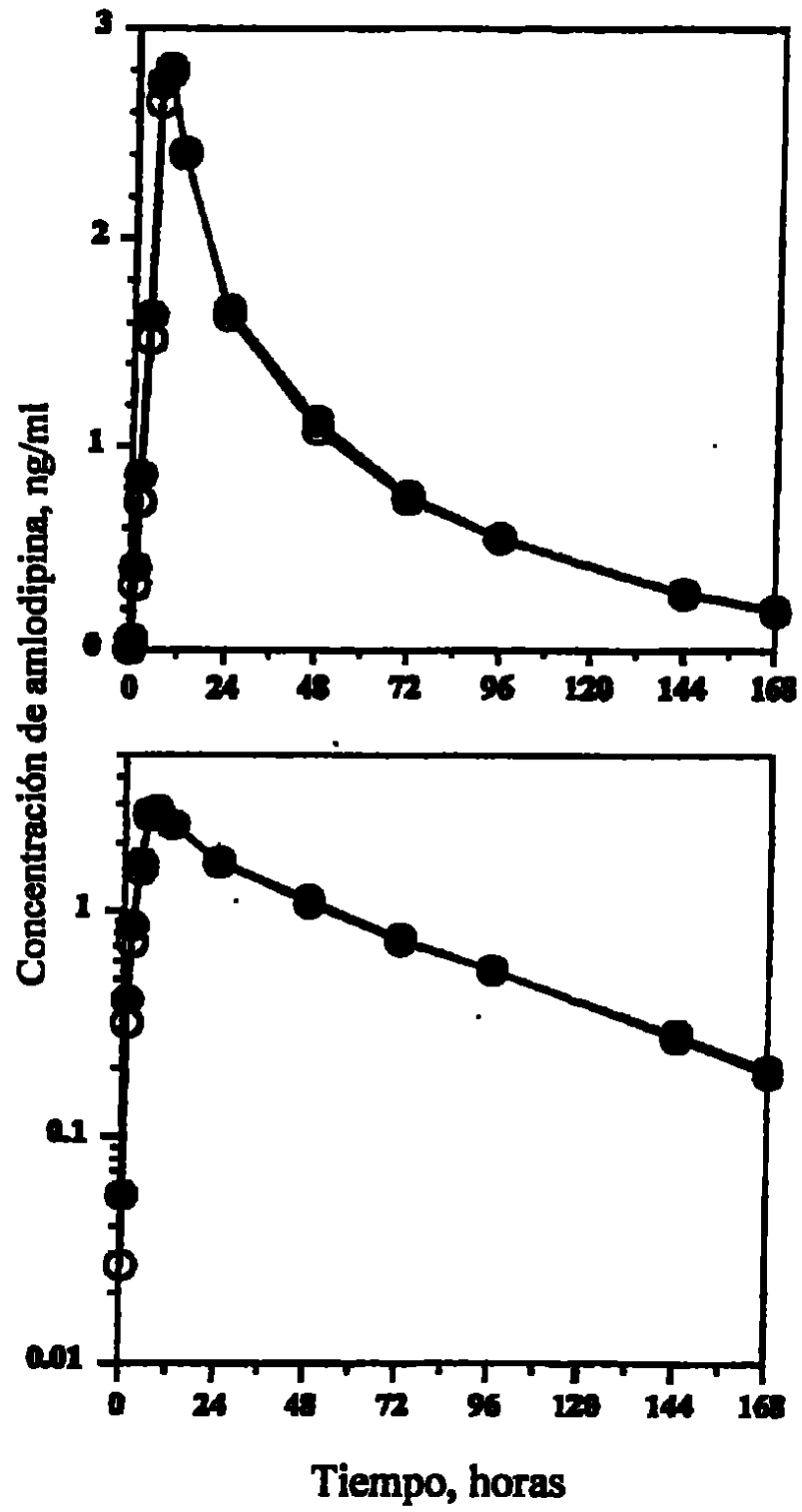
Una composición farmacéutica que comprende dos componentes:

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; se describen también métodos para preparar las composiciones, estuches de ensayo para contener tales composiciones y un
15 método para tratar angina de pecho, aterosclerosis, hipertensión combinada e hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, y síntomas de riesgo cardíaco usando una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

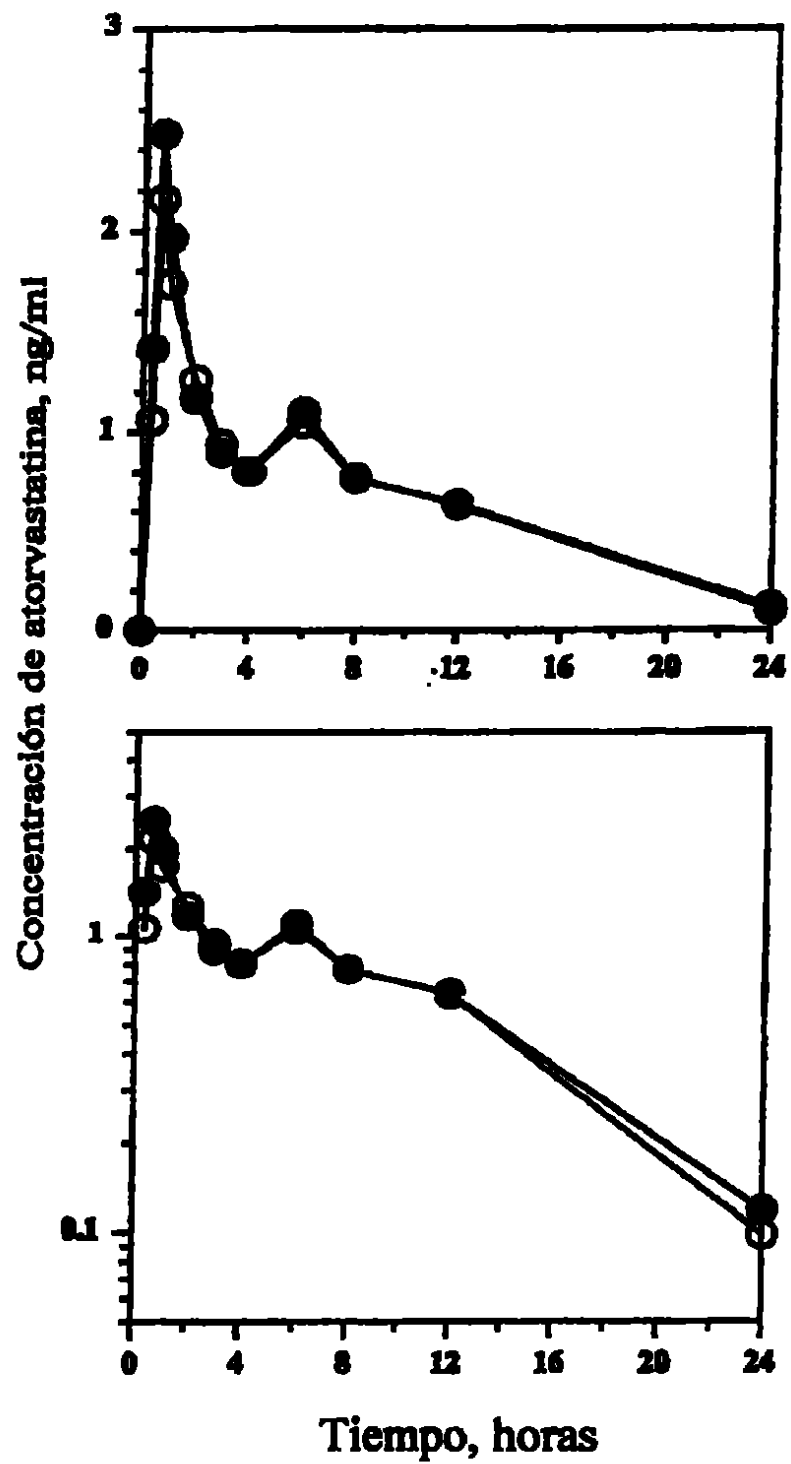
118

FIGURA 1



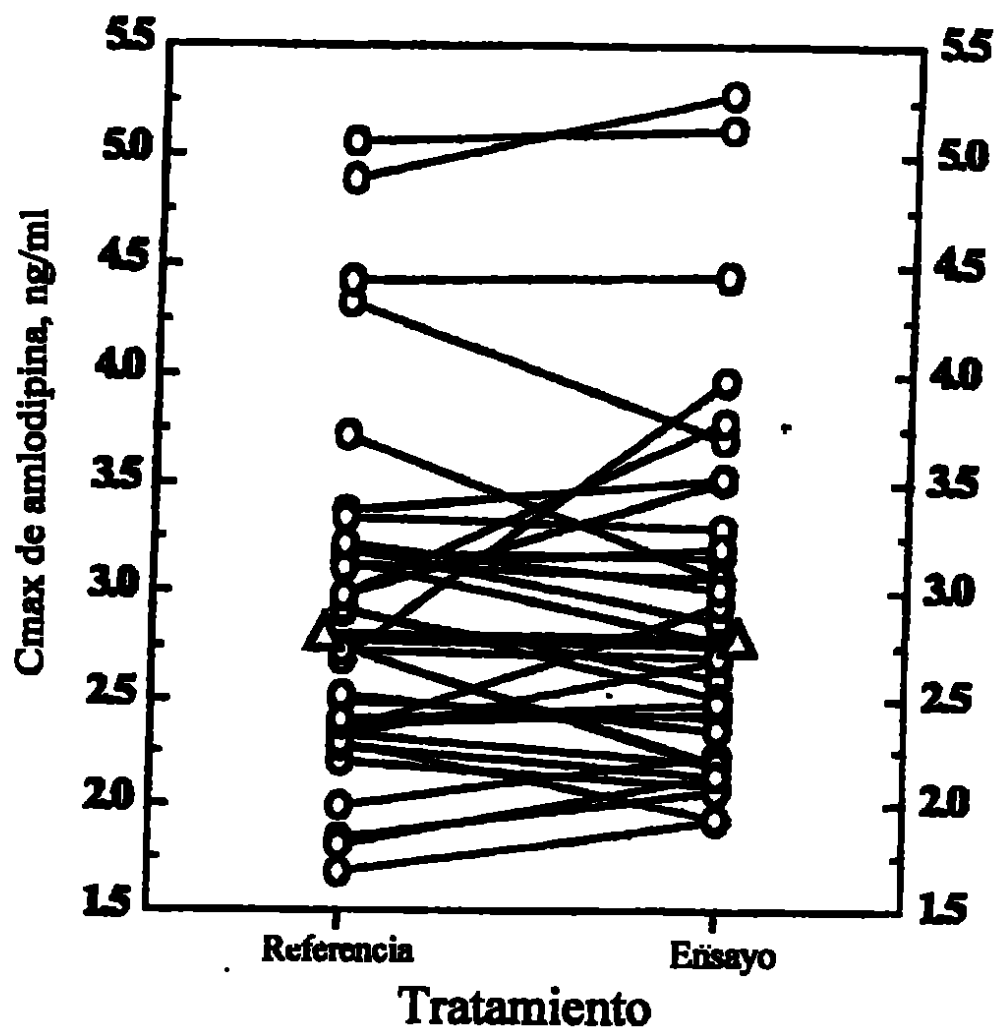
119

FIGURA 2



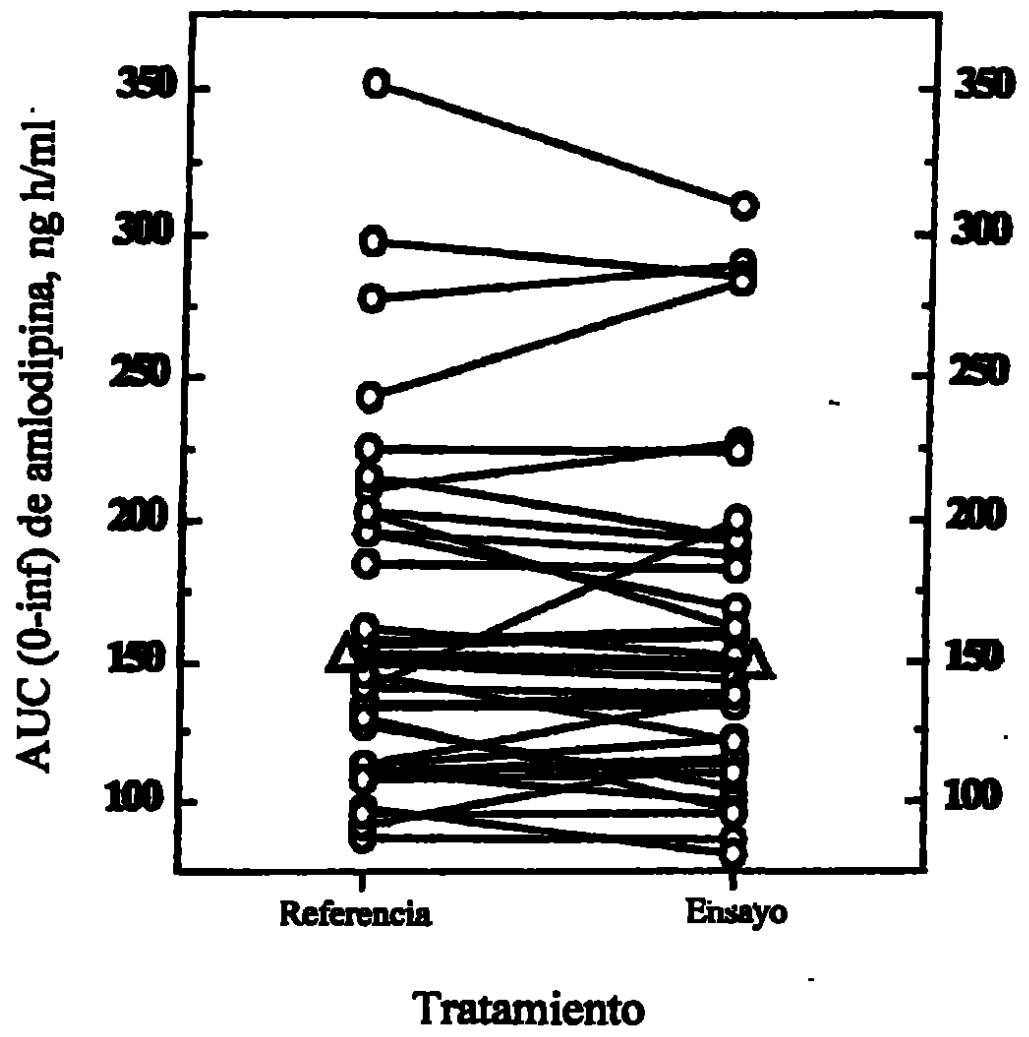
120

FIGURA 3



121

FIGURA 4



122

FIGURA 5

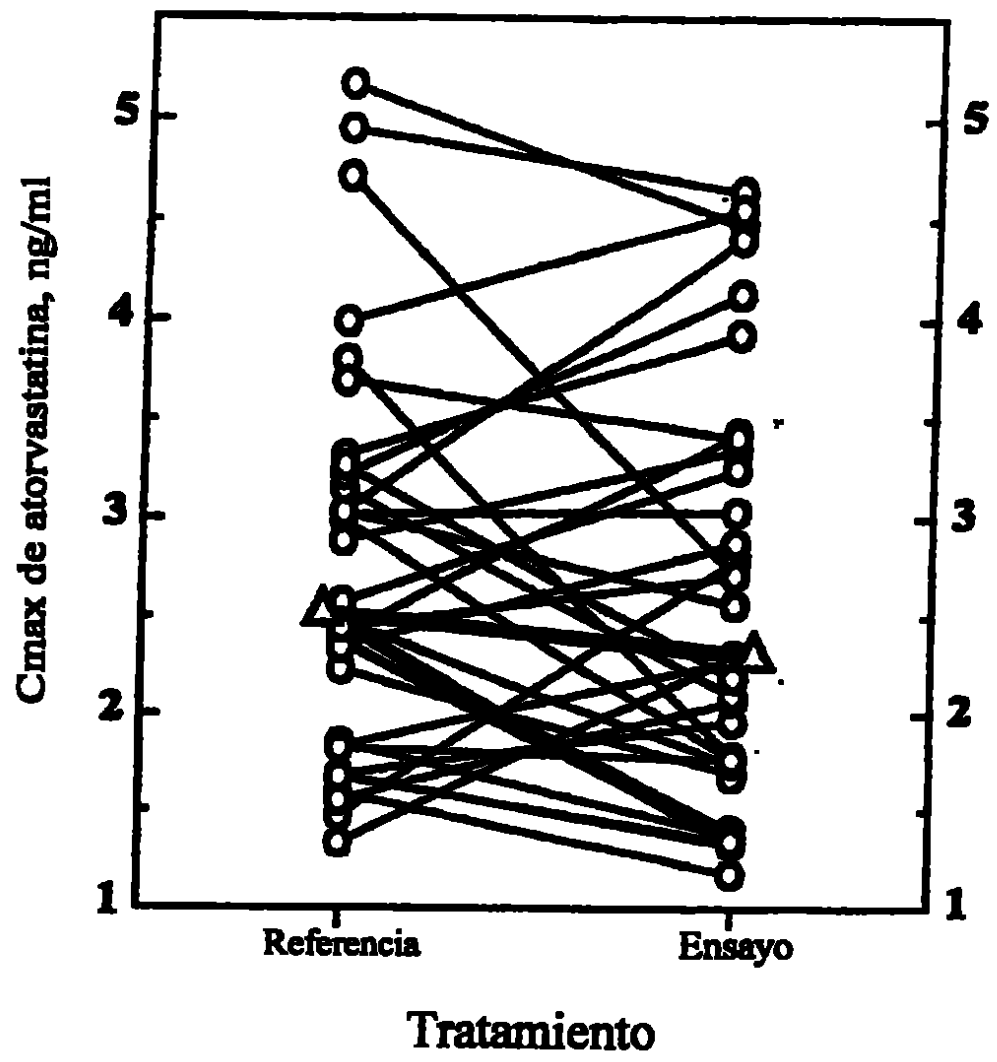
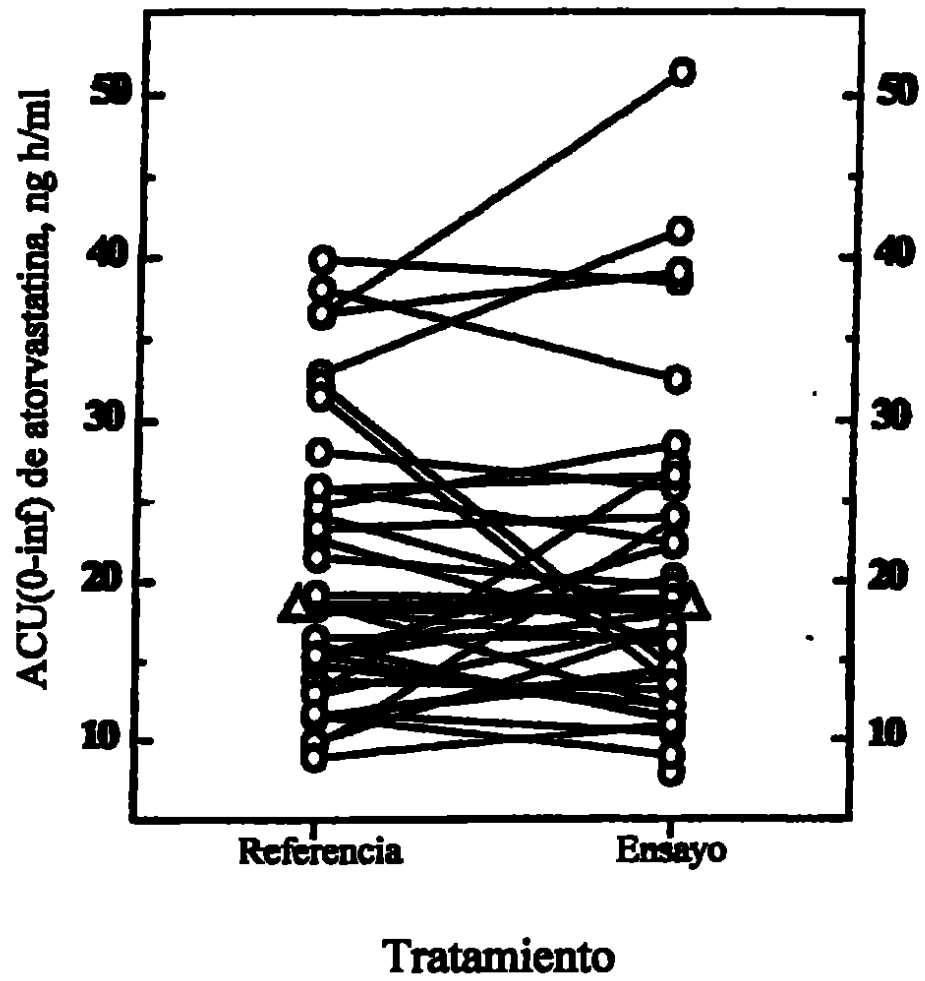
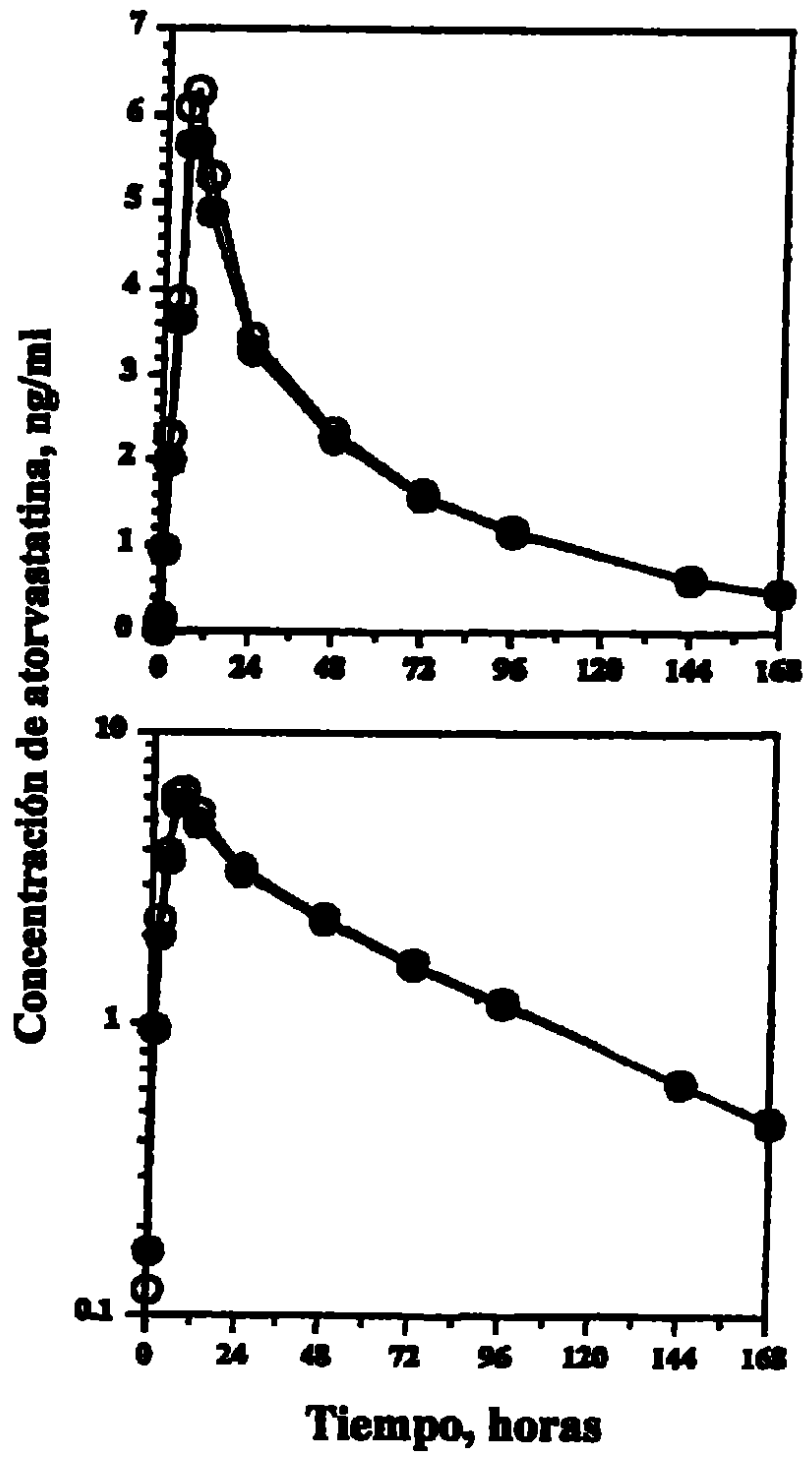


FIGURA 6



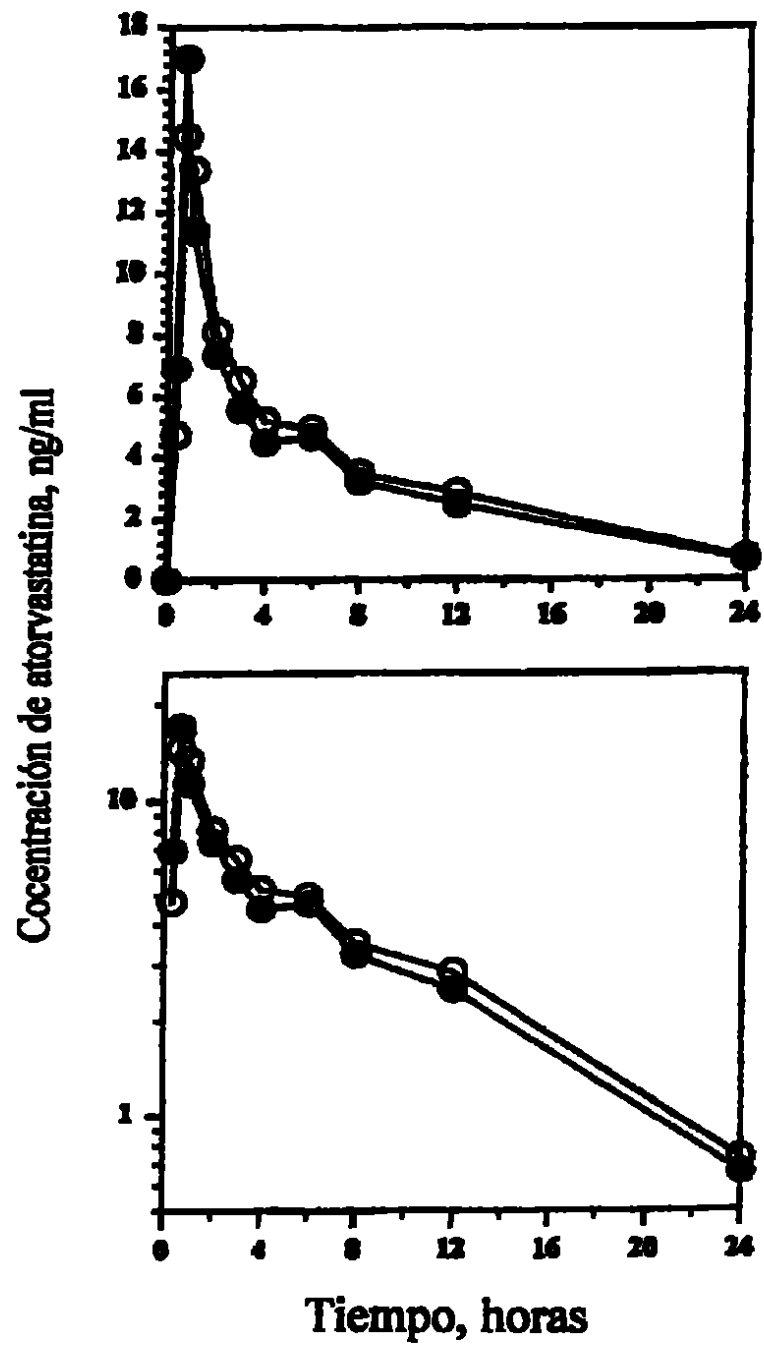
24

FIGURA 7



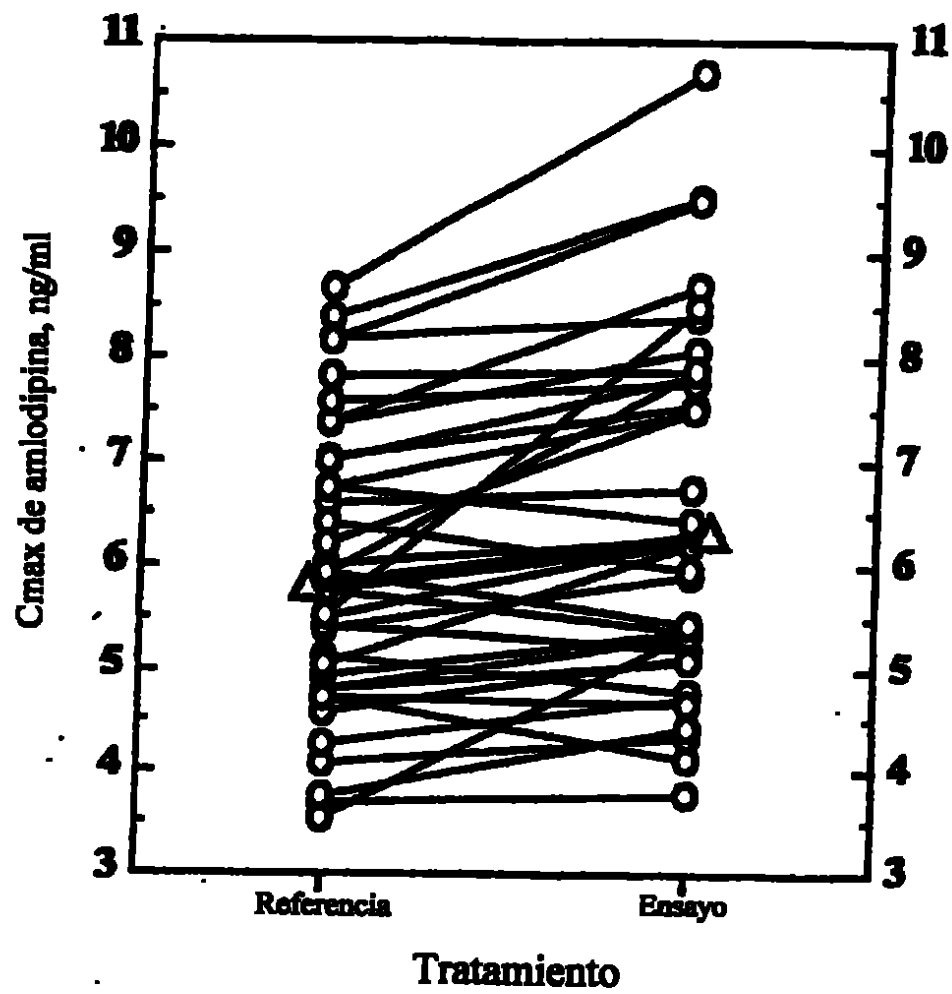
125

FIGURA 8



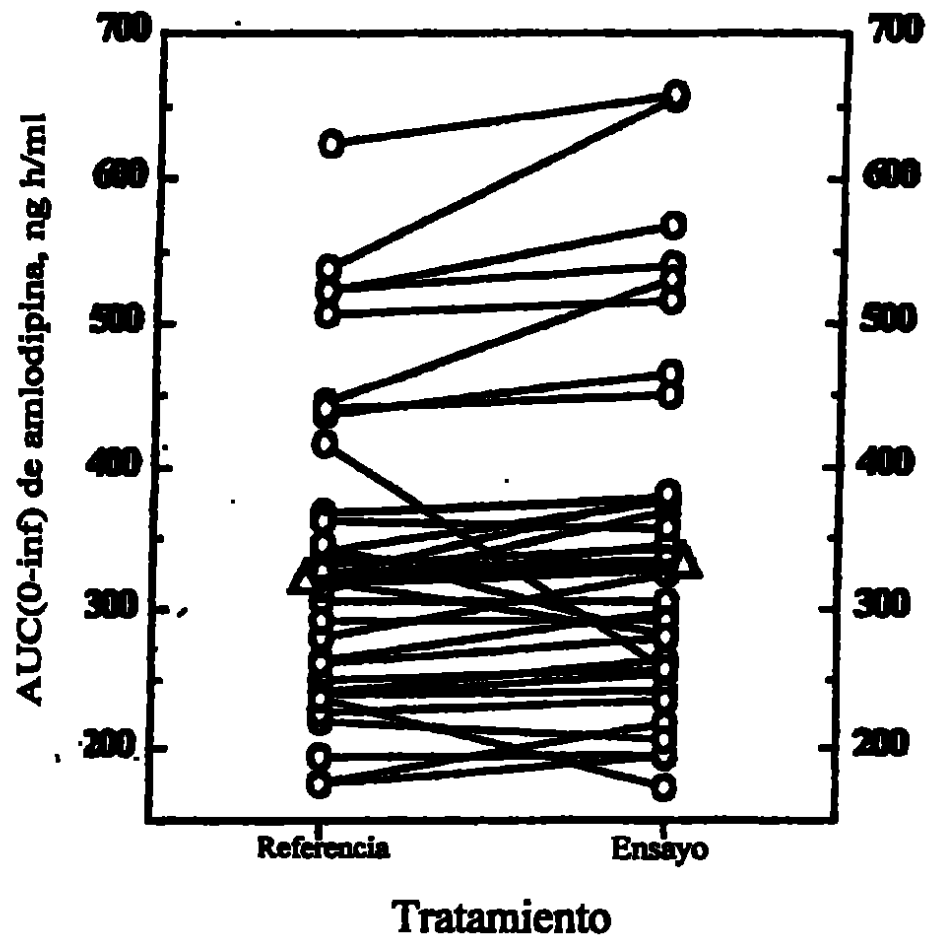
176

FIGURA 9



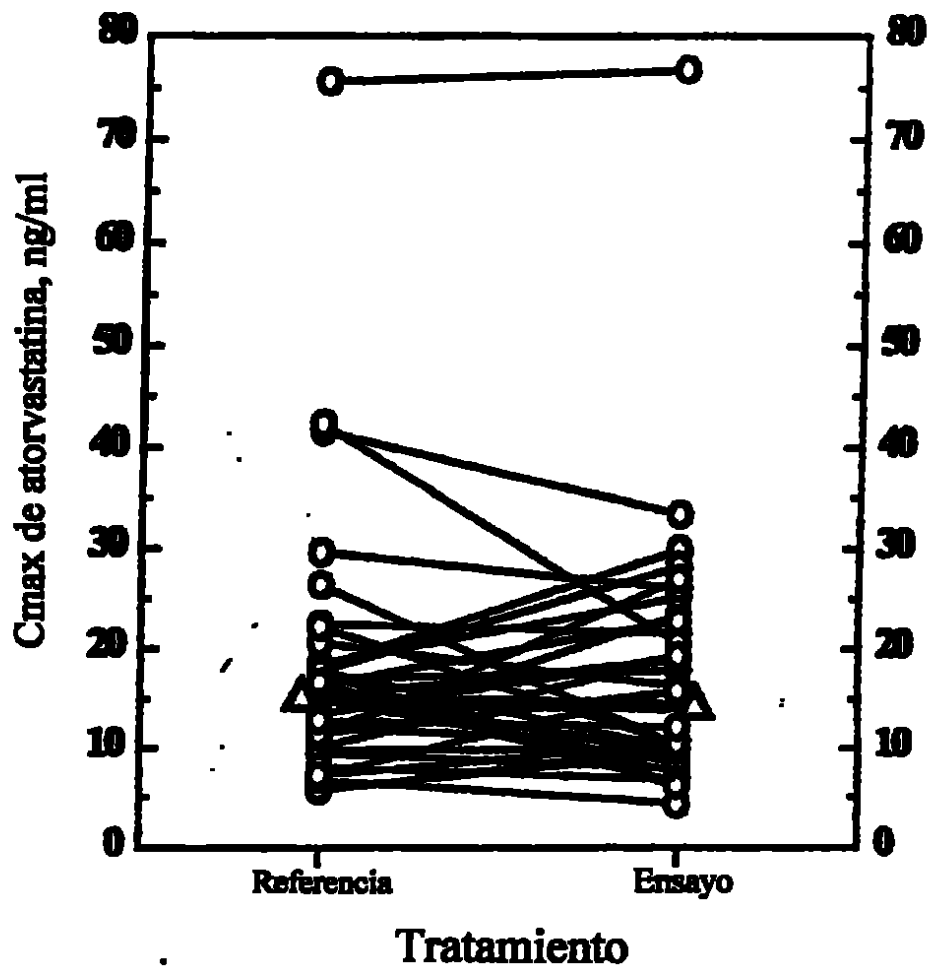
128

FIGURA 10



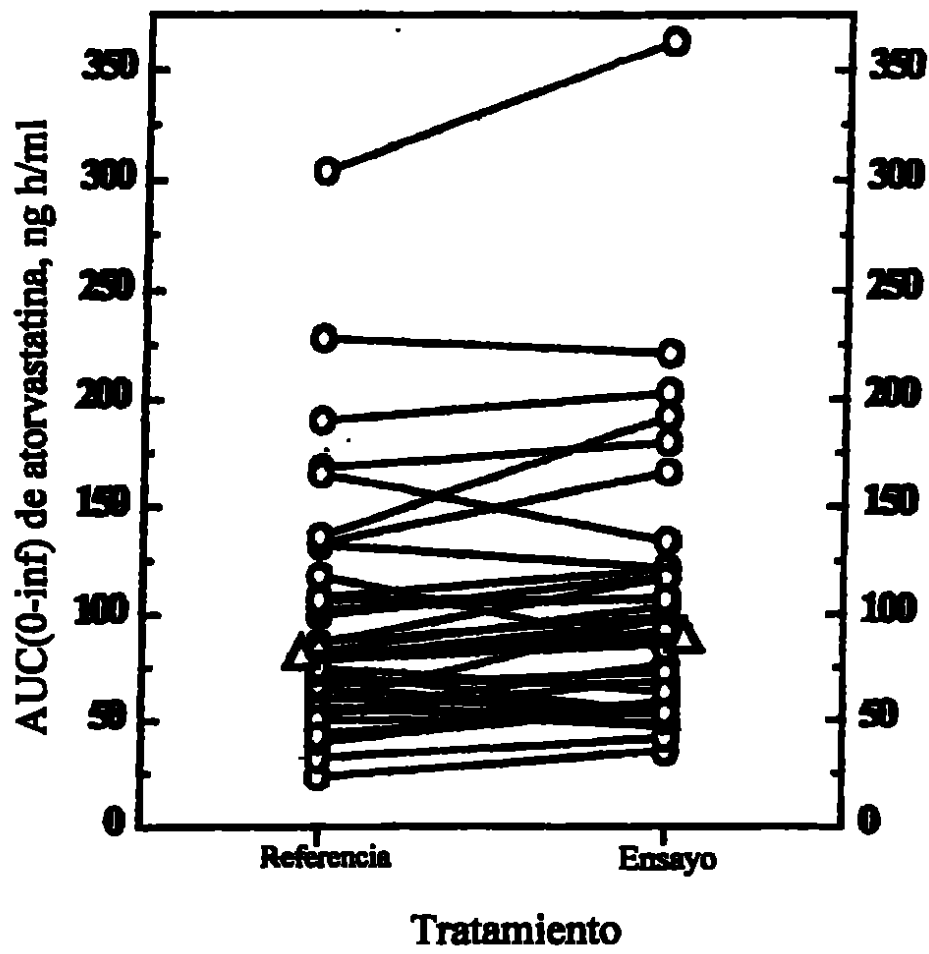
128

FIGURA 11



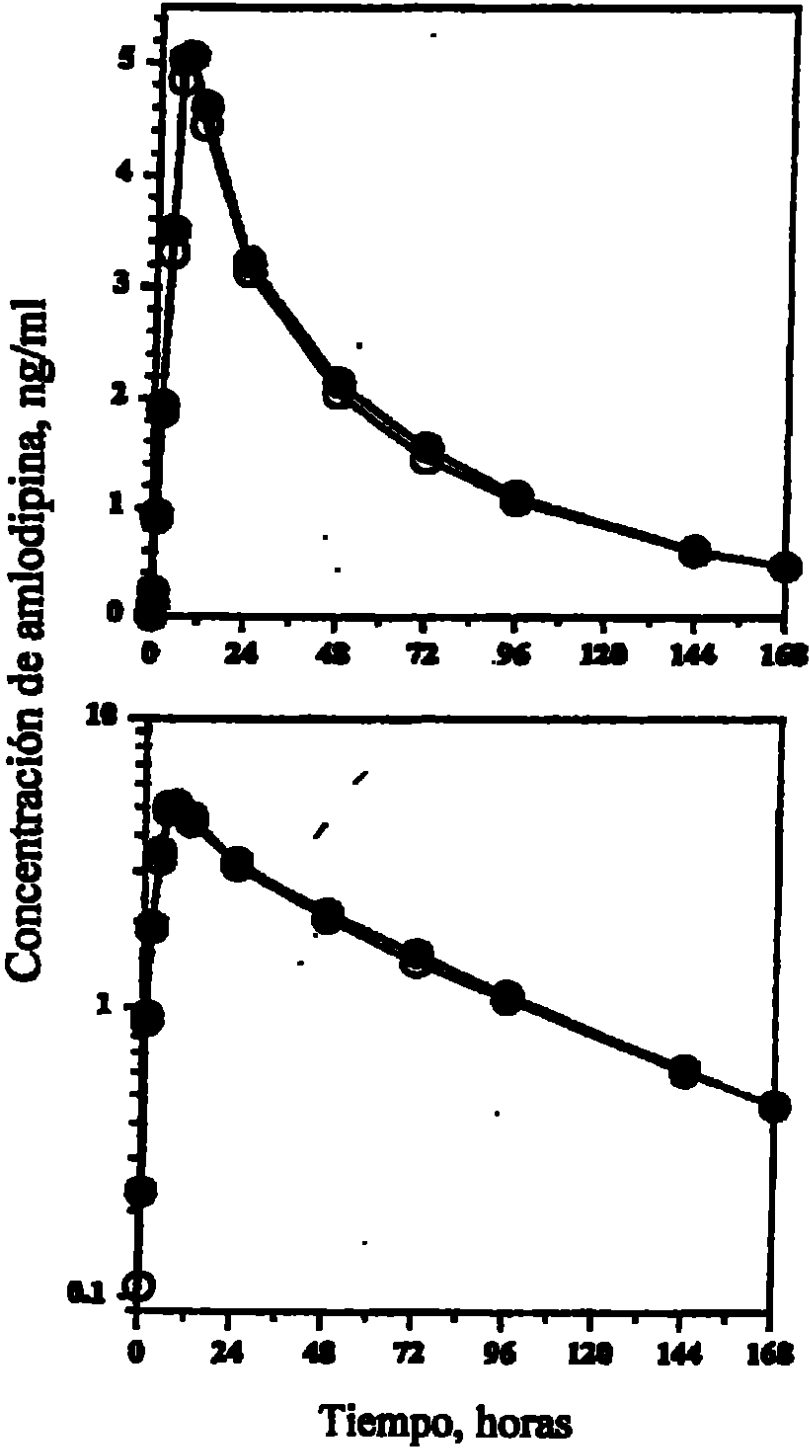
429

FIGURA 12



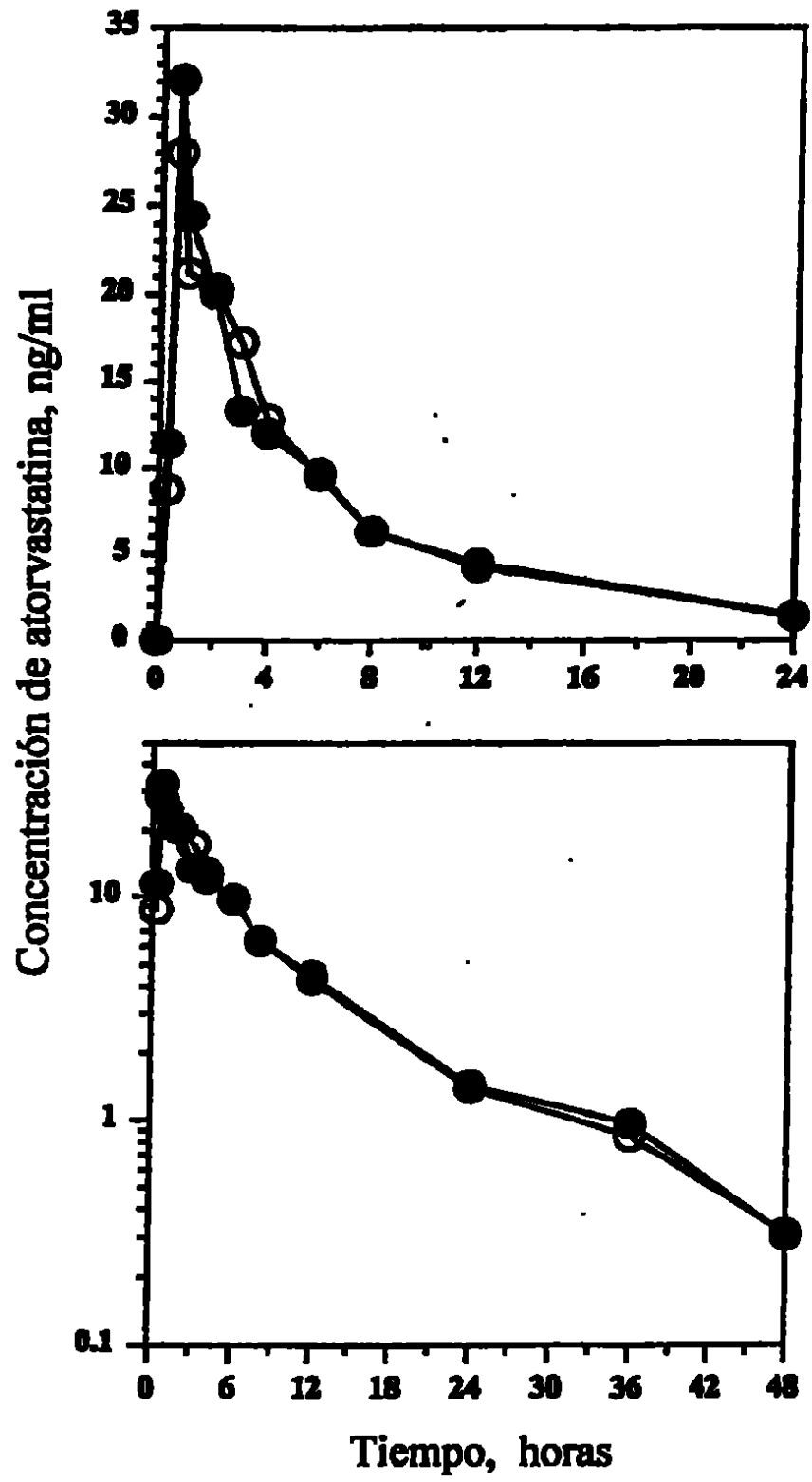
130

FIGURA 13



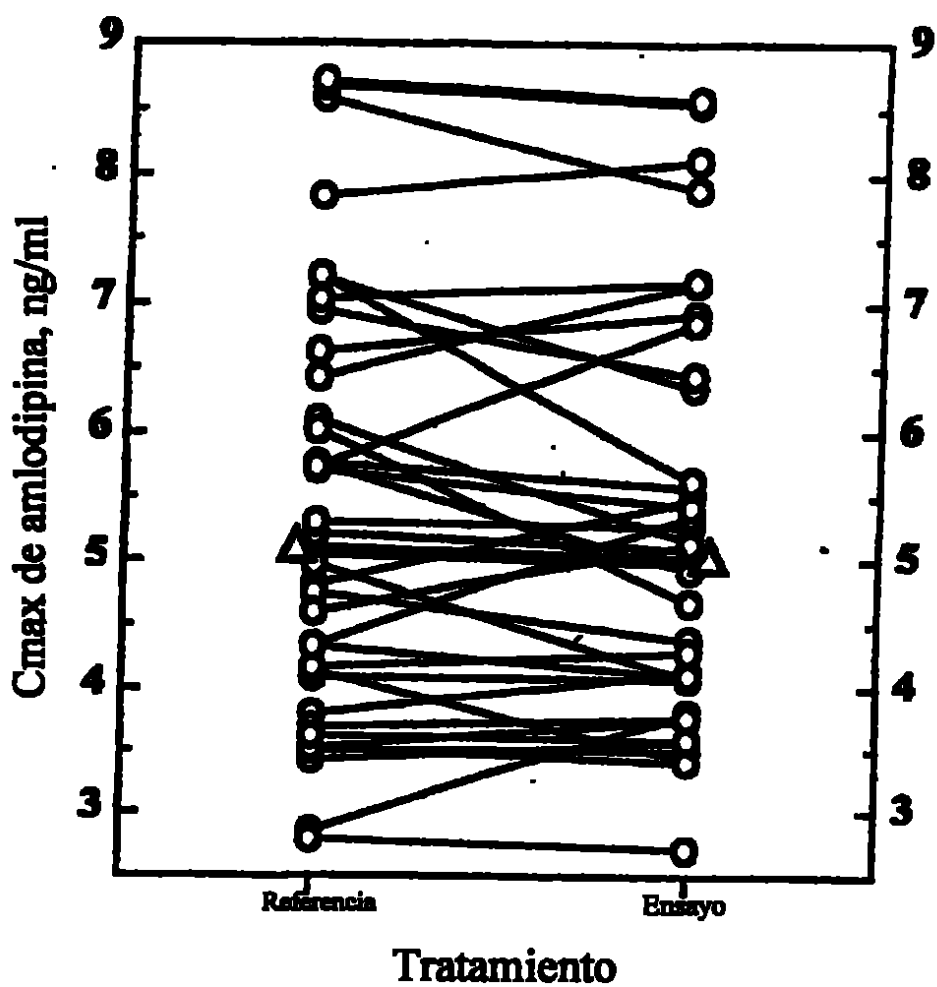
131

FIGURA 14



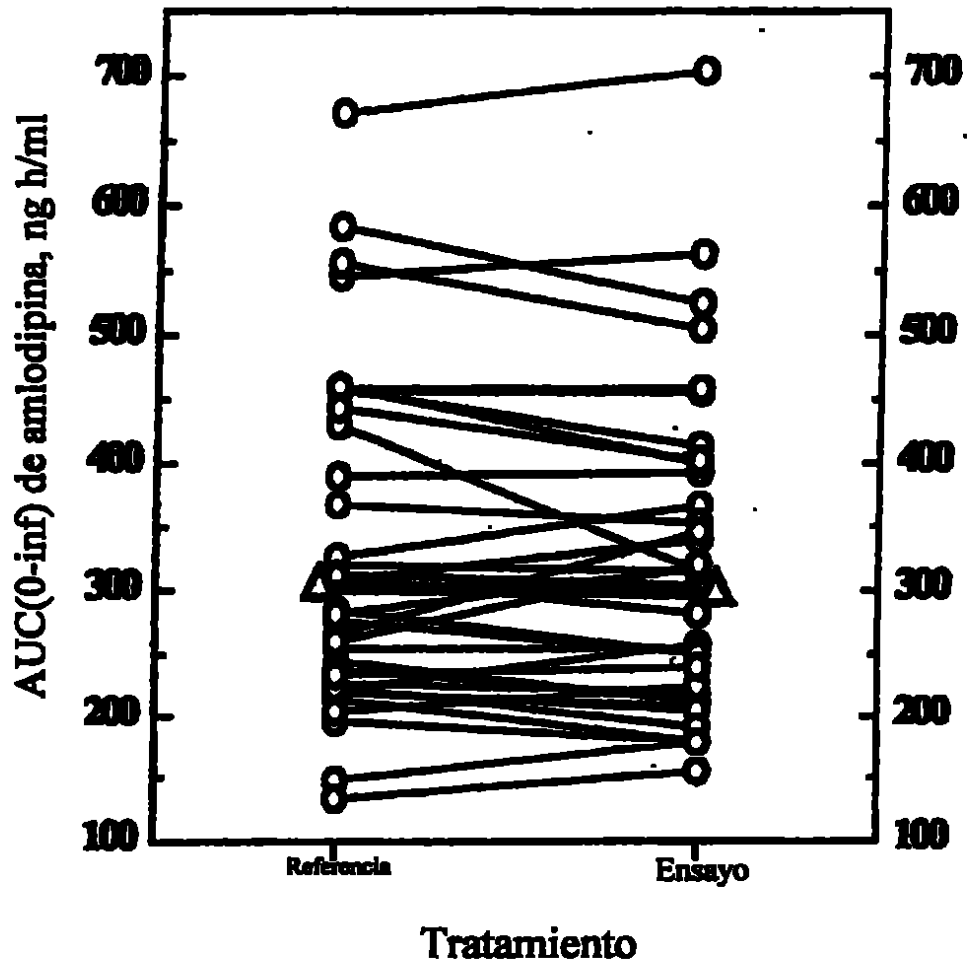
132

FIGURA 15



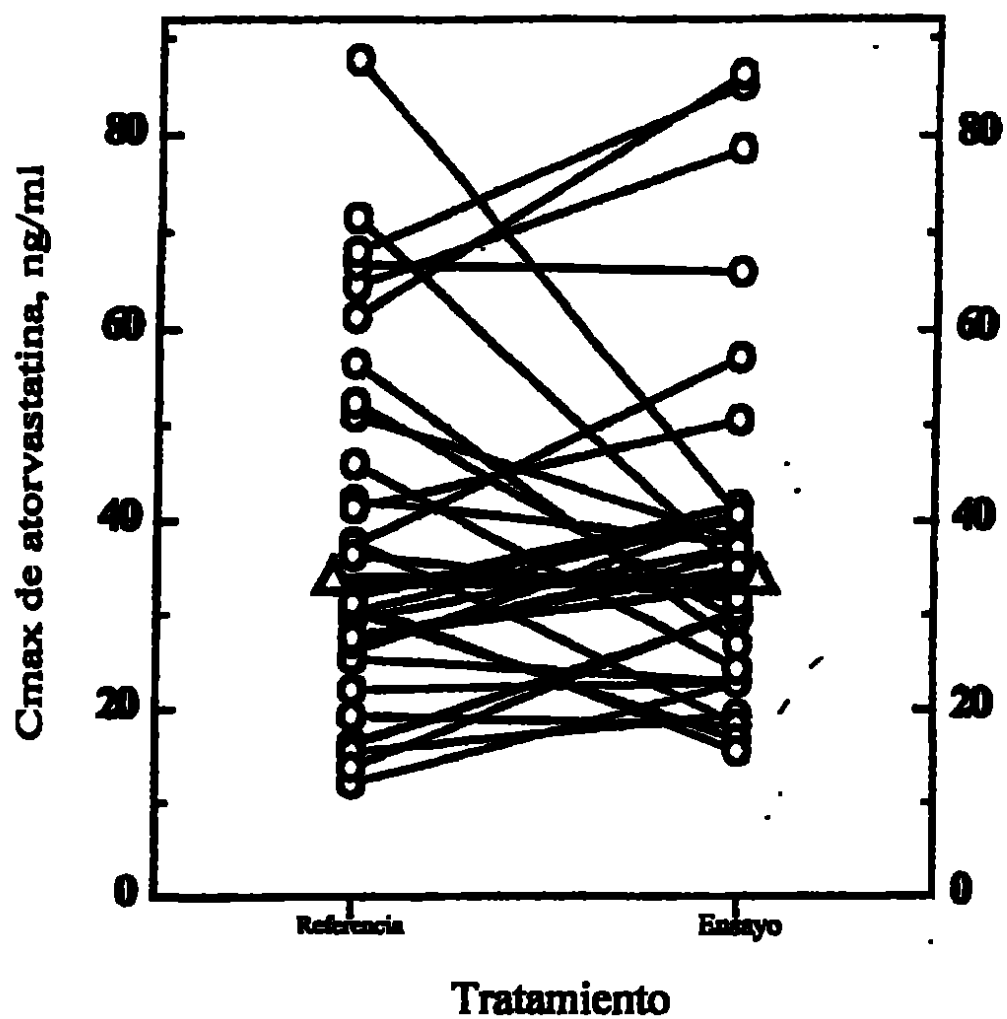
133

FIGURA 16



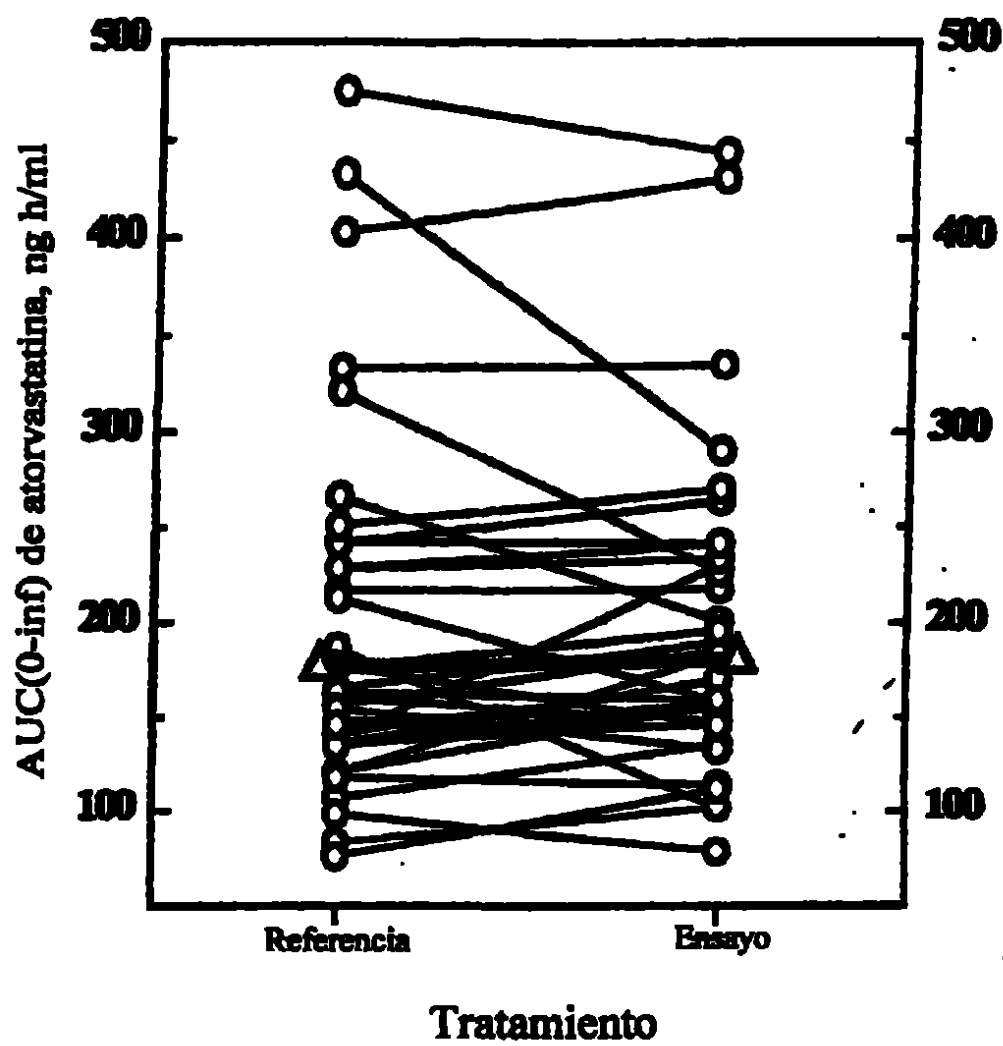
124

FIGURA 17



135

FIGURA 18



PATENT COOPERATION TREATY

136

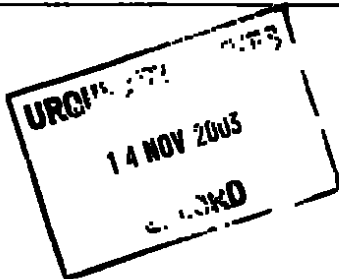
From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

LUMB, J. Trevor
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE



Date of mailing
(day/month/year) 30.10.2003

Applicant's or agent's file reference
18272/700053

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB02/02988

International filing date (day/month/year)
29.07.2002

Priority date (day/month/year)
31.07.2001

Applicant
WARNER-LAMBERT COMPANY 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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Ladumer, Y
Tel. +49 89 2399-7913



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

137

Applicant's or agent's file reference 18272/700053	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/B02/02988	International filing date (day/month/year) 29.07.2002	Priority date (day/month/year) 31.07.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/40		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY 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 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report 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		
Date of submission of the demand 30.08.2002	Date of completion of this report 30.10.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Taylor, G.M. Telephone No. +49 89 2399-8406 	

130

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB02/02988**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1/18-18/18 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

139

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB02/02988**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-15

because:

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

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1(part),2,10-13,14(part),15 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1(part),2,10-13,14(part),15

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1,3-9,14
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1,3-9,14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1,3-9,14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

120

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/B02/02988

see separate sheet

21

Section III

1. Claims 1(part), 2,10-13, 14(part) and 15 were not searched. The objections outlined on Form PCT/ISA/210 are maintained as substantive objections under Art. 5 and 6 PCT. Only that subject-matter which was searched will be the subject of this Opinion (Rule 66.1(e) PCT).

The Applicant/Representative is informed that the search is the responsibility of the ISA under Chapter I of the PCT, the procedure before the ISA is closed and that there is no provision in the PCT for a review of or an appeal against the findings of the ISA, either by the ISA itself or by the IPEA.

It should also be noted, as communicated in the telephone conversation dated 03.04.2003, that the Opinion below is given as if the functional features objected to on PCT/ISA/210 were not present.

Section V

2. Claims 1, 3-9 and 14 are not novel (Art. 33(2) PCT) because composition comprising amlodipine besylate and atorvastatin calcium (a.k.a. atorvastatin, Lipitor, Sortis or Tahor from Chemical Abstracts Registry Number 134523-03-8) are already known from the following documents.

WO 99/11259 (D1);

WO 00/64443 (D2);

WO 00/73271 (D3).

See, in particular, the passages cited in the search report.

3. Even if the Applicant were able to restrict the subject-matter of the present application so that it met the requirements of novelty, there would not appear to be any feature which could be considered as being inventive.

Combinations of atorvastatin calcium and amlodipine besylate are already known for the indications claimed. Moreover, a synergistic effect is known to result from the combination of these agents. Calcium salts are known to stabilize atorvastatin (WO 94/16693 (D4)). It is also clear from the present description (see conclusions to the examples) that no advantageous effect is gained by combining the two medicines in one tablet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/IB 02/02988

142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K31/40 A61P9/12	A61K31/44 A61P9/14	A61P9/00 /(A61K31/40, 31:44)	A61P9/08	A61P9/10
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, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 99 11259 A (BUCH JAN ;PFIZER (US); SCOTT ROBERT ANDREW DONALD (US)) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application abstract page 1, line 2 - line 12 page 15, line 6 -page 16, line 21 page 17, line 6 - line 31 page 32, line 9 - line 20 page 33, line 3 - line 17 claims 1-93				1,3-9,14
Y	-/-				1,3-9,14
☒ 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			*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		
E earlier document but published on or after the international filing date			*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		
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)			*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.		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*Z* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
23 October 2002			30/10/2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018			Authorized officer Taylor, G.M.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 02/02988

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 64443 A (MASON R PRESTON) 2 November 2000 (2000-11-02) abstract page 5, line 19 -page 6, line 18 claims 1-182	1,3-9,14
Y	—	1,3-9,14
Y	WO 94 16693 A (WARNER LAMBERT CO) 4 August 1994 (1994-08-04) abstract page 1, line 7 - line 12 page 4, line 30 -page 6, line 35 claims 1-21	1,3-9,14
X	WO 00 73271 A (HAMANAKA ERNEST SEIICHI ;CHANG GEORGE (US); PFIZER PROD INC (US)) 7 December 2000 (2000-12-07) abstract page 6, line 2 - line 21 claims 1-35	1,14
A	WO 99 11260 A (PFIZER ;SCOTT ROBERT ANDREW DONALD (US)) 11 March 1999 (1999-03-11) abstract page 7, line 11 - line 21 page 1, line 2 - line 12	1,3-9,14
A	WO 99 11263 A (BUCH JAN ;PFIZER PROD INC (US); SCOTT ROBERT ANDREW DONALD (US)) 11 March 1999 (1999-03-11) abstract page 1, line 2 - line 13 page 6, line 2 - line 6	1,3-9,14
P,X	WO 02 11723 A (MASON R PRESTON) 14 February 2002 (2002-02-14) abstract page 1, line 12 - line 14 claims 1-83	1,3-9,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 02/02988

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 1(part), 2, 10-13, 14(part), 15
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1(part),2,10-13,14(part),15

Present claims 1, 2, 10-13 and 15 relate to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely

"a carrier including an alkalizing agent that forms a pH greater than 5" (claim 1);
 "a carrier excluding an alkalizing agent that forms a pH greater than 5" (claim 1);
 "a bioavailability regulator and stability enhancer" (claim 2);
 "containing not more than ... after storage at 25°C/60% relative humidity for 24 months" (claims 10-13 and 15).

The claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Art. 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Art. 5 PCT for only a very limited number of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Art. 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

Claim 14 is unclear (Art. 6 PCT) because the expression "a subject presenting with symptoms of cardiac risk" is so vague and indefinite that a search of this 'indication' is not possible.

Consequently, no search has been carried out for claims 2, 10-13 and 15. Claim 1 has been searched partially by ignoring the two functional features and claim 14 has also been searched partially ignoring the last 'indication'.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 02/02988

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911259	A	11-03-1999	AU 8554898 A	22-03-1999
			BG 104177 A	29-12-2000
			BR 9812030 A	26-09-2000
			CA 2301732 A1	11-03-1999
			CN 1268052 T	27-09-2000
			EP 1003503 A1	31-05-2000
			HR 980473 A1	30-06-1999
			HU 0003656 A2	28-03-2001
			WO 9911259 A1	11-03-1999
			JP 2001514222 T	11-09-2001
			NO 20000998 A	28-02-2000
			PL 339092 A1	04-12-2000
			SK 2042000 A3	11-12-2000
			TR 200000561 T2	21-07-2000
			US 6455574 B1	24-09-2002
			ZA 9807844 A	28-02-2000
WO 0064443	A	02-11-2000	AU 4647000 A	10-11-2000
			BR 0010689 A	19-02-2002
			CN 1351492 T	29-05-2002
			CZ 20013793 A3	15-05-2002
			EP 1173172 A1	23-01-2002
			HU 0201016 A2	29-07-2002
			NO 20015128 A	20-12-2001
			SK 15382001 A3	09-05-2002
			WO 0064443 A1	02-11-2000
			US 2002086889 A1	04-07-2002
WO 9416693	A	04-08-1994	AT 178794 T	15-04-1999
			CA 2150372 A1	04-08-1994
			DE 69324504 D1	20-05-1999
			DE 69324504 T2	26-08-1999
			DK 680320 T3	25-10-1999
			EP 0680320 A1	08-11-1995
			ES 2133158 T3	01-09-1999
			GR 3030359 T3	30-09-1999
			JP 3254219 B2	04-02-2002
			JP 8505640 T	18-06-1996
			MX 9400281 A1	29-07-1994
			SG 45369 A1	16-10-1998
			WO 9416693 A1	04-08-1994
			US 5686104 A	11-11-1997
			US 6126971 A	03-10-2000
WO 0073271	A	07-12-2000	AU 4138200 A	18-12-2000
			BG 106128 A	31-05-2002
			BR 0011008 A	19-02-2002
			EP 1180097 A1	20-02-2002
			WO 0073271 A1	07-12-2000
			NO 20015757 A	20-12-2001
			TR 200103411 T2	22-04-2002
			US 6262092 B1	17-07-2001
WO 9911260	A	11-03-1999	AU 740424 B2	01-11-2001
			AU 8458998 A	22-03-1999
			BG 104075 A	29-09-2000
			BR 9811556 A	22-08-2000
			CN 1268053 T	27-09-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 02/02988

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911260 A		EP 1009400 A1	21-06-2000
		HR 980474 A1	30-06-1999
		HU 0004318 A2	28-05-2001
		WO 9911260 A1	11-03-1999
		JP 2001514223 T	11-09-2001
		NO 20000996 A	27-04-2000
		PL 339091 A1	04-12-2000
		SK 1432000 A3	11-12-2000
		TR 200000563 T2	21-07-2000
		US 2002099046 A1	25-07-2002
		ZA 9807839 A	28-02-2000
WO 9911263 A	11-03-1999	AU 744982 B2	07-03-2002
		AU 8458598 A	22-03-1999
		BG 104076 A	29-09-2000
		BR 9811558 A	22-08-2000
		CN 1268054 T	27-09-2000
		EP 1003507 A1	31-05-2000
		HR 980475 A1	30-06-1999
		HU 0003103 A2	29-01-2001
		WO 9911263 A1	11-03-1999
		JP 2001514224 T	11-09-2001
		NO 20000999 A	28-02-2000
		NZ 502283 A	31-05-2002
		PL 339088 A1	04-12-2000
		SK 1392000 A3	14-08-2000
		TR 200000562 T2	21-08-2000
		US 2002025981 A1	28-02-2002
		ZA 9807843 A	28-02-2000
WO 0211723 A	14-02-2002	AU 8308501 A	18-02-2002
		WO 0211723 A1	14-02-2002
		US 2002052394 A1	02-05-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESEN TRAMITE

148

Subindustria y Comercio
Radacion : 03113745 00000000
Fecha (MM/AA): 2003-12-31 13:24:09
Tramite : 011 PCI PATENI JPS PICA PAULI 011 re-activa
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS (00000000)

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	✓
MODELO DE UTILIDAD	()	✓
- Indicación de que se solicita la concesion de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Warner Lambert Company y LLC.

Oficio N° 01707

ASUNTO:	Radicación N°	03-113785
	Solicitud Internacional	PCT/IB02/02988
	Fecha inicio fase nacional	31/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 FEB. 2004.