



0205 **Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

P.C.T

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05124314

54. TÍTULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS
DE ATORVASTATINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

DOMICILIO 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey.
07950. E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C., Dic. 7 / 2005

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

12-01-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLCDirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) KENNETH CRAIG WATERMAN (2) PAUL EVAN LUNERDirección: (1 y 2) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: (1 y 2) ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001859Fecha Junio 1, 2004Publicación Internacional No. WO 2004/110406Fecha Diciembre 23, 2004

4

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE ATORVASTATINAClasificación Internacional (51) A61K 9/16, 9/20, 31/40

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 12, 2003

(31) Número de Solicitud

60/477.917

5

Comprobante de pago No. 92,752Fecha Diciembre 6, 2005

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

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 CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 85124314 80000000 Folios: 123
Fecha (MM): 2005-12-07 16:35:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 92,752
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370497	05/12/2005	3,101,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8
4

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
- Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

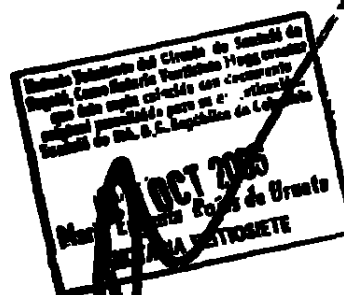
CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

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 de 1999

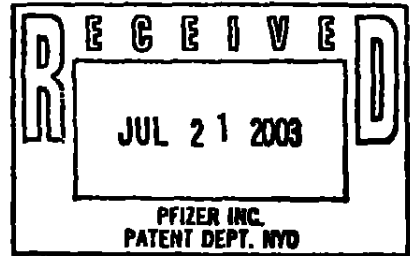


OLARTE RAISBECK

LARTE 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
domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck 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.

El suscrito,

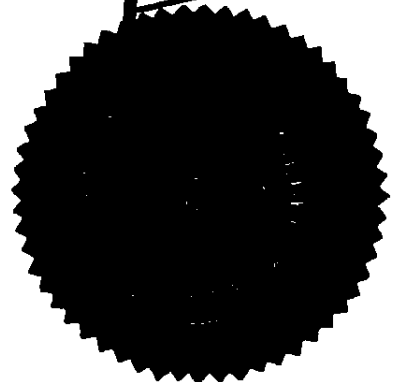
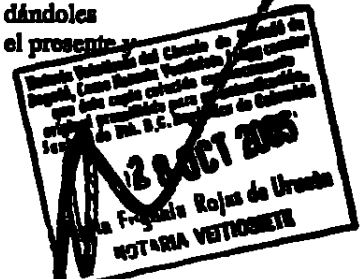
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck 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.

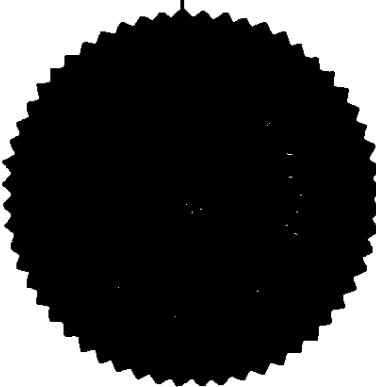
3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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):

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



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
suscibir 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):



7

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/à Londres
Certified/Attesté
à, 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/sous No G210433

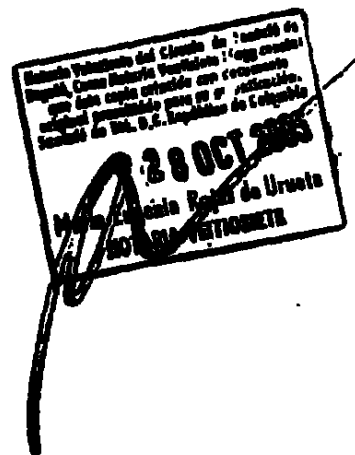
9. Stamp:
timbre: 10. Signature: R. Bowden



A large, stylized handwritten signature, likely of R. Bowden, written in dark ink.

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.



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es **201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE ATORVASTATINA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Kenneth Craig WATERMAN - 05-octubre-2005 - Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Kenneth Craig WATERMAN

(Fdo) Paul Evan Luner - 03-octubre-2005 - Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Paul Evan Luner

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 20/oct/05

~~13~~
4

Suscrito y jurado ante mí, el 20 de octubre de 2005.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

14
10

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

- 1. País: Distrito de Columbia**
Estados Unidos de América
- 2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes**
- 3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de**
Columbia
- 4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de**
Columbia
Se certificó
- 5. En Washington D.C.**
- 6. El 20 de octubre de 2005**
- 7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
- 8. Bajo el Número 148485**
- 9. Aparece el sello del Distrito de Columbia**
- 10. Firmado por Sherryl H. Newman.**



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT
OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
20th OCTOBER 2005
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 148485
9. Seal/Stamp

10. Signature


SHERMAN H. NEWMAN

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Place, date and signature - Kenneth Craig WATERMAN




Place, date and signature - Paul Evan LUNER



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SAMI SWADEK

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
20 day of OCT 2005, a Notary Public
in and for the Washington DC
Albert L. Themes
Notary Public

10.20.05

My commission expires 6/4, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/110406 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16, 9/20, 31/40

(21) International Application Number: PCT/IB2004/001859

(22) International Filing Date: 1 June 2004 (01.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60477,917 12 June 2003 (12.06.2003) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WATERMAN,
Kenneth, Craig (US/US); Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
LUNER, Paul, Evan (US/US); Pfizer Global Research
and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US).

(74) Agents: FULLER, Groves, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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 ATORVASTATIN

(57) Abstract: A dry-granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as well as a dry-granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one other active drug, methods for preparing said compositions, kits for containing such compositions, and a method of treating hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and Alzheimer's disease using a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition.

WO 2004/110406 A1

-1-

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application No. 60/477,917 filed June 12, 2003.

5

FIELD OF THE INVENTION

10

This invention relates to pharmaceutical compositions comprising 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 hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, as well as osteoporosis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and Alzheimer's disease.

BACKGROUND OF THE INVENTION

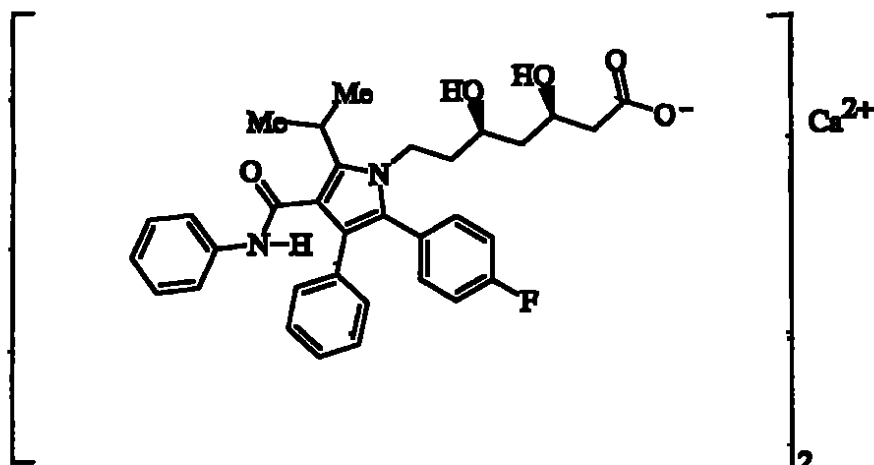
15

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 HMG-CoA reductase from catalyzing this conversion. As such, statins are collectively potent lipid lowering agents.

20

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)-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 hypocholesterolemic agent, as well as in the treatment of osteoporosis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and Alzheimer's disease.

A number of patents have issued disclosing atorvastatin, formulations of atorvastatin, as well as processes and key intermediates for preparing atorvastatin. These include: United States Patent Numbers 4,681,893; 5,273,995; 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; 5,686,104; 5,998,633; 6,087,511; 6,126,971; 6,433,213; and 6,476,235, which are herein incorporated by reference.

Atorvastatin can exist in crystalline, liquid crystalline and non-crystalline and amorphous forms.

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. Further crystalline forms of atorvastatin are disclosed United States Patent 6,605,729 which is herein incorporated by reference.

Additionally, a number of published International Patent Applications have disclosed crystalline forms of atorvastatin, as well as processes for preparing amorphous atorvastatin. These include: WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/36384; WO 01/42209; WO 02/41834; WO 02/43667; WO 02/43732; WO 02/051804; WO 02/057228; WO 02/057229; WO 02/057274; WO 02/059087; WO 02/083637; WO 02/083638; WO 03/011826; WO 03/050085; WO 03/070702; and WO 04/022053.

-3-

It has been disclosed that the amorphous forms in a number of drugs exhibit different dissolution characteristics and in some cases different bioavailability patterns compared to the crystalline form (Komo, T., Chem. Pharm. Bull., 1990;38:2003-2007). For some therapeutic indications one bioavailability pattern may be favored over another.

5 Variations in dissolution rates can make it advantageous to produce atorvastatin formulations in either crystalline or amorphous forms. For example, for some potential uses of atorvastatin (e.g., acute treatment of patients having strokes as described in Takemoto, M.; Node, K.; Nakagami, H.; Liao, Y.; Grimm, M.; Takemoto, Y.; Kitakaze, M.; Liao, J.K., Journal of Clinical Investigation, 2001; 108(10): 1429-1437) a rapid onset
10 of activity may be highly beneficial in improving the efficacy of the drug.

The preparation of solid formulations of atorvastatin is described in United States Patent Numbers 5,686,104 and 6,126,971. In the process described therein, atorvastatin is combined with a stabilizing additive, such as, an alkaline earth metal salt and excipients and subjected to wet granulation using a combination of water and a surfactant (Tween
15 80). Because alkaline earth metal salts can at times affect atorvastatin bioavailability, there remains a need to provide atorvastatin in a formulation that minimizes the level of alkaline earth metal salts.

In preparation and storage of unit dosage forms of atorvastatin, it is important to provide the active drug in a pure form. Moreover, it is desirable to achieve this high
20 purity and stability with as simple a formulation as possible. There remains a need to provide simple formulations and processes for preparation of unit dosage forms of atorvastatin which have low levels of impurities and provide adequate stability to allow dosage form expiration times that are commercially viable.

Since atorvastatin is a highly potent drug, formulations of the drug are generally quite dilute in order to provide dosage forms of adequate size for manufacturing and ease
25 of handling by patients. When a drug is used in a dilute form, the risk exists that segregation between the drug and excipients during the processes before the drug is in its final dosage form could lead to some of the unit dosage forms being hypo or hyperpotent. Potency control of the unit dosage forms is essential to prevent individual patients from
30 receiving an incorrect, and sub-therapeutic or side effect generating dose of the drug. Granulations are one method for preventing segregation. Although it is possible to select excipients such that unit dosage forms can be prepared without a granulation step, as disclosed in concurrently filed United States Patent Application, commonly owned, attorney case number PC25684, Serial Number _____, granulations can assure that
35 drug and excipients are bound together such that segregation will not occur and the particle size of the granules will allow for good flow. Wet granulations represent one

2/17

-4-

option for providing atorvastatin in a form unlikely to segregate and with good flow (see concurrently filed United States Patent Application, commonly owned, attorney case number PC25685, Serial Number _____). Wet granulations, however, require the formulation to be exposed to water and/or solvents. Such exposure increases the risk that the solid-state form of the atorvastatin could change (e.g., crystallize or change polymorphic form) or degrade chemically. Since liquid addition amount and rate will depend on such factors as the volume and surface area of the wet granulation vessels and on the exact particle sizes of the drug and excipients used in a specific manufacturing run, there can be difficulties in scaling-up wet granulation processes (i.e., variability in performance). It is therefore the purpose of the present invention to provide dry granulation formulations and processes for atorvastatin such that drug segregation is minimized, flow of said composition is acceptable for commercial unit dosage formation, drug will not be exposed to a solvent and a robust (scalable) process is employed.

In dry granulation processes, typically the drug and at least some of the excipients are pressed together to form ribbons or slugs. These compacted materials are then milled to an appropriate size to prevent drug segregation and assure good flow during the production of unit dosage forms. We have found that while the drug itself will compress to form slugs, upon milling, the material reverts predominantly back to a fine powder with poor flowing properties. There remains a need therefore to provide compositions suitable for dry granulation of atorvastatin that provide adequate flow of the drug such that unit dosage forms can be prepared with good weight control.

It is an object of the present invention to provide compositions and processes for producing dosage forms of atorvastatin having good dose-to-dose potency uniformity, dissolution rates and bioavailability. It is a further object of the present invention to provide a stable and pure composition of atorvastatin, in crystalline or amorphous form, with minimal addition of alkaline metal salts.

SUMMARY OF THE INVENTION

A first aspect of the present invention is a dry-granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

- (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more excipients suitable for use in a dry granulation step;
- (b) blending the mixture together in a mixer;
- (c) compressing the mixture;

-5-

- (d) milling, grinding or sieving the compressed material;
- (e) optionally adding additional excipients and mixing the combination to form the composition.

5 A third aspect of the present invention is a dry-granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one other active drug .

A fourth aspect of the present invention is a method for preparing a dry-granulated pharmaceutical composition of atorvastatin comprising:

- 10 (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one active drug and one or more excipients suitable for use in a dry granulation step;
- (b) blending the mixture together in a mixer;
- (c) compressing the mixture;
- (d) milling, grinding or sieving the compressed material;
- 15 (e) optionally adding additional excipients and mixing the combination to form the composition.

A fifth aspect of the present invention is a therapeutic package or kit suitable for commercial sale, comprising a container and a therapeutically effective amount of dry-granulated atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof .

20 A sixth aspect of the present invention is a method of using a dry-granulated atorvastatin composition to treat subjects suffering from hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and Alzheimer's disease.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25 Atorvastatin can readily be prepared as described in United States Patent Numbers 4,681,893, 5,273,995 and 5,969,156, which are incorporated herein by reference. The hemicalcium salt of atorvastatin is currently sold as Lipitor®.

30 Atorvastatin exists in a number of morphological forms ranging from highly crystalline forms to forms with varying degrees of disorder. Some of these disordered forms still possess some structure as indicated by powder x-ray diffraction patterns. For the purpose of the present invention, all forms of atorvastatin benefit from the invention and are included within the scope of the invention. Partially or completely disordered forms of atorvastatin particularly benefit from the invention. Partially or completely

28
19

-6-

disordered forms of atorvastatin that are amorphous or predominantly amorphous derive the greatest benefit from the present invention. Such forms can be prepared, for example, from crystalline atorvastatin using procedures disclosed in United States Patent Number 6,087,511, which is incorporated herein by reference. Alternatively, amorphous material
5 can be prepared according to the processes disclosed in United States Patent Application, commonly owned, attorney's case number PC-25825 Serial Number _____. For the practice of the present invention, non-crystalline and crystalline atorvastatin can be prepared by any method known in the art. Preferred forms of atorvastatin are described in United States Patents 5,969,156, 6,121,461, and 6,605,729; and in International Patent
10 Applications WO 01/36384, WO 02/41834; WO 02/43732; WO 02/051804, WO 02/057228, WO 02/057229, WO 03/011826, WO 03/050085, WO 03/070702, and WO 04/022053, which are incorporated herein by reference.

The atorvastatin can be used in the form in which it is prepared, or it can be subjected to a process which changes the physical nature of the particles. For example,
15 the material can be milled by any process known in the art. Non-exclusive examples of such processes include mechanical milling and jet milling. The particles produced either directly from the process of forming atorvastatin or after a milling operation preferably provide mean particle diameters in the range of 1-200 μm ; more preferably between 5 and 150 μm .

Pharmaceutically acceptable base addition salts of atorvastatin are formed with
20 metals or amines, such as alkaline 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, *N*-methylglucamine, and procaine
25 (see, for example, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1).

The base addition salts of atorvastatin 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 the conventional manner. The free acid forms differ from
30 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, atorvastatin can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are intended to be encompassed within the scope of the
35 present invention.

34
20

-7-

Forms of atorvastatin that are at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin benefit most significantly from the present invention. By somewhat disordered, it is meant that the line width (peak width at half the height of the peak) of any of the peaks measured using powder x-ray diffraction (PXRD) have 2 theta values greater than about 2°. Amorphous or predominantly amorphous forms of atorvastatin, which especially benefit from the present invention, are characterized by having very broad, featureless peaks. It should be noted that combinations of crystalline and at least somewhat disordered forms of atorvastatin will show both sharp (i.e., less than 2° values for 2 theta) and broad peaks (i.e., greater than 2°), and such combinations of forms benefit from the present invention.

Atorvastatin has been found to be an effective drug even at relatively low doses. In fact, by keeping the dose low for a given patient, it is possible to minimize side-effects while still maintaining drug efficacy. It is therefore desirable to provide atorvastatin in a form capable of providing a low dose to the patient. For the purposes of the present invention, the dose provided by the final dosage form of atorvastatin is preferably between 0.5 and 120 mgA (where mgA means milligrams of active drug based on the free acid); more preferably, between 5 and 80 mgA.

For convenience and ease of patient compliance, most drugs are delivered in the form of unit dosage forms. For solid drug substances, these unit dosage forms are generally in the form of tablets, capsules, sachets, chewable tablets and fast dissolving dosage forms. In the present invention, the dosage form is preferably in the form of a capsule or tablet; most preferably in the form of a tablet. The preparation of these forms involves a necessary step of some type of powder filling, either by volume or weight. For example, in production of tablets and capsules, powder is volume filled into a die or capsule, respectively. In order for the unit dosage forms to have the same potency (i.e., amount of drug per unit dosage form) within allowable margins (relative standard deviation, RSD, of less than 6% to meet Stage I, and less than 7.8% to meet Stage II of the United States Pharmacopoeia, USP, guidelines), there must not be any significant segregation of the active drug from the excipients. This is especially significant for highly dilute forms. The present invention discloses compositions that provide reproducible potency for a fixed weight of active atorvastatin plus excipients. Moreover, this potency control is maintained through the process of producing unit dosage forms. Such compositions, before being processed into unit dosage forms, provide atorvastatin with potency (mgA per gram of blend) variability of less than an RSD of 7.8%; more preferably, less than 6.0%. In addition, the present compositions provide for good powder flow such that weight control is maintained between unit dosage forms produced

-8-

with such compositions (i.e., variability in the weights of unit dosage forms produced from such compositions is minimal). Preferably, such compositions provide unit dosage forms with weight control within an RSD of 6%; more preferably, within 5%; even more preferably, within 4%. Combining the weight control and the potency control allows the present compositions to provide unit dosage forms with potencies of atorvastatin per unit dosage form having an RSD preferably less than 7.8%; more preferably less than 6.0%.

Measurement of the potency of unit dosage forms of atorvastatin is necessary in determining the variability in activity between unit dosage forms. An extraction process against a standard with independently known drug levels best determines such potency. The potency analysis is best conducted using reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC) techniques such as those known in the art relative to standards. RSD measurements, for the purpose of the present invention, are best carried out using sampling during a process for forming the unit dosage form. More specifically, unit dosage forms can be sampled from a preparation process at various time points (beginning, middle and end of the run). In determining an RSD value, at least three unit dosage forms should be measured from each section. An alternative analytical technique for determining the potency of a sample of drug involves the use of ultraviolet-visible absorption spectroscopy. In this technique, the absorbance corresponding to atorvastatin is used to quantify the concentration of atorvastatin in a sample (taking care that no excipient has interfering absorptions), as is known in the art.

The present invention discloses processes and compositions that provide atorvastatin in a pure and stable form. The term "impurities" describes materials in the drug substance present from the synthesis and purification process and any drug-based materials formed in the preparation of the unit dosage form. The term "degradants" refers to any drug-based materials generated after the preparation of the unit dosage form. Analysis of impurities and degradants is done using reverse phase HPLC techniques on extracted samples as is known in the art. Calculations of the amount of impurities and degradants is expressed as the integrated area percent of the degradant or impurity peak(s) divided by the integrated area percent of all drug-related peaks.

The particle sizes of the atorvastatin and the excipients play a significant role in the effectiveness of the dry granulation process in preventing segregation. As such, mean particle sizes can be measured using a laser diffraction particle size instrument such as those made by Sympatec GmbH (Goslar, Germany). Mean particle sizes, for the purpose

26
22

-9-

of the present invention, can be considered the size for which 50% of the particles have diameters smaller than the indicated number. Alternatively, particle size can be assessed using sieve analysis. The percent of the total weight of material retained on sieves of particular sizes is used to measure the mean particle size. The mean particle size is the sieve size that allows about 50% of the weight of material to pass through (50% retained).

In the preparation of compositions of atorvastatin with a dry granulation, combinations of diluents, binders, disintegrants, flavorants and lubricants are used to provide the properties needed for the unit dosage form as is known in the art. For example, for preparation of tablets, the combination provides for adequate tablet hardness upon compression while providing rapid disintegration *in vivo*. Although there is a wide degree of latitude in formulating atorvastatin to meet these conditions, typically such formulations contain about 1-40% (w:w) drug, about 5-10% disintegrant, about 0-10% binder and about 0.5-2% lubricant, with the remaining percentage comprising the inactive diluents. Preferred disintegrants include carboxymethylcellulose, hydroxypropyl cellulose (low-substituted), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, crospovidone, magnesium aluminum silicate, methylcellulose, polacrillin potassium, povidone, sodium alginate, sodium starch glycolate and starches. Preferred binders include acacia, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, dextrin, gelatin, guar gum, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium aluminum silicate, maltodextrin, methylcellulose, polyethylene oxide, polymethacrylates, povidone, sodium alginate, starches and zein. Preferred lubricants include calcium stearate, glyceryl palmitostearate, magnesium oxide, poloxamer, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, zinc stearate and magnesium stearate.

In improving the flow of atorvastatin compositions and minimizing segregation from excipients, compaction of the drug with excipients can be carried out in a dry granulation process. With atorvastatin, however, we have found that due to the brittle nature of the drug, only certain excipients form acceptable dry granulations with the drug. Acceptable excipients can be defined in terms of those which when dry granulated (i.e., compacted and milled) in the presence of atorvastatin, provide for a significant reduction in the amount of fine drug particles, unbound to excipient, remaining in the blend. For the purpose of the present invention, fine drug particles (or "fines") can be defined as particles that pass through a 200 mesh sieve. We can also define a granulation factor as: granulation factor (GF) = $1 - [(\text{percentage atorvastatin as fines in granulation}) / (\text{percentage of atorvastatin as fines in ungranulated blend})]$. To determine the granulation factor for a

given excipient or excipient combination, one first prepares a blend of the drug with the selected excipients. This blend is passed through sieves using a sifting device such as a Sonic Sifter™ (Allen Bradley Sonic Sifter, Advantech Manufacturing, New Berlin, WI). The percentage atorvastatin as fines is determined by multiplying the weight of by the potency of the fines divided by the overall weight of drug in the blend. The same analysis can be conducted on material that has been dry granulated with atorvastatin. From these analyses, the overall ability of a given excipient or set of excipients to form formulations with a low tendency to segregate can be determined. We have found that excipient or excipient combinations with atorvastatin that provide for minimal tendency to segregate during unit dosage form preparation can be characterized as having granulation factors preferably between 0.4 and 1.0; more preferably, between 0.5 and 1.0; and still more preferably between 0.6 and 1.0.

We have found that in determining suitable excipients for dry granulation with atorvastatin, compression of blends under conditions translatable to commercial dry granulation is important to determining the true tendency for atorvastatin blends to segregate. One of the important criteria to consider when granulating atorvastatin is the solid fraction of compacts or ribbons of the blend, especially in cases where the granulation undergoes an additional compression step such as occurs during formation of tablets. The solid fraction is an indication of the amount of compression remaining in the material. As such, the first step involves determining the true density of the blend, i.e., the density of the materials without air spaces between particles. This density can be measured using such techniques as helium pycnometry or similar techniques, as is known in the art. It is also possible to estimate this value as a weighted average of the true density values for each of the components. The solid fraction of a dry granulation represents the ratio of the density of a compact (or ribbon) to the true density of the material from which the compact was made. Control of the solid fraction is achieved by controlling the compression forces during compaction. We have found that to achieve good binding of atorvastatin while still providing sufficient compressibility for subsequent tableting, granulations preferably have a solid fraction after granulation between about 0.55 and 0.85; more preferably between about 0.60 and 0.80.

Another criterion for achieving acceptable dry granulations of atorvastatin is the tensile strength of the compacts or ribbons. The tensile strength of a compact (or ribbon) can be measured using appropriate equipment as is known in the art, such as, a CTS tensile strength Tester (Engineering System (NOTTM), Nottingham, England). Preferably, rectangular compacts having dimensions of 10 X 22 X 2 mm are used for this measurement. We have found that a preferred tensile strength for ultimately producing

28
24

-11-

acceptable granulations of atorvastatin is 0.5 to 7.0 megapascals (Mpa); more preferably, 0.8 to 6.0 MPa. Combinations of materials with atorvastatin that can achieve the preferred tensile strength within the range of preferred solid fractions are preferred. Examples of such materials include lactose and microcrystalline cellulose. An example of a material unable to achieve the desired tensile strength is mannitol.

By plotting the solid fraction versus the tensile strength, it is possible to find a solid fraction range appropriate for providing the preferred tensile strength with a given blend of atorvastatin and an excipient or excipient combination. We have found that interpolation between measured values can be used, assuming an exponential least squares fitting.

Preferred excipients are diluents, which preferably comprise greater than or equal to 40 wt% of the total composition in the formulation with atorvastatin; more preferably, greater than 50 wt%; still more preferably, greater than 60 wt%. Preferred diluents, when tested in binary blends with atorvastatin, provide granulation factors of preferably between 0.4 and 1.0; more preferably, between 0.5 and 1.0; and still more preferably between 0.6 and 1.0. Potential diluents are identified as such in "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition" (A. H. Kibbe, Editor; Pharmaceutical Press, London; 2000). These include the following non-limiting examples: calcium phosphate, calcium sulfate, carboxymethylcellulose calcium, cellulose, cellulose acetate, dextrates, dextrin, dextrose, fructose, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, kaolin, lactitol, lactose, magnesium carbonate, magnesium oxide, maltitol, maltodextrin, maltose, polymethacrylates, pregelatinized starch, silicified microcrystalline cellulose, sodium chloride, sorbitol, starch, sucrose and talc.

In determining excipients appropriate for use in dry granulations with atorvastatin, it is important that the particular form and particle size of atorvastatin be used that is desired for the final dosage form. Similarly, the excipient or excipient combination used will have properties that depend on the particle size and method of preparation. Since compression of the excipients with atorvastatin in a dry granulation process is generally more facile with smaller particle-size excipients, preferred excipients are generally smaller than would be preferred without granulation. As such, preferably the excipients have mean particle sizes between 20 and 200 μm ; more preferably, between 40 and 150 μm . These particle size ranges correspond to 50 weight % of the blend passing through sieves having between a 635 mesh sieve (ASTM number) and a 70 mesh; more preferably, between a 325 mesh and a 100 mesh. The preferred size for a given excipient depends on the specific properties of the atorvastatin form used and must be determined experimentally in each case.

24
25

-12-

More preferred excipients in combination with atorvastatin, therefore, are diluents that provide high values of granulation factors, can achieve a high tensile strength and have preferred mean particle sizes, preferably between 20 and 200 μm ; more preferably, between 40 and 150 μm . Particularly preferred diluents include microcrystalline
5 celluloses having a mean particles size of 20 to 40 μm (such as AvicelTM PH105, available from FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), lactoses having a particle size range of 80 to 150 μm (such as the spray dried monohydrate material or Fast FloTM 316 available from Foremost Farms, Rothschild, WI; or the anhydrous, direct tableting grade, available from Quest International, Flavors & Food Ingredients CCL, Norwich, NY),
10 xylitol (such as the C granular grade available from Danisco Sweeteners, Thomson, IL), mannitol (such as MannogemTM 2080 granular, available from SPI Polyols, New Castle, DE), sucrose (such as Di-PacTM, available from Tate & Lyle Co. American Sugars Inc, Brooklyn, NY), and calcium phosphate dibasic anhydrous (such as A-TabTM, available from Rhodia, Chicago Heights, IL). Preferably, the preferred diluents comprise greater
15 than 50% (w:w) of the diluent content of the dry-granulated composition of atorvastatin; more preferably 60% (w:w); still more preferably 70% (w:w).

Unit dosage forms of atorvastatin that are formed with a dry granulation step with preferred excipients show low levels of drug-related impurities and degradants. Surprisingly, this low level of impurities and degradants was found even in the absence of
20 added alkalizing agents or alkaline earth metal salts. Even more surprisingly, this low level of impurities and degradants was maintained even when the atorvastatin used was an at least somewhat disordered form of the drug. In particular, it was found that while wet granulated control unit dosage forms of atorvastatin show high levels of drug degradation, unit dosage forms prepared with dry granulation have greater stability. Those unit dosage
25 forms of atorvastatin prepared with dry granulation are preferred that contain not more than about 2% total drug related impurities and/or degradants based on the area percent of the impurities/degradants relative to the integrated area of all drug related peaks as determined by HPLC; more preferably, they contain less than 1%; still more preferably, less than 0.7%. In addition, unit dosage forms of atorvastatin prepared with dry
30 granulation are preferred that provide stability such that upon storage at 40°C and 75% relative humidity (RH) for four weeks, the unit dosage forms contain not more than about 2% total drug related impurities and/or degradants based on the area percent of the impurities/degradants relative to the integrated area of all drug related peaks as determined by HPLC; more preferably, they contain less than 1%; still more preferably,
35 less than 0.7%.

36
26

-13-

Atorvastatin undergoes two major degradation pathways: lactonization and oxidation. The lactone is formed by internal condensation (loss of water) of the alcohol and carboxylic acid to form a six-membered ring. This is the major degradant of amorphous atorvastatin found upon wet granulation and tablet formation as described in United States Patent Numbers 6,126,971 and 5,686,104, especially in the absence of alkaline earth metal salts. We have found, unexpectedly, that the level of the lactone in unit dosage forms, both initially and upon storage under accelerated aging conditions of increased temperature and humidity, can be significantly reduced by combination of the present excipients and production of unit dosage forms using a dry granulation process. Preferably, the level of atorvastatin lactone in unit dosage forms is less than 2% (based on the ratio of lactone peak integration compared to the total peak integrated areas using HPLC) after said unit dosage forms are produced and stored at 40°C/75% RH (where RH represents relative humidity) for four weeks; more preferably, less than 1%.

To minimize bioavailability issues and potential interactions with other drugs in combination dosage forms, in the practice of the present invention, the level of alkaline earth metal salts in the formulation is preferably about 0-5% (w:w); more preferably, about 0-3%; most preferably about 0-2%. It is also preferred that the level of other alkalizing agents in the formulation be about 0-5% (w:w); more preferably, about 0-3%; most preferably about 0-2%.

Dry granulation of atorvastatin with excipients is preferably carried out by first blending the atorvastatin with at least some of the preferred excipients. Preferably, the excipients in this blend constitute between 50 and 95% (w:w) of the blend. This blending process is preferably carried out using a high shear mixer, V-blender (or other twin-shell blender), bin blender or Turbula™ mixer-shaker (available from Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). Blending is typically carried out first without the addition of a lubricant for sufficient time to assure complete mixing. At that point, the lubricant is typically added followed by a short (about 1-10 minutes) further mixing period. This blend is then compressed into slugs or ribbons using a tablet press (such as a single-station press or a rotary tablet press) or a roller compactor. In the former case, compacts (slugs) are produced using flat-faced die and punch combinations. In both cases, the density of the compacts or ribbons is preferably chosen to provide compacts or ribbons having tensile strengths of about 0.5 to 7.0 MPa; more preferably, about 0.8 to 6.0 MPa. The compacts or ribbons are then preferably milled, ground or sieved. The particle size reduction is carried out in optimized processes designed to give good throughput while providing a suitable particle size distribution, as is known in the art. Preferably, less than 30% (w:w) of the milled material will pass through a 200-mesh sieve and greater

3/
27

-14-

than 70% (w:w) will pass through a 60-mesh sieve. Once the material is milled, other excipients can be added extragranularly to provide the final blend for unit dosage form manufacturing. These additives are preferably mixed using a high shear mixer, V-blender (or other twin-shell blender), bin blender or Turbula™ mixer-shaker. Blending is typically carried out first without the addition of a lubricant for sufficient time to assure complete mixing. At that point, the lubricant is typically added followed by a short (about 1-10 minute) further mixing period. At this point, the granulated material can be used in the preparation of unit dosage forms. Such unit dosage forms include sachets, tablets, fast-dissolving dosage forms, chewable dosage forms and capsules. Preferred dosage forms include tablets and capsules. In the case of tablets, it can be desirable to coat them with a film designed to provide ease of swallowing, a proprietary or identification appearance and/or protection of the dosage form. The final dosage form is then packaged using procedures known in the art. For the present invention, the packaging is preferably in the form of foil-foil cold form blisters, plastic blisters or sealed bottles containing desiccants. Optionally, the packaging can contain active oxygen absorbing materials as is disclosed in HP1243524A2, which is incorporated herein by reference.

In production of unit dosage forms of atorvastatin with dry granulation, it is possible to produce such unit dosage forms without the present formulations using processes unsuitable to commercial production. For example, even granulated material with a tendency to segregate could be weighed into a capsule directly. The present invention, therefore, is preferably used in conjunction with high-speed production equipment. More specifically, preferred formulations provide dry granulations that allow potency control during unit dosage form production of less than 7.8% RSD (more preferably less than 6.0% RSD) when used with a single apparatus-unit dosage form production equipment at a rate of greater than 10,000 unit dosage forms per hour; more preferably, greater than 25,000 unit dosage forms per hour; most preferably, greater than 50,000 unit dosage forms per hour. Preferred single apparatus-unit dosage form production equipment or machines include single rotary tablet presses and a single commercial capsule filling machines. Non-exclusive examples of commercial rotary tablet presses include those produced by Niro Pharma Systems (Columbia, MD), Kilian and Company (Horsham, PA), Korsch (Bedline, Germany) and Elizabet-Hata International (North Huntingdon, PA). Non-exclusive examples of commercial capsule filling equipment include those made by Capsugel (Morris Plains, NJ) and CapPlus Technologies (Phoenix, AZ).

The present invention provides for compositions of atorvastatin which are

32
28

-15-

particularly well suited for combination products with other drug substances because the granulation does not require a potentially solubilizing and/or otherwise destabilizing solvent and yet maintains the atorvastatin content uniformity. This is especially true when the second drug (with its associated excipients) can destabilize atorvastatin. Non-limiting examples of drugs which may benefit from combinations with the inventive atorvastatin compositions and processes include torcetrapib and amlodipine and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compositions of atorvastatin according to the present invention can be combined with a least one other active drug to form unit dosage forms. Preferred unit dosage forms include tablets and capsules. In the combination of the atorvastatin composition with at least one other active drug to form a unit dosage form, the following non-limiting list describes options for such unit dosage forms: (a) a blend of the atorvastatin granulation with the other active drug itself (i.e., extragranular addition of the other drug to the dry granulated composition of atorvastatin), as a blend with excipients (i.e., extragranular addition of the other drug plus excipients to the dry granulated composition of atorvastatin), or as a granulation (i.e., a mixture of a granulation of the other drug with the dry granulated composition of atorvastatin), formed into tablets or capsules; (b) a single dry granulation of atorvastatin with the other drug, formed into tablets or capsules; (c) a bilayer tablet comprising dry granulated atorvastatin in one layer and the other drug and optional excipients in the other layer.

The present invention relates to the treatment of diseases and conditions in a subject, such as, hyperlipidemia and/or hypercholesterolemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and Alzheimer's disease with atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as described above that may be administered in a unit dosage form having low levels of degradation products and/or impurities contained in a therapeutic package or kit. The kit includes the unit dosage form and a container. Typically, the kit includes directions for administration of the unit 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 forms pressing out of the back according to a therapeutic schedule.

The following non-limiting examples illustrate the inventors' preferred methods for preparing and using the pharmaceutical compositions of the present invention.

EXAMPLE 1

38
29

-16-

**GENERAL METHOD FOR PREPARATION OF SPRAY-DRIED AMORPHOUS
ATORVASTATIN**

Spray dried amorphous atorvastatin, an example of disordered
5 atorvastatin as previously described in the Detailed Description of the Invention, and used
in the following examples was prepared according to concurrently filed U.S. Patent
Application, commonly owned, attorney case number PC-25825, serial number _____, by
first dissolving atorvastatin calcium (U.S. Patent No. 5,273,995) in methanol to make a
10 5% (w:w) solution. This solution was sprayed into a Niro PSD-1 spray dryer at a rate of
170 g/min using nitrogen as the atomizing gas. The inlet temperature was 195°C and the
outlet temperature was 60°C. After spray drying, the powder was tray-dried in an oven at
40°C for 12 hrs.

EXAMPLE 2**15 PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN TABLETS USING A WET
GRANULATION**

The following materials were added to a 950-cc amber bottle: 2.59 g of
spray dried amorphous atorvastatin prepared as described in Example 1, 78.00 g of
20 microcrystalline cellulose (Avicel™ PH102, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 101.41
g of lactose (hydrous, Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 6.00 g of croscarmellose
sodium (Ac-Di-Sol™ FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), and 4.000 g of hydroxypropyl
cellulose (Klucel™ HXF, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE).
The materials were bottle blended for 10 minutes using a Turbula™ mixer (Turbula
25 Shaker Mixer, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland) and then
discharged and sieved through a 30 mesh screen to delump. The material was then put
back into the bottle and Turbula™ mixed an additional 10 minutes. The bottle-blended
material was added to a Procept Mi-Mi-Pro high shear wet granulator (Pro-CepT n.v., B-
9060 Zelzate, Belgium) using a 1.7 L bowl. The materials were dry mixed for two
30 minutes at a chopper speed of 1000 revolutions per minute (rpm) and an impeller speed of
400 rpm, then the impeller speed was increased to 600 rpm maintaining the chopper
speed. At this point, 90 mL of water was added at a rate of 30 mL/min. in three separate
additions (60 mL, 15mL, 15 mL) over a total of 5.5 minutes wet mixing. A good
granulation with a minimum of fines was formed. The material was discharged and wet
35 sieved by hand through a #10 mesh sieve. The sieved material was dried by placing on a
polyethylene lined tray in a Gruenberg™ forced hot air oven (Gruenberg Oven Co.,

34
30

-17-

Williamsport, PA) at 50°C for 16 hrs. The dried material was then milled using a Fitzpatrick L1A mill (The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) with a 0.040" Condur rasping screen at 500 rpm. To 175.0 g of the blend was added 5.469 g of Ac-Di-Sol™ and the mixture was bottle blended (950-cc amber bottle) using a Turbula™ mixer for 5 minutes. Magnesium stearate (Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO) 1.822 g was then added and the mixture Turbula™ blended an additional 3 min. to complete the formulation. Tablets (~250) were prepared using an R-press (Manesty R-Press, Liverpool, United Kingdom) with 13/32" standard round concave (SRC) tooling, with a target weight of 450 mg (± 3%) and a target hardness of 12 kP (range 10-14kp). A total of 12 tablets were set up in 30-cc high density polyethylene (HDPE) bottles sealed using heat induction seal (HIS) closures, sealed using a heat induction sealer (Enercon Industries Corp., Menomonee, WI). Samples were stored for 4 weeks at 40°C and 75% relative humidity (RH). Samples were analyzed for the level of atorvastatin lactone by adding one tablet to 50 mL of 1:1 (v:v) of a 0.05M ammonium citrate buffer (pH 7.4):acetonitrile and shaking for 20 minutes. The material was then filtered using a Gelman Acrodisc polytetrafluoroethylene membrane (0.45 µm pore size), and analyzed using high-pressure liquid chromatography (HPLC) (Phenomenex, Ultramex C18 column, 25.0 cm X 4.6 mm, HPLC HP 1100 series, Agilent Corp., Wilmington, DE, 20 µl injection volume, flow of 1.5 mL/min; mobile phase of 53:27:20 (v:v:v) 0.05M ammonium citrate (pH 4.0):acetonitrile:tetrahydrofuran; detection at 244 nm). The lactone level was found to be 25.4% (based on a ratio of the lactone peak to the total peak areas of all peaks).

EXAMPLE 3

PREPARATION OF AMORPHOUS ATROVASTATIN CALCIUM TABLETS USING A DRY GRANULATION

The following materials were added to 950-cc amber glass bottle: 2.59 g of amorphous atorvastatin calcium prepared as described in Example 1, 78.00 g microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Corp., Philadelphia, PA), 101.41 g lactose, hydrous (RBG 310; Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 4.00 g hydroxypropyl cellulose (Klucel HXF™, Aqualon, Wilmington, DE), 6.00 g croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol™, FMC Corp., Philadelphia, PA), and 1.00 g magnesium stearate (Mallinckrodt Co., St. Louis, MO). The combination of the above ingredients was mixed using a Turbula™ blender (Glen Mills, Clifton, NJ) for 10 minutes. The blend was then passed through a stainless steel sieve (#30 mesh) to delump, after

35
31

-18-

which an additional 10 minutes of mixing was performed. The blend was then dry granulated by slugging with 1" flat-faced tooling using a single station Manesty R-Press (Manesty, Liverpool, UK) to 1.00 g compacts with a hardness of 3.5 kP (tablet hardness was tested using a Schleuniger Tablet Hardness Tester, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland). The compacts were milled using a Fitzpatrick L1A mill (Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) with a 0.040" Conidor rasping plate at 500 rpm. The recovered millings were returned to a glass bottle, to which 6.00 g croscarmellose sodium was added, and the contents blended for 5 min. Lastly, 1.00 g magnesium stearate was added to the amber glass bottle and the contents blended using the Turbula for 3 minutes. Tablets were made using a single station Manesty R-Press. A 13/32" standard round concave (SRC) punch and die was used to produce tablets with weights of 450 mg each. The average tablet hardness was 13 kilo pascals (kP) with a range of 12-14 kP. The average tablet weight was 447.9 mg with an RSD of 0.7 %. Tablets were packaged, stored and analyzed as described in Example 2 which showed the level of atorvastatin lactone to be 0.17% (based on area percent of lactone peak).

EXAMPLE 4

PREPARATION AND ANALYSIS OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM PLUS EXCIPIENT BLENDS—5% DRUG

To each of ten 60-cc amber bottles, was added 500 mg of amorphous atorvastatin prepared as described in Example 1 and 9.4 g of one of the following excipients:

- (a) xylitol (C granular, Danisco Sweeteners, Thomson, IL);
- (b) mannitol (Mannogen™ 2080 granular, SPI Polysols, New Castle, DE);
- 25 (c) sucrose (compressible sugar, White Di-Pac™, Tate & Lyle Co. American Sugars Inc, Brooklyn, NY);
- (d) lactose (spray dried monohydrate, Foremost Farms, Rothschild, WI);
- (e) lactose (anhydrous, direct tableting grade, Quest International, Flavors & Food Ingredients OCL, Norwich, NY);
- 30 (f) lactose (Fast Flo™ 316, Foremost Farms, Rothschild, WI);
- (g) microcrystalline cellulose (Avicel™ PH102, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA);
- (h) microcrystalline cellulose (Avicel™ PH105, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA);
- 35 (i) microcrystalline cellulose (Avicel™ PH101, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA);

- (i) calcium phosphate dibasic anhydrous (A-Tab™, Rhodia, Chicago Heights, IL).

Each mixture was blended for 15 minutes using a Turbula™ Shaker-Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). To each bottle was then added 100 mg of magnesium stearate (vegetable sourced, Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO), and the mixtures were Turbula-blended for another 5 minutes. Sieve stacks were prepared with (from top to bottom) five spacers, a 60-mesh sieve, a 200-mesh sieve and a pan in the bottom. A piece of 6" weighing paper was placed between the fourth and fifth spacers. Each blend was separately placed on the 60-mesh sieve, and the sieve-stacks were placed into a Sonic Sifter™ (Allen Bradley Sonic Sifter, Advantech Manufacturing, New Berlin, WI). The blends were sifted for 6 minutes with sift and pulse amplitudes of 6. Weights in each sieve section were determined, and potency analyses were conducted by extracting the samples with 1:1 (v:v) deionized water:acetonitrile and shaking for 30 minutes. The material was then filtered using a Gelman Acrodisc™ polytetrafluoroethylene membrane (0.45µm pore size), and analyzed using a UV-Vis Spectrophotometer (Model 8453, Agilent Corp., Wilmington, DE). An external standard curve was used to quantitate the atorvastatin content. The weights and extraction volumes for each sample are shown in Table 1. Results are reported in Table 4.

Table 1 Sample preparation conditions for HPLC analyses. Dilution involves taking the initial solution formed by combining the amount analyzed with the extraction volume, and diluting by the indicated amount with 1:1 (v:v) acetonitrile:water.

Example	Material retained on 60 mesh sieve		Material retained on 200 mesh sieve		Fines	
	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)
4a	8.9	1000	0.6	500	0.3	500 (dilute 5:1)
4b	3.9	2000	0.7	500	0.5	1000 (dilute 5:1)
4c	5.0	500	4.2	500	0.5	1000 (dilute 5:1)
4d	0.2	100	7.2	1000	2.1	1000

3/7
33

-20-

4e	1.3	500	5.2	500 (dilute 5:1)	3.1	500 (dilute 4:1)
4f	0.038	25	7.2	500 (dilute 6.67:1)	2.3	1000
4g	0.017	10	5.0	500	4.8	500 (dilute 5:1)
4h	0.007	10	0.070	25	9.8	1000 (dilute 5:1)
4i			1.1	1000	1.9	1000
4j	0.2	50	7.8	500 (dilute 6.67:1)	1.8	1000 (dilute 4:1)

EXAMPLE 5**PREPARATION AND ANALYSIS OF AMORPHOUS ATORVASTATIN
CALCIUM PLUS EXCIPIENT BLENDS—40% DRUG**

5

To each of ten 60-cc amber bottles, was added 4.0 g of amorphous atorvastatin prepared as described in Example 1 and 5.8 g of one of the following excipients:

- (a) xylitol (C granular, Danisco Sweeteners, Thomson, IL);
- (b) mannitol (Mannogen™ 2080 granular, SPI Polyols, New Castle, DE);
- 10 (c) sucrose (compressible sugar, White DI-Pac™, Tate & Lyle Co. American Sugars Inc, Brooklyn, NY);
- (d) lactose (spray dried monohydrate, Foremost Farms, Rothschild, WI);
- (e) lactose (anhydrous, direct tableting grade, Quest International, Flavors & Food Ingredients OCL, Norwich, NY);
- 15 (f) lactose (Fast Flo™ 316, Foremost Farms, Rothschild, WI);
- (g) microcrystalline cellulose (Avicel™ PH102, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA);
- (h) microcrystalline cellulose (Avicel™ PH105, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA);
- 20 (i) microcrystalline cellulose (Avicel™ PH101, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA);
- (j) calcium phosphate dibasic anhydrous (A-Tab™, Rhodia, Chicago Heights, IL).

38
34

-21-

Each mixture was blended for 15 minutes using a Turbula™ Shaker-Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). To each bottle was then added 200 mg of magnesium stearate (vegetable sourced, Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO), and the mixtures were Turbula-blended for another 5 minutes. Sieve and potency analyses were conducted as described in Example 4, with extraction volumes reported in Table 2.

Results of the analysis are reported in Table 4.

Table 2 Sample preparation conditions for HPLC analyses. Dilution involves taking the initial solution formed by combining the amount analyzed with the extraction volume, and diluting by the indicated amount with 1:1 (v:v) acetonitrile:water.

Example	Material retained on 60 mesh sieve		Material retained on 200 mesh sieve		Fines	
	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)
5a	5.7	1000	0.2	500	1.9	1000 (dilute 20:1)
5b	1.7	1000	0.9	500	0.9	1000 (dilute 10:1)
5c	3.3	500	2.5	500	2.0	1000 (dilute 20:1)
5d	0.1	500	2.8	1000 (dilute 10:1)	1.8	1000 (dilute 20:1)
5e	1.1	500	3.5	1000 (dilute 14.3:1)	2.5	1000 (dilute 20:1)
5f	0.024	100	3.4	1000 (dilute 20:1)	2.6	1000 (dilute 10:1)
5g	0.034	10 (dilute 10:1)	5.0	1000 (dilute 20:1)	2.2	1000 (dilute 10:1)
5h	0.012	10 (dilute 10:1)	0.018	10 (dilute 25:1)	4.9	1000 (dilute 20:1)
5i			1.5	1000 (dilute 5:1)	1.6	1000 (dilute 5:1)
5j	0.2	500	4.9	1000 (dilute	4.7	1000 (dilute

39
35

				16.7:1)		20:1)
--	--	--	--	---------	--	-------

EXAMPLE 6
PREPARATION AND ANALYSIS OF DRY GRANULATIONS OF
AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM PLUS EXCIPIENT BLENDS

5

For the dry granulation process, true density was measured for each excipient and the atorvastatin at 25.1°C ± 0.9° using a Micro-Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome Corp., Boynton Beach, FL) with ultra high purity helium at 20 psig inlet pressure. All density measurements were performed using the large cell (cup volume 4.5 cm³) with the instrument programmed to operate in multi-run mode (maximum runs 15, runs to average 3, deviation 0.1%, purge mode flow, purge time 15 minutes). Reported values were from one replicate or the average of two replicates with new sample for each replicate. Sample weights were at least one gram (weight range 1.1 to 2.7 grams).

10

(a) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with xylitol was assumed to be a weighted average of the true densities of xylitol (1.49 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.48 g/cc. Compacts were made from a blend prepared as described in Example 4a using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses and weights were varied to achieve a range of densities and corresponding solid fractions (i.e., density of the compact divided by 1.48 g/cc), in this case, the thicknesses, weights and solid fractions were 1.90 mm, 500 mg, 0.80; 2.16 mm, 597 mg, 0.84; 2.05 mm, 599 mg, 0.89; and 2.01 mm, 606 mg, 0.92. The corresponding deformation forces for the compacts were measured using a CT5 tensile strength Tester (Engineering System (NOTTM), Nottingham, England) and found to be 0.034, 0.042, 0.152 and 0.163 kg. These values were converted to tensile strengths by dividing the deformation force by the square of the thickness (multiplied by 22.07 to give the units in megapascals, MPa), corresponding to the following values: 0.21, 0.20, 0.80 and 0.89 MPa. Since this sample could not achieve the desired 1.0 MPa tensile strength, a maximal solid fraction of 0.92 was used for preparation of compacts. Based on this, compacts of the blend were prepared using 0.50" round, flat-faced tooling on an F-press with 351 mg per compact and a thickness of 2.0 mm. These compacts (10 g total) were milled using a Mini Cornil 193 (Quadro Engineering Incorporated, Waterloo, Ontario, Canada) with 0.040" rasping screen, run at 900 rpm. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3, and analytical results reported in Table 4.

15

20

25

30

40
36

-23-

(b) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with mannitol was assumed to be a weighted average of the true densities of mannitol (1.45 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.44 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4b using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.98 mm, 460 mg, 0.73; 1.77 mm, 422 mg, 0.75; 1.61 mm, 394 mg, 0.77; 1.43 mm, 386 mg, 0.84; 2.07 mm, 552 mg, 0.84; 2.14 mm, 532 mg, 0.78; and 2.13 mm, 596 mg, 0.88. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.19, 0.25, 0.39, 1.03, 0.98, 0.40 and 1.92 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.84. Based on this, compacts were prepared as described in Example 6a with 305 mg per compact and a thickness of 1.95 mm. In addition, compacts were prepared with a tensile strength of 3.30 MPa, using 320 mg/compact at 1.90 mm thick. Both compacts were milled as described in Example 6a. Both samples of material were analyzed for particle size distribution by sieve analysis as described in Example 4. The latter sample was analyzed for potency as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(c) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with sucrose, direct tableting grade was assumed to be a weighted average of the true densities of the sucrose (1.52 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.51 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4c using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.56 mm, 397 mg, 0.76; 1.43 mm, 398 mg, 0.83; 2.10 mm, 604 mg, 0.86; 2.14 mm, 500 mg, 0.70; and 1.83 mm, 498 mg, 0.81. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.76, 2.06, 2.15, 0.34 and 1.15 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.78. Based on this, compacts of the blend (311 mg/compact, 2.00 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(d) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with lactose monohydrate was assumed to be a weighted average of the true densities of the lactose (1.49 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.48 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4d using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.54 mm, 415 mg, 0.81; 1.72 mm,

4/
37

-24-

456 mg, 0.81; 1.92 mm, 478 mg, 0.76; 1.76 mm, 395 mg, 0.68; 1.98 mm, 488 mg, 0.75; and 1.84 mm, 506 mg, 0.83. The corresponding tensile strengths for the compacts were 1.55, 1.05, 0.74, 0.35, 0.60 and 1.83 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.78. Based on this, compacts of the blend (302 mg/compact, 2.02 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(e) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with lactose anhydrous was assumed to be a weighted average of the true densities of the lactose (1.50 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.49 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4e using an R-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.82 mm, 427 mg, 0.71; 1.66 mm, 440 mg, 0.80; 1.58 mm, 430 mg, 0.82; and 1.82 mm, 479 mg, 0.80. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.68, 2.16, 2.52 and 1.80 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.75. Based on this, compacts of the blend (286 mg/compact, 2.02 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(f) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with lactose Fast Flo™ was assumed to be a weighted average of the true densities of the lactose (1.54 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.53 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4f using an R-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.98 mm, 476 mg, 0.70; 1.80 mm, 440 mg, 0.72; 1.72 mm, 411 mg, 0.70; 1.80 mm, 342 mg, 0.55; and 1.73 mm, 475 mg, 0.80. The corresponding tensile strengths for the compacts were 1.10, 1.27, 1.16, 0.13 and 2.61 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.70. Based on this, compacts of the blend (272 mg/compact, 2.01 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(g) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with microcrystalline cellulose (Avicel™ PH102) was assumed to be a weighted average of the true densities of the microcrystalline cellulose (1.58 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.56 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described

42
38

-25-

in Example 4g using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 2.56 mm, 417 mg, 0.47; 1.83 mm, 418 mg, 0.66; 1.60 mm, 420 mg, 0.76; 2.29 mm, 382 mg, 0.48; 1.70 mm, 383 mg, 0.65; and 1.91 mm, 347 mg, 0.52. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.22, 3.36, 6.99, 0.64, 2.58 and 1.03 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.56. Based on this, compacts of the blend (226 mg/compact, 2.01 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(h) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with microcrystalline cellulose (AvicelTM PH105) was assumed to be a weighted average of the true densities of the microcrystalline cellulose (1.55 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.53 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4h using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.87 mm, 432 mg, 0.68; 1.55 mm, 387 mg, 0.73; 2.21 mm, 390 mg, 0.52; 1.63 mm, 329 mg, 0.59; 2.18 mm, 311 mg, 0.42; and 1.35 mm, 258 mg, 0.56. The corresponding tensile strengths for the compacts were 4.17, 7.99, 1.29, 2.62, 0.27 and 2.31 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.51. Based on this, compacts of the blend (211 mg/compact, 2.03 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

(i) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with microcrystalline cellulose (AvicelTM PH101) was assumed to be a weighted average of the true densities of the microcrystalline cellulose (1.56 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.54 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4i using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 2.06 mm, 541 mg, 0.77; 2.09 mm, 506 mg, 0.71; 1.96 mm, 478 mg, 0.71; 2.20 mm, 432 mg, 0.57; and 1.84 mm, 450 mg, 0.72. The corresponding tensile strengths for the compacts were 7.25, 4.96, 5.11, 1.79, and 5.11 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was extrapolated to be 0.50. Based on this, compacts of the blend (208 mg/compact, 2.06 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a.

23
39

-26-

Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.

- (j) The true density of a 5% (w:w) atorvastatin blend with calcium phosphate dibasic anhydrous (A-TabTM) was assumed to be a weighted average of the true densities of the calcium phosphate (2.78 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 2.70 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 4j using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 2.22 mm, 706 mg, 0.53; 1.82 mm, 598 mg, 0.55; 2.29 mm, 796 mg, 0.58; and 2.05 mm, 598 mg, 0.49. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.98, 1.55, 2.32 and 0.49 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.53. Based on this, compacts of the blend (357 mg/compact, 1.94 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 4.
- (k) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with xylitol was assumed to be a weighted average of the true densities of xylitol (1.49 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.39 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5a using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.66 mm, 434 mg, 0.84; 2.03 mm, 535 mg, 0.85; 1.95 mm, 530 mg, 0.88; 2.00 mm, 431 mg, 0.69; 2.14 mm, 587 mg, 0.88; and 2.28 mm, 595 mg, 0.84. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.62, 0.98, 1.19, 0.09, 1.31 and 0.71 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.86. Based on this, compacts of the blend (296 mg/compact, 1.92 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.
- (l) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with mannitol was assumed to be a weighted average of the true densities of mannitol (1.45 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.37 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5b using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.97 mm, 426 mg, 0.71; 1.97 mm, 455 mg, 0.76; 1.79 mm, 460 mg, 0.84; 1.97 mm, 485 mg, 0.81; 1.90 mm, 519 mg, 0.90; and 1.93 mm, 516 mg, 0.88. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.63, 0.84,

44
40

-27-

2.13, 1.74, 2.91 and 2.72 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.76. Based on this, compacts were prepared as described in Example 6a with 269 mg per compact and a thickness of 2.00 mm. In addition, compacts were prepared with a tensile strength of 2.18 MPa, using 300 mg/compact at 1.98 mm thick. Both compacts were milled as described in Example 6a. Both samples of material were analyzed for particle size distribution by sieve analysis as described in Example 4. The latter sample was analyzed for potency as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

(m) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with sucrose, direct tableting grade, was assumed to be a weighted average of the true densities of the sucrose (1.52 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.41 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5c using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 2.08 mm, 403 mg, 0.62; 2.00 mm, 466 mg, 0.74; 1.66 mm, 412 mg, 0.79; 1.73 mm, 467 mg, 0.86; 2.12 mm, 478 mg, 0.72; 1.82 mm, 481 mg, 0.84; and 1.83 mm, 478 mg, 0.83. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.20, 0.74, 1.43, 2.07, 0.46, 2.31, and 1.98 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.77. Based on this, compacts of the blend (298 mg/compact, 2.13 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

(n) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with lactose monohydrate was assumed to be a weighted average of the true densities of the lactose (1.49 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.39 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5d using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 2.09 mm, 541 mg, 0.83; 1.90 mm, 471 mg, 0.80; 1.54 mm, 331 mg, 0.69; and 2.18 mm, 594 mg, 0.88. The corresponding tensile strengths for the compacts were 1.79, 1.34, 0.73, and 2.62 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.74. Based on this, compacts of the blend (265 mg/compact, 1.96 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

(o) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with lactose anhydrous was assumed to be a weighted average of the true densities of the lactose (1.50 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.40 g/cc. Compacts

45
41

-28-

were prepared from a blend prepared as described in Example 5e using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.85 mm, 400 mg, 0.69; 1.97 mm, 467 mg, 0.76; 2.07 mm, 501 mg, 0.77; 2.01 mm, 527 mg, 0.84; and 2.00 mm, 398 mg, 0.64. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.81, 1.58, 1.52, 2.80, and 0.37 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.72. Based on this, compacts of the blend (278 mg/compact, 2.08 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

(p) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with lactose (FastFlo™) was assumed to be a weighted average of the true densities of the lactose (1.54 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.42 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5f using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 2.26 mm, 360 mg, 0.50; 1.97 mm, 375 mg, 0.60; 2.14 mm, 409 mg, 0.60; 1.92 mm, 437 mg, 0.72; and 2.17 mm, 530 mg, 0.77. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.09, 0.44, 0.43, 1.15 and 2.02 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.70. Based on this, compacts of the blend (262 mg/compact, 1.99 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

(q) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with microcrystalline cellulose (Avicel™ PH102) was assumed to be a weighted average of the true densities of the microcrystalline cellulose (1.58 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.44 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5g using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.90 mm, 343 mg, 0.56; 1.88 mm, 400 mg, 0.66; 2.10 mm, 441 mg, 0.65; and 2.30 mm, 366 mg, 0.49. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.78, 2.28, 1.88, and 0.29 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.59. Based on this, compacts of the blend (223 mg/compact, 2.04 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

4/8
42

-29-

- (r) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with microcrystalline cellulose (Avicel™ PH105) was assumed to be a weighted average of the true densities of the microcrystalline cellulose (1.55 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.43 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5h using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.91 mm, 335 mg, 0.55; 1.82 mm, 312 mg, 0.54; 1.90 mm, 399 mg, 0.66; 2.23 mm, 393 mg, 0.55; 2.10 mm, 445 mg, 0.67; and 1.82 mm, 433 mg, 0.75. The corresponding tensile strengths for the compacts were 0.85, 0.66, 2.22, 0.76, 2.00, and 4.42 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.58. Based on this, compacts of the blend (228 mg/compact, 2.03 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.
- (s) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with microcrystalline cellulose (Avicel™ PH101) was assumed to be a weighted average of the true densities of the microcrystalline cellulose (1.56 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 1.43 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5i using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.59 mm, 368 mg, 0.73; 2.24 mm, 397 mg, 0.56; 1.97 mm, 460 mg, 0.73; 1.81 mm, 363 mg, 0.63; 1.69 mm, 394 mg, 0.73; and 1.97 mm, 381 mg, 0.61. The corresponding tensile strengths for the compacts were 3.66, 0.75, 3.90, 1.62, 3.72, and 1.50 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.58. Based on this, compacts of the blend (209 mg/compact, 2.00 mm thick) were prepared and milled as described in Example 6a. Samples of material were analyzed as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.
- (t) The true density of a 40% (w:w) atorvastatin blend with calcium phosphate dibasic anhydrous (A-Tab™) was assumed to be a weighted average of the true densities of the calcium phosphate (2.78 g/cc) and atorvastatin prepared as described in Example 1; 1.24 g/cc, i.e., 2.16 g/cc. Compacts were prepared from a blend prepared as described in Example 5j using an F-press with rectangular tooling of 10 X 22 mm. The thicknesses, weights and solid fractions for compacts prepared as described in Example 6a were 1.92 mm, 525 mg, 0.57; 1.79 mm, 484 mg, 0.56; 1.87 mm, 485 mg, 0.54; 1.99 mm, 579 mg, 0.60; and 2.10 mm, 481 mg, 0.48. The corresponding tensile strengths for the compacts

4/4
43

-30-

were 1.56, 1.31, 1.13, 1.95, and 0.45 MPa. The best-fit solid fraction for a 1.0 MPa tensile strength was found to be 0.54. Based on this, compacts of the blend (294 mg/compact, 1.97 mm thick) were prepared and milled as described in Example 4 with extraction volumes reported in Table 3 and the final results reported in Table 5.

5

Table 3 Sample preparation conditions for HPLC analyses. Dilution involves taking the initial solution formed by combining the amount analyzed with the extraction volume, and diluting by the indicated amount with 1:1 (v:v) acetonitrile:water.

Example	Material retained on 60 mesh sieve		Material retained on 200 mesh sieve		Fines	
	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)	Amount analyzed (g)	Extraction volume (mL)
6a	4.9	500 (dilute 5:1)	2.8	1000	1.7	1000
6b	1.5	1000	1.4	1000	0.5	1000
6c	4.3	500 (dilute 4:1)	2.9	500 (dilute 4:1)	1.8	1000
6d	3.5	1000	3.0	1000	2.4	1000
6e	4.0	500 (dilute 4:1)	3.1	1000	2.2	1000
6f	4.6	500 (dilute 4:1)	1.5	500	3.3	1000
6g	2.3	1000	4.0	500 (dilute 5:1)	3.0	1000
6h	4.9	500 (dilute 5:1)	1.2	500	3.5	500 (dilute 5:1)
6i	2.2	1000	2.3	1000	5.0	500 (dilute 5:1)
6j	4.2	500 (dilute 4:1)	3.2	500 (dilute 4:1)	2.4	1000
6k	3.2	1000 (dilute 10:1)	1.8	500 (dilute 14.3:1)	1.0	500 (dilute 10:1)
6l	1.7	1000 (dilute	1.5	1000 (dilute	0.5	1000 (dilute

48
44

-31-

		5:1)		5:1)		4:1)
6m	4.9	1000 (dilute 20:1)	2.5	1000 (dilute 10:1)	1.8	1000 (6.67:1)
6n	4.9	1000 (dilute 20:1)	2.6	1000 (dilute 10:1)	1.5	1000 (dilute 6.67:1)
6o	2.8	1000 (dilute 10:1)	2.3	1000 (dilute 10:1)	1.3	500 (dilute 10:1)
6p	3.0	1000 (dilute 10:1)	1.5	500 (dilute 10:1)	1.7	500 (dilute 10:1)
6q	2.2	1000 (dilute 10:1)	3.1	1000 (dilute 10:1)	1.7	1000 (dilute 10:1)
6r	2.5	1000 (dilute 10:1)	1.0	500 (dilute 10:1)	3.0	1000 (dilute 10:1)
6s	2.2	1000 (dilute 10:1)	2.2	500 (dilute 10:1)	2.2	1000 (dilute 10:1)
6t	2.5	1000 (dilute 10:1)	2.4	500 (dilute 20:1)	2.0	500 (dilute 20:1)

Table 4 Comparison of simple blends versus dry granulations with atorvastatin and a series of diluents (with atorvastatin at 5 wt%) showing the beneficial effects on segregation of certain diluents.

Example	Material retained on 60 mesh sieve		Material retained on 200 mesh sieve		Fines		Granulation Factor
	Weight (g)	Potency (mgA/g)	Weight (g)	Potency (mgA/g)	Weight (g)	Potency (mgA/g)	
4a	9.010	9.9	0.628	35.5	0.318	837.7	0.56
6a	5.026	31.5	2.937	29.9	1.722	64.6	
4b	8.003	3.9	1.406	7.3	0.557	782.6	0.74
6b	4.788	39.0	1.549	37.8	1.413	54.2	
4c	5.197	1.9	4.201	2.3	0.554	686.8	0.49
6c	4.495	25.4	3.057	13.7	1.816	81.8	
4d	0.221	7.3	7.613	21.1	2.149	78.7	0.23
6d	3.622	40.9	3.162	21.3	2.394	58.5	
4e	1.414	1.5	5.418	1.8	3.145	126.3	0.57
6e	4.167	37.3	3.272	20.0	2.221	70.3	

-32-

4f	0.081	38.5	7.593	31.7	2.281	67.2	0.06
6f	4.651	44.8	1.653	32.7	3.308	45.0	
4g	0.052	15.0	5.174	6.8	4.783	78.7	0.50
6g	2.404	42.7	4.187	22.4	3.028	53.6	
4h	0.048	44.1	0.119	40.3	9.814	47.4	0.65
6h	4.937	47.2	1.214	35.2	3.491	42.2	
4i	0.029	-	2.420	5.5	7.524	52.2	0.37
6i	2.221	41.1	2.440	19.2	5.009	43.0	
4j	0.206	8.8	7.910	6.2	1.860	204.6	0.53
6j	4.214	41.5	3.231	24.9	2.390	75.6	

Table 5 Comparison of simple blends versus dry granulations with atorvastatin and a series of diluents (with atorvastatin at 40 wt%) showing the beneficial effects on segregation of certain diluents.

Example	Material retained on 60 mesh sieve		Material retained on 200 mesh sieve		Fines		Granulation Factor
	Weight (g)	Potency (mgA/g)	Weight (g)	Potency (mgA/g)	Weight (g)	Potency (mgA/g)	
5a	5.881	24.1	0.248	101.8	3.799	893.2	0.84
6k	6.462	325.7	1.930	333.4	0.970	522.9	
5b	5.260	33.0	1.011	83.4	3.681	824.0	0.73
6l	5.283	303.3	1.577	367.2	1.361	518.2	
5c	3.367	13.3	2.541	8.4	4.005	881.9	0.62
6m	5.063	284.0	2.624	233.7	1.851	672.7	
5d	0.205	54.3	6.064	191.0	3.678	627.1	0.64
6n	4.992	361.1	2.764	251.3	1.565	499.5	
5e	1.129	29.1	3.869	66.8	4.955	633.0	0.79
6o	5.807	348.5	2.454	292.7	1.319	490.6	
5f	0.059	146.0	7.224	245.5	2.634	650.5	0.62
6p	6.224	364.6	1.666	315.3	1.691	376.0	
5g	0.112	114.7	5.413	184.0	4.426	558.8	0.24
6q	2.295	359.1	3.425	180.4	3.506	483.3	

~~50~~
46

-33-

5h	0.071	235.0	0.106	518.4	9.788	384.6	0.69
6r	5.213	383.1	1.195	360.0	3.024	350.7	
5i	0.087	-	4.920	269.2	4.917	397.8	0.02
6s	2.263	351.4	2.502	202.9	4.575	404.9	
5j	0.206	67.1	5.011	15.1	4.739	708.7	0.68
6t	5.300	346.1	2.499	251.1	2.000	550.7	

57
47

-34-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A dry-granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof .
5
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the composition contains less than about 5% (w:w) of an alkaline earth metal salt additive.
3. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the dry-granulated composition, after storage at 40°C and 75% relative humidity for 4 weeks,
10 contains not more than about 2% total impurities and/or degradants based on area percent of drug related HPLC peaks.
4. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the composition is
15 used in the formation of a solid unit dosage form.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 4 wherein the unit dosage form is selected from the group consisting of a tablet and a capsule.
6. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the atorvastatin
20 contains at least some partially or completely disordered form of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 4 wherein the unit dosage
25 form, after storage at 40°C and 75% relative humidity for 4 weeks, contains not more than about 1% total impurities and/or degradants based on area percent of drug related HPLC peaks.
8. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the composition
30 comprises a diluent.
9. The pharmaceutical composition according to Claim 8 wherein said diluent comprises greater than about 50% (w:w) of microcrystalline cellulose, lactose, sucrose, xylitol or calcium phosphate dibasic.

52
48

-35-

10. The unit dosage form according to Claim 4 wherein said dosage form also contains at least one active drug in addition to the atorvastatin.
- 5 11. The unit dosage form according to Claim 10 wherein said active drug in addition to the atorvastatin includes torcetrapib or amlodipine and pharmaceutically acceptable salts thereof.
12. A method for preparing a dry-granulated pharmaceutical composition of atorvastatin comprising:
- 10 a. combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and one or more excipients suitable for use in a dry granulation step;
- b. blending the mixture together in a mixer;
- c. compressing the mixture;
- d. milling, grinding or sieving the compressed material;
- 15 e. optionally adding additional excipients and mixing the combination to form the composition.
13. The method of preparing a unit dosage form containing atorvastatin and at least one other active drug wherein the composition prepared according to the method
- 20 of Claim 12 is combined with at least one other active drug and optionally additional excipients.
14. The method of treating hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's disease comprising
- 25 administering a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of Claim 1.
15. A kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of dry-granulated atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof step in a unit dosage form, and a container for containing said dosage
- 30 form.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE ATORVASTATINA

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional
5 de Estados Unidos N° 60/477.917 presentada el 12 de junio de 2003.

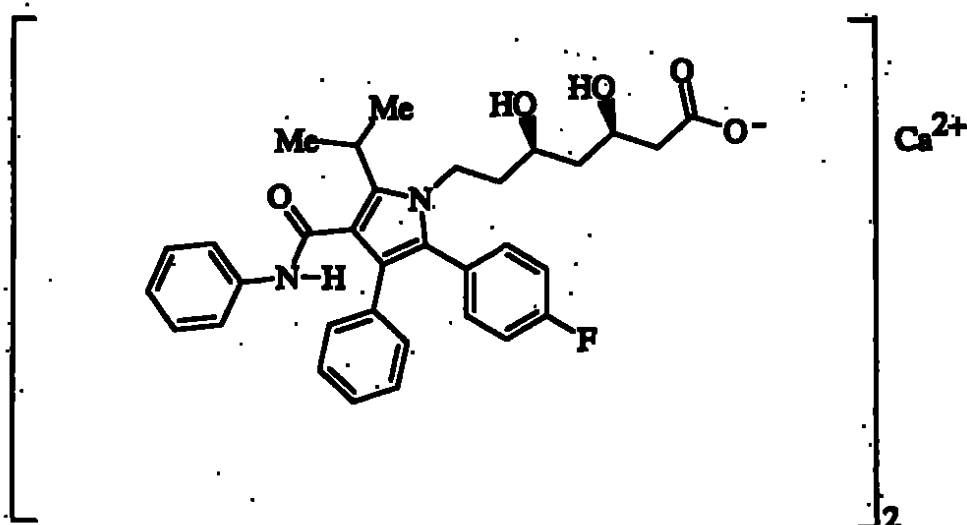
CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que
comprenden atorvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de las
mismas y a un procedimiento para su preparación, a kits que contienen tales
10 composiciones, así como a procedimientos para usar tales composiciones para
tratar sujetos que padecen hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, así como
osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en
15 mevalonato es una etapa temprana y limitante de la velocidad en la ruta
biosintética del colesterol. Esta etapa se cataliza por la enzima HMG-CoA
reductasa. Las estatinas inhiben HMG-CoA reductasa catalizando esta
conversión. Como tales, las estatinas son agentes reductores de lípidos
colectivamente potentes.

20 La atorvastatina cálcica, descrita en la Patente de Estados Unidos N°
5.273.995 que se incorpora en este documento como referencia, se vende
actualmente como Lipitor® que tienen el nombre químico de trihidrato de la sal
cálcica del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-
4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1) y la fórmula



La atorvastatina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma son inhibidores competitivos selectivos de HMG-CoA reductasa. Como tal, la atorvastatina cálcica es un potente compuesto que reduce el nivel de lípidos y, de esta forma, es útil como agente hipolipidémico y/o hipocolesterolémico, así como en el tratamiento de la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna (BPH) y la enfermedad de Alzheimer.

Se han expedido diversas patentes que describen atorvastatina, formulaciones de atorvastatina, así como procedimientos e intermedios clave para preparar la atorvastatina. Éstas incluyen: Patentes de Estados Unidos N° 4.681.893; 5.273.995; 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; 5.686.104; 5.998.633; 6.087.511; 6.126.971; 6.433.213; y 6.476.235, que se incorporan en este documento como referencia.

La atorvastatina puede existir en formas cristalina, cristalina líquida y no cristalina y amorfa.

Las formas cristalinas de la atorvastatina cálcica se describen en las

Patentes de Estados Unidos N° 5.989.156 y 6.121.461, que se incorporan en este documento como referencia. En la Patente de Estados Unidos 6.605.729 que se incorpora en este documento como referencia se describen más formas cristalinas de atorvastatina.

5 De forma adicional, diversas solicitudes de patente internacional publicadas han descrito formas cristalinas de atorvastatina, así como procedimientos para preparar atorvastatina amorfa. Éstas incluyen: WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/36384; WO 01/42209; WO 02/41834; WO 02/43667; WO 02/43732; WO 02/051804; WO 02/057228; WO 02/057229; WO 10 02/057274; WO 02/059087; WO 02/083637; WO 02/083638; WO 03/011826; WO 03/050085; WO 03/070702; y WO 04/022053.

Se ha descrito que las formas amorfas en diversos fármacos muestran diferentes características de disolución y en algunos casos diferentes patrones de biodisponibilidad en comparación con la forma cristalina (Konno, T., Chem. 15 Pharm. Bull., 1990; 38:2003-2007). Para algunas indicaciones terapéuticas, un patrón de biodisponibilidad puede estar favorecido sobre otro.

Las variaciones en las velocidades de disolución pueden hacer que sea ventajoso producir formulaciones de atorvastatina en forma cristalina o amorfa. Por ejemplo, para algunos usos potenciales de atorvastatina (por ejemplo, 20 tratamiento agudo de pacientes con apoplejías como se describe en Takemoto, M.; Node, K.; Nakagami, H.; Liao, Y.; Grimm, M.; Takemoto, Y.; Kitakaze, M.; Liao, J.K., Journal of Clinical Investigation, 2001; 108(10): 1429-1437) un rápido comienzo de la actividad puede ser muy beneficioso para la mejora de la eficacia del fármaco.

25 La preparación de formulaciones sólidas de atorvastatina se describe en

las Patentes de Estados Unidos N° 5.686.104 y 6.126.971. En el procedimiento descrito en este documento, la atorvastatina se combina con un aditivo estabilizante, tal como, una sal de metal alcalinotérreo y excipientes, y se somete a granulación en húmedo usando una combinación de agua y un tensioactivo (Tween 80). Como las sales de metales alcalinotérreos pueden afectar, a veces, a la biodisponibilidad de la atorvastatina, sigue existiendo la necesidad de proporcionar la atorvastatina en una formulación que minimice el nivel de sales de metales alcalinotérreos.

En la preparación y almacenamiento de las formas de dosificación unitaria de atorvastatina, es importante proporcionar el ingrediente activo en una forma pura. Además, es deseable conseguir esta alta pureza y estabilidad con una formulación lo más sencilla posible. Sigue existiendo la necesidad de proporcionar formulaciones sencillas y procedimientos para la preparación de formas de dosificación unitaria de atorvastatina que tengan bajos niveles de impurezas y de proporcionar una estabilidad adecuada para permitir formas de dosificación con fechas de caducidad que sean comercialmente viables.

Como la atorvastatina es un fármaco muy potente, las formulaciones del fármaco son generalmente fáciles de diluir para proporcionar formas de dosificación del tamaño adecuado para la fabricación y de fácil manejo por parte de los pacientes. Cuando un fármaco se usa en una forma diluida, existe un riesgo de segregación entre el fármaco y los excipientes durante los procedimientos antes de que el fármaco esté en su forma de dosificación final, que podría dar lugar a que algunas formas de dosificación unitaria fueran hipo o hiperpotentes. El control de la potencia de las formas de dosificación unitaria es esencial para evitar que pacientes individuales reciban una dosis del

fármaco incorrecta o sub-terapéutica y que genere efectos secundarios. Las granulaciones son un procedimiento para prevenir la segregación. Aunque es posible seleccionar excipientes de forma que las formas de dosificación unitaria puedan prepararse sin una etapa de granulación, como se describe en la

5 solicitud de patente de Estados Unidos presentada al mismo tiempo que la presente, de propiedad común con la presente, con el número de caso del mandatario PC25684, número de serie_____, las granulaciones pueden asegurar que el fármaco y los excipientes se unan conjuntamente de forma que la segregación no se producirá y que el tamaño de la partícula de los gránulos

10 permitirá un buen flujo. Las granulaciones en húmedo representan una opción para proporcionar atorvastatina en una forma que es poco probable que segregue y con un buen flujo (véase la solicitud de patente de Estados Unidos presentada al mismo tiempo que la presente, de propiedad común con la presente, con el número de caso del mandatario PC25684, número de

15 serie_____). Sin embargo, las granulaciones en húmedo requieren que la formulación se exponga a agua y/o disolventes. Tal exposición aumenta el riesgo de que la forma en estado sólido de la atorvastatina pueda cambiar (por ejemplo, cristalizarse o cambiar de forma polimórfica) o degradarse químicamente. Como la cantidad de adición y proporción de líquidos dependerá

20 de factores tales como el volumen y el área superficial de los recipientes de granulación en húmedo y de los tamaños exactos de las partículas del fármaco y de los excipientes usados en la realización de una fabricación específica, puede haber dificultades a la hora de aumentar la escala de los procedimientos de granulación (es decir, variabilidad en la realización). Por lo tanto, el

25 propósito de la presente invención es proporcionar formulaciones y

procedimientos de granulación en seco para la atorvastatina de forma que la segregación del fármaco se minimiza, el flujo de dicha composición es aceptable para la formación de la dosificación unitaria comercial, el fármaco no se expone a un disolvente y se emplea un procedimiento robusto (que se puede cambiar de escala).

En los procedimientos de granulación en seco, típicamente el fármaco y al menos algunos de los excipientes se comprimen conjuntamente para formar cintas o bloques. Después, estos materiales compactos se trituran hasta obtener un tamaño apropiado para evitar la segregación del fármaco y asegurar un buen flujo durante la producción de las formas de dosificación unitaria. Se ha descubierto que aunque el propio fármaco se comprima para formar bloques, tras el triturado, el material revierte de nuevo predominantemente a formar un polvo fino con pocas propiedades de flujo. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar composiciones adecuadas para la granulación en seco de atorvastatina que proporcione un flujo adecuado del fármaco de forma que las formas de dosificación unitaria puedan prepararse con un buen control de peso.

Un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones y procedimientos para producir formas de dosificación de atorvastatina que tengan una potencia de uniformidad de una dosis a otra, velocidad de disolución y biodisponibilidad buenas. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición estable y pura de atorvastatina, en forma cristalina o amorfa, con la mínima adición de sales de metales alcalinos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la presente invención es una composición

farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un segundo aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica granulada en seco de atorvastatina que
5 comprende:

(a) combinar atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más excipientes adecuados para usar en una etapa de granulación en seco;

10 (b) mezclar la mezcla conjuntamente en un mezclador;

(c) comprimir la mezcla;

(d) triturar, moler o tamizar el material comprimido;

(e) añadir opcionalmente excipientes adicionales y mezclar la combinación hasta formar la composición.

Un tercer aspecto de la presente invención es una composición
15 farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos otro fármaco activo.

Un cuarto aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica granulada en seco de atorvastatina que
20 comprende:

(a) combinar atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un fármaco activo y uno o más excipientes adecuados para usar en una etapa de granulación en seco;

25 (b) mezclar la mezcla conjuntamente en un mezclador;

(c) comprimir la mezcla;

(d) triturar, moler o tamizar el material comprimido;

(e) añadir opcionalmente excipientes adicionales y mezclar la combinación hasta formar la composición.

Un quinto aspecto de la presente invención es un envase o kit
5 terapéutico adecuado para la venta comercial, que comprende un recipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de atorvastatina granulada en seco o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un sexto aspecto de la presente invención es un procedimiento para
usar una composición de atorvastatina granulada en seco para tratar sujetos
10 que padecen hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La atorvastatina puede prepararse fácilmente como se describe en las
Patentes de Estados Unidos Números 4.681.893, 5.273.995 y 5.969.156 que
15 se incorporan en este documento como referencia. La sal hemicálcica de atorvastatina se vende actualmente como Lipitor®.

La atorvastatina existe en numerosas formas morfológicas que varían de
formas altamente cristalinas a formas con diversos grados de desorden.
Algunas de estas formas desordenadas todavía poseen alguna estructura
20 como indican los patrones de difracción de rayos X en polvo. Para el propósito de la presente invención, todas las formas de atorvastatina se benefician de la invención y se incluyen dentro del alcance de la invención. Las formas parcial o completamente desordenadas de atorvastatina se benefician particularmente de la invención. Las formas parcial o completamente desordenadas de
25 atorvastatina que son amorfas o predominantemente amorfas obtienen el

mayor beneficio de la presente invención. Tales formas pueden prepararse, por ejemplo, a partir de atorvastatina cristalina usando procedimientos descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.087.511, que se incorpora en este documento como referencia. Como alternativa, el material amorfo puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de Patente de Estados Unidos de propiedad común con la presente, con número de caso del mandatario PC-25825, Número de Serie _____. Para la práctica de la presente invención, puede prepararse atorvastatina cristalina y no cristalina mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Se describen formas preferidas de atorvastatina en las Patentes de Estados Unidos 5.969.156, 6.121.461 y 6.605.729; y en las Solicitudes de Patente Internacional WO 01/36384, WO 02/41834; WO 02/43732; WO 02/051804, WO 02/057228, WO 02/057229, WO 03/011826, WO 03/050085, WO 03/070702 y WO 04/022053, que se incorporan en este documento como referencia.

La atorvastatina puede usarse en la forma en la que se ha preparado, o puede estar sujeta a un procedimiento que cambia la naturaleza física de las partículas. Por ejemplo, el material puede triturarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Los ejemplos no exclusivos de tales procedimientos incluyen trituración mecánica y trituración de chorro. Las partículas producidas directamente de los procedimientos de formación de atorvastatina o después de una operación de trituración proporcionan preferiblemente diámetros de partículas medios en el intervalo de 1-200 μm ; más preferiblemente entre 5 y 150 μm .

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de atorvastatina se forman con metales o aminas, tales como metales

alcalinotérreos y alcalinos o aminas orgánicas. Son ejemplos de metales usados como cationes sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Son ejemplos de aminas adecuadas la *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina y procaina (véase, por ejemplo, Berge, S.M., y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1).

Las sales de adición de bases de atorvastatina se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de una forma convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una forma convencional. Las formas de ácido libre difieren de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares, aunque por otro lado las sales son equivalentes a su ácido libre respectivo para los propósitos de la presente invención. Adicionalmente, la atorvastatina puede existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, se pretende incluir las formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de atorvastatina que están al menos algo desordenadas o son una mezcla de formas cristalinas y desordenadas de atorvastatina se benefician más significativamente de la presente invención. Por un cierto desorden se entiende que el ancho de línea (ancho de pico a la mitad de la altura del pico) de cualquiera de los picos medidos usando difracción de rayos X en polvo (PXRD) tiene valores de 2 theta mayores de aproximadamente 2°. Las formas amorfas o predominantemente amorfas de atorvastatina, que

especialmente se benefician de la presente invención, se caracterizan por tener picos sin rasgos distintivos muy anchos. Debe observarse que las combinaciones de formas cristalinas y al menos algo desordenadas de atorvastatina mostrarán picos puntiagudos (es decir, valores menores de 2° para 2 theta) y picos anchos (es decir mayores de 2°), y tales combinaciones de formas se benefician de la presente invención.

Se ha descubierto que la atorvastatina es un fármaco eficaz incluso a dosis relativamente bajas. De hecho, manteniendo baja la dosis para un paciente dado, es posible minimizar los efectos secundarios mientras se sigue manteniendo la eficacia del fármaco. Por lo tanto, es deseable proporcionar la atorvastatina en una forma capaz de proporcionar una dosis baja al paciente. Para los propósitos de la presente invención, la dosis proporcionada para la forma de dosificación final de atorvastatina está preferiblemente entre 0,5 y 120 mgA (donde mgA significa miligramos de fármaco activo basado en el ácido libre); más preferiblemente, entre 5 y 80 mgA.

Para la conveniencia y fácil conformidad del paciente, la mayoría de los fármacos se suministran en la forma de formas dosificación unitaria. Para sustancias de fármacos sólidos, estas formas de dosificación unitaria generalmente están en forma de comprimidos, cápsulas, sellos, comprimidos masticables y formas de dosificación de rápida disolución. En la presente invención, la forma de dosificación preferiblemente esta en forma de un cápsula o comprimido; más preferiblemente en forma de un comprimido. La preparación de estas formas implica una etapa necesaria de algún tipo de llenado de polvo, en volumen o en peso. Por ejemplo, durante la producción de comprimidos y cápsulas, el polvo se rellena en volumen en un troquel o cápsula,

respectivamente. Para que las formas de dosificación unitaria tengan la misma potencia (es decir cantidad del fármaco por forma de dosificación unitaria) dentro de los márgenes permisibles (desviación típica relativa, RSD, inferior al 6% para la Etapa I e inferior al 7,8% para la Etapa II de las normas de la Farmacopea de Estados Unidos, USP), no debe haber ninguna segregación significativa del ingrediente activo a partir de los excipientes. Esto es específicamente significativo para formas de alta disolución. La presente invención describe composiciones que proporcionan una potencia reproducible para un peso fijo de atorvastatina activa más excipientes. Además, este control en la potencia se mantiene a lo largo del proceso de producción de formas de dosificación unitaria. Tales composiciones, antes de ser procesadas en formas de dosificación unitaria, proporcionan una atorvastatina con variabilidad de potencia (mgA por gramo de mezcla) inferior a una RSD del 7,8%; más preferiblemente, inferior al 6,0%. Además, las presentes composiciones proporcionan un buen flujo en polvo de forma que el control del peso se mantiene entre las formas de dosificación unitaria producidas con tales composiciones (es decir la variabilidad en los pesos de formas de dosificación unitaria producidas a partir de tales composiciones es mínima). Preferiblemente, tales composiciones proporcionan formas de dosificación unitaria con un control del peso dentro de un RSD del 6%; más preferiblemente, dentro de un 5%; incluso más preferiblemente, dentro del 4%. La combinación del control del peso y del control de la potencia permite a las presentes composiciones proporcionar formas de dosificación unitaria con potencias de atorvastatina por forma de dosificación unitaria que tienen un RSD preferiblemente inferior al 7,8%; más preferiblemente inferior al 6,0%.

La medida de la potencia de las formas de dosificación unitaria de atorvastatina es necesaria para determinar la variabilidad de la actividad entre las formas de dosificación unitaria. Un procedimiento de extracción frente a un patrón con niveles de fármaco conocidos o no es la mejor forma de determinar tal potencia. El análisis de la potencia se realiza mejor usando técnicas de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC) tales como las conocidas en la técnica con relación a los patrones. Las medidas de RSD para el propósito de la presente invención, se realizan mejor usando un muestreo durante un procedimiento para formar la forma de dosificación unitaria. Más específicamente, las formas de dosificación unitaria pueden someterse a un muestreo a partir de un procedimiento de preparación en diversos puntos temporales (al comienzo, a la mitad y al final de la realización). Para la determinación de un valor de RSD, deben medirse al menos tres formas de dosificación unitaria de cada sección. Una técnica analítica alternativa para determinar la potencia de una muestra de fármaco implica el uso de espectroscopia de absorción ultravioleta-visible. En esta técnica, la absorbancia que corresponde a la atorvastatina se usa para cuantificar la concentración de atorvastatina en una muestra (teniendo cuidado de que ningún excipiente tenga absorciones de interferencia), como se sabe en la técnica.

La presente invención describe procedimientos y composiciones que proporcionan atorvastatina en una forma pura y estable. El término "impurezas" describe materiales en la sustancia del fármaco presentes a partir de la síntesis y del procedimiento de purificación y cualquier material basado en el fármaco formado en la preparación de la forma de dosificación unitaria. El término "producto de degradación" se refiere a cualquier material basado en el fármaco

generado después de la preparación de la forma de dosificación unitaria. El análisis de las impurezas y productos de degradación se realiza usando técnicas de HPLC en fase inversa sobre muestras extraídas como se conoce en la técnica. Los cálculos de la cantidad de impurezas y productos de degradación se expresan como porcentaje del área integrada del pico o picos del producto de degradación o impureza dividido entre el porcentaje del área integrada de todos los picos relacionados con el fármaco.

Los tamaños de partículas de la atorvastatina y los excipientes desempeñan un papel significativo en la eficacia del procedimiento de granulación en seco en la prevención de la segregación. Como tal, pueden medirse tamaños de partículas medios usando un instrumento de tamaño de partícula de difracción por láser tal como el fabricado por Sympatec GmbH (Goslar, Alemania). El tamaño de partículas medio, para el propósito de la presente invención, puede considerarse el tamaño para el que el 50% de las partículas tiene diámetros inferiores al número indicado. Como alternativa, el tamaño de la partícula puede evaluarse usando análisis de tamizado. El porcentaje del peso total del material retenido en los tamices de tamaños particulares se usa para medir el tamaño medio de las partículas. El tamaño medio de las partículas es el tamaño del tamiz que permite que aproximadamente el 50% del peso del material pase a su través (50% retenido).

En la preparación de composiciones de atorvastatina por granulación en seco, las combinaciones de diluyentes, aglutinantes, disgregantes, aromatizantes y lubricantes se usan para proporcionar las propiedades necesarias para la forma de dosificación unitaria como se conoce en la técnica.

Por ejemplo, para la preparación de comprimidos, la combinación proporciona una dureza adecuada del comprimido tras la compresión al tiempo que proporciona una rápida disgregación *in vivo*. Aunque existe un amplio grado de libertad en la formulación de atorvastatina para reunir estas condiciones,

5 típicamente tales formulaciones contienen aproximadamente un 1-40% (p:p) del fármaco, aproximadamente el 5-10% de disgregantes, aproximadamente el 0-10% de aglutinantes y aproximadamente el 0-5-2% de lubricantes, comprendiendo el porcentaje restante los diluyentes de la invención. Los disgregantes preferidos incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa

10 (poco sustituida), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, polacrilin potásico, povidona, alginato sódico, almidón glicolato sódico y almidones. Los aglutinantes preferidos incluyen goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina,

15 gelatina, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, óxido de polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato sódico, almidones y celna. Los lubricantes preferidos incluyen estearato cálcico, palmitoestearato de glicerilo, óxido de magnesio, poloxámero, polietilenglicol, alcohol polivinílico, benzoato sódico, lauril sulfato

20 sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y estearato de magnesio.

Para mejorar el flujo de las composiciones de atorvastatina y minimizar la segregación de los excipientes, la compactación del fármaco con excipientes puede realizarse en un procedimiento de granulación en seco. Con la

25 atorvastatina, sin embargo, se ha descubierto que debido a la naturaleza

quebradiza del fármaco, sólo ciertos excipientes forman granulaciones en seco aceptables con el fármaco. Los excipientes aceptables pueden definirse en términos de aquellos que cuando se granulan en seco (es decir se compactan y trituran) en presencia de atorvastatina, proporcionan una reducción significativa

5 de la cantidad de las partículas finas del fármaco, que no se unen al excipiente, y permanecen en la mezcla. Para propósito de la presente invención, partículas finas del fármaco, (o "finos") se definen como partículas que pasan a través de un tamiz de malla 200. Un factor de granulación también se ha definido como:

10 factor de granulación (GF) = $1 - \frac{[(\text{porcentaje de atorvastatina como partículas finas en granulación})/(\text{porcentaje de atorvastatina como partículas finas en la mezcla no granulada})]}{1}$. Para determinar el factor de granulación para un excipiente o combinación de excipientes dado, primero se prepara una mezcla de fármaco con los excipientes seleccionados. Esta mezcla se pasa a través de tamices usando un dispositivo de tamizado tal como un Sonic Sifter™ (Allen

15 Bradley Sonic Sifter, Advantech Manufacturing, New Berlin, WI): El porcentaje de atorvastatina como partículas finas se determina multiplicando el peso por la potencia de las partículas finas dividido por el peso total del fármaco en la mezcla. Este mismo análisis puede realizarse a un material que se ha granulado en seco con atorvastatina. A partir de estos análisis, puede

20 determinarse la capacidad total de un excipiente dado o conjunto de excipientes para formar formulaciones con poca potencia para segregar. Se ha descubierto que el excipiente o combinaciones de excipientes con atorvastatina que proporcionan una mínima tendencia a segregar durante la preparación de la forma de dosificación unitaria pueden caracterizarse por tener factores de

25 granulación preferiblemente entre 0,4 y 1,0; más preferiblemente entre 0,5 y

1,0; y aún más preferiblemente entre 0,6 y 1,0.

Se ha descubierto que a la hora determinar los excipientes adecuados para granulación en seco con atorvastatina, la compresión de mezclas en condiciones trasladables a granulación en seco comercial es importante para

5 determinar la verdadera tendencia de las mezclas de atorvastatina a segregar. Un criterio importante a considerar cuando se granula la atorvastatina es la fracción sólida de compactos o cintas de la mezcla, especialmente en los casos en los que la granulación experimenta una etapa de compresión adicional tal como ocurre durante la formación de los comprimidos. La fracción sólida indica

10 la cantidad de compresión que permanece en el material. Como tal, la primera etapa implica determinar la densidad verdadera de la mezcla, es decir, la densidad de los materiales sin espacios de aire entre las partículas. Esta densidad se puede medir usando técnicas tales como picnometría de helio o técnicas similares, como se conocen en la técnica. También es posible estimar

15 este valor como una media ponderada de los valores de densidad verdadera para cada uno de los componentes. La fracción sólida de una granulación en seco representa la relación de la densidad de un agente compacto (o cinta) respecto a la densidad verdadera del material a partir del cual se fabrica el material compacto. El control de la fracción sólida se consigue controlando las

20 fuerzas de compresión durante la compactación. Se ha descubierto que para conseguir una buena unión de la atorvastatina mientras que se sigue proporcionando suficiente compresibilidad para la posterior compresión, las granulaciones tienen preferiblemente una fracción sólida después de la granulación entre aproximadamente 0,55 y 0,85; más preferiblemente entre

25 aproximadamente 0,60 y 0,80.

Otro criterio para conseguir granulaciones en seco aceptables de atorvastatina es la resistencia a tracción de los materiales compactos o cintas. La resistencia a tracción de un material compacto (o cinta) puede medirse usando un equipo apropiado como se conoce en la técnica, tal como un aparato de ensayo de la resistencia a tracción CT5 (Engineering System (NOTTM), Nottingham, Inglaterra). Preferiblemente, para esta medición se usan materiales compactos rectangulares que tienen las dimensiones de 10 X 22 X 2 mm. Se ha descubierto que una resistencia a tracción preferida para producir finalmente granulaciones aceptables de atorvastatina es de 0,5 a 7,0 megapascuales (MPa); más preferiblemente, de 0,8 a 6,0 MPa. Se prefieren composiciones de materiales con atorvastatina que pueden conseguir la resistencia a tracción preferida en el intervalo de fracciones sólidas preferidas. Los ejemplos de tales materiales incluyen lactosa y celulosa microcristalina. Un ejemplo de un material incapaz de conseguir la resistencia a tracción deseada en manitol.

Representando la fracción sólida frente a la resistencia a tracción, es posible encontrar un intervalo de fracción sólida apropiado para proporcionar la resistencia a tracción preferida para una mezcla dada de atorvastatina y un excipiente o combinación de excipientes. Se ha descubierto que se puede usar la interpolación entre los valores medidos, suponiendo un ajuste exponencial por mínimos cuadrados.

Los excipientes preferidos son los diluyentes, que preferiblemente comprenden más de o igual al 40% en peso de la composición total en la formulación con atorvastatina; más preferiblemente, más del 50% en peso; aún más preferiblemente, más del 60% en peso. Los diluyentes preferidos, cuando

se ensayan en mezclas binarias con atorvastatina, proporcionan factores de granulación preferiblemente entre 0,4 y 1,0; más preferiblemente entre 0,5 y 1,0; y aún más preferiblemente entre 0,6 y 1,0. Los diluyentes potenciales se identifican como tales en "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición" (A. H: Kibbe, Editor; Pharmaceutical Press, Londres; 2000). Estos incluyen los siguientes ejemplos no limitantes: fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa, acetato de celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa y talco.

Para determinar los excipientes apropiados para usar en las granulaciones en seco con atorvastatina, es importante que la forma particular y el tamaño de partícula de atorvastatina que se use sea el deseado para la forma de dosificación final. De manera similar, el excipiente o combinación de excipientes usado tendrá propiedades que dependen del tamaño de partícula y del procedimiento de preparación. Como la compresión de los excipientes con atorvastatina en un proceso de granulación en seco es generalmente más fácil con excipientes de tamaño de partícula menor, los excipientes preferidos generalmente son menores que los que serían preferidos sin granulación. Como tales, los excipientes preferiblemente tienen tamaños de partícula medios entre 20 y 200 μm ; más preferiblemente, entre 40 y 150 μm . Este intervalo de tamaño de partícula corresponde al 50% en peso de la mezcla que pasa a través de los tamices que tienen entre un tamiz de malla 635 (número ASTM) y una malla 70; más preferiblemente entre una malla 325 y una malla

100. El tamaño preferido para un excipiente dado depende de las propiedades específicas de la forma de atorvastatina usada y se debe determinar experimentalmente en cada caso.

Los excipientes más preferidos en combinación con atorvastatina, por lo tanto, son diluyentes que proporcionan altos valores de factores de granulación, que pueden conseguir una resistencia a tracción elevada y tienen tamaños de partícula medios preferidos, preferiblemente entre 20 y 200 μm ; más preferiblemente, entre 40 y 150 μm . Los diluyentes particularmente preferidos incluyen celulosas microcristalinas que tienen un tamaño de partícula medio de 20 a 40 μm (tales como Avicel™ PH105, disponible en FMC Biopolymer, Filadelfia, PA), lactosas que tienen un intervalo de tamaño de partículas de 80 a 150 μm (tales como el material monohidrato secado por pulverización o Fast Flo™ 316 disponible en Foremost Farms, Rothschild, WI; o la anhidra, de calidad directa para compresión, disponible en Quest International, Flavors & Food Ingredients CCL, Norwich, NY), xilitol (tal como el de calidad granular C disponible en Danisco Sweeteners, Thomson, IL), manitol (tal como Mannogem™ 2080 granular, disponible en SPI Polyols, New Castle, DE), sacarosa (tal como Di-Pac™, disponible en Tate & Lyle Co. American Sugars Inc, Brooklyn, NY) y fosfato cálcico dibásico anhidro (tal como A-Tab™, disponible en Rhodia, Chicago Heights, IL). Preferiblemente, los diluyentes preferidos comprenden más del 50% (p:p) del contenido del diluyente de la composición granulada en seco de atorvastatina; más preferiblemente el 60% (p:p); aún más preferiblemente el 70% (p:p).

Las formas de dosificación unitaria de atorvastatina que se forman con una etapa de granulación en seco con excipientes preferidos muestran niveles

bajos de impurezas y productos de degradación relacionados con el fármaco. Sorprendentemente, este bajo nivel de impurezas y productos de degradación se encontró incluso en ausencia de agentes alcalinizantes añadidos o sales de metales alcalinotérreos. Aún más sorprendentemente, este bajo nivel de

5 impurezas y productos de degradación se mantuvo incluso cuando la atorvastatina usada era al menos en parte una forma desordenada del fármaco. En particular, se encontró que mientras que las formas de dosificación unitaria de control granuladas en húmedo de atorvastatina muestran altos niveles de degradación del fármaco, las formas de dosificación unitaria preparadas con

10 granulación en seco tienen una mayor estabilidad. Es preferible que aquellas formas de dosificación unitaria de atorvastatina preparadas con granulación en seco no contengan más de aproximadamente el 2% de impurezas y/o productos de degradación totales relacionados con el fármaco basándose en el área porcentual de impurezas/productos de degradación relativa al área

15 integrada de todos los picos relacionados con el fármaco según se determinó por HPLC; más preferiblemente, contengan menos del 1%; aún más preferiblemente, menos del 0,7%. Además; es preferible que las formas de dosificación unitaria de atorvastatina preparadas con granulación en seco proporcionen una estabilidad tal que tras el almacenamiento a 40°C y una

20 humedad relativa del 75% (HR) durante cuatro semanas, las formas de dosificación unitaria no contengan más de aproximadamente el 2% de las impurezas y/o productos de degradación relacionados con el fármaco basándose en el área porcentual de las impurezas/productos de degradación relativa al área integrada de todos los picos relacionados con el fármaco según

25 se determinó por HPLC; más preferiblemente, contengan menos del 1%; aún

~~73~~
20

más preferiblemente menos del 0,7%.

La atorvastatina experimenta dos rutas principales de degradación: lactonización y oxidación. La lactona se forma por condensación interna (pérdida de agua) del alcohol y el ácido carboxílico para formar un anillo de seis miembros. Este es el principal producto de degradación de la atorvastatina amorfa encontrado tras la granulación en húmedo y la formación de comprimidos según se describe en la Patentes de Estados Unidos N° 6.126.971 y 5.886.104, especialmente en ausencia de sales de metales alcalinotérreos. Inesperadamente, se ha descubierto que el nivel de lactona en las formas de dosificación unitaria, inicialmente, y tras el almacenamiento en condiciones de envejecimiento acelerado de temperatura y humedad aumentadas, se puede reducir significativamente combinando los excipientes de la presente invención y la producción de las formas de dosificación unitaria usando un procedimiento de granulación en seco. Preferiblemente, el nivel de lactona de atorvastatina en las formas de dosificación unitaria es menor del 2% (basándose en la proporción de la integración del pico de lactona comparado con las áreas integradas de los picos totales usando HPLC) después de que dichas formas de dosificación unitaria se produzcan y almacenen a 40°C/75% HR (donde HR representa humedad relativa) durante cuatro semanas; más preferiblemente, menos del 1%.

Para minimizar las cuestiones de biodisponibilidad y las interacciones potenciales con otros fármacos en formas de dosificación combinadas, en la práctica de la presente invención el nivel de sales de metales alcalinotérreos en la formulación es preferiblemente de aproximadamente el 0-5% (p:p); más preferiblemente, aproximadamente el 0-3%; más preferiblemente

7/71

aproximadamente el 0-2%. También es preferible que el nivel de otros agentes alcalinizantes en la formulación sea de aproximadamente el 0-5% (p:p); más preferiblemente aproximadamente el 0-3%; más preferiblemente aproximadamente el 0-2%.

- 5 La granulación en seco de atorvastatina con excipientes se realiza preferiblemente mezclando en primer lugar la atorvastatina con al menos algunos de los excipientes preferidos. Preferiblemente, los excipientes de esta mezcla constituyen entre el 50 y el 95% (p:p) de la mezcla. Este procedimiento de mezcla se realiza preferiblemente usando un mezclador de alta cizalla, un
- 10 mezclador en V (u otro mezclador de doble carcasa), un mezclador con tolva o un mezclador-agitador Turbula™ (disponible en Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Suiza). La mezcla típicamente se realiza primero sin añadir un lubricante durante un tiempo suficiente para asegurar la mezcla completa. En este punto, típicamente se añade el lubricante seguido de un
- 15 corto periodo de mezcla adicional (aproximadamente 1-10 minutos). Después, esta mezcla se comprime en bloques o cintas usando una prensa de comprimidos (tal como una estación de prensado sencilla o una prensa de comprimidos rotatoria) o un compactador de rodillos. En el primer caso, los compactos (bloques) se producen usando combinaciones de boquilla y punzón
- 20 de cara plana. En ambos casos, la densidad de los compactos o cintas se elige preferiblemente para proporcionar compactos o cintas preferiblemente que tienen resistencias a tracción de aproximadamente 0,5 a 7,0 MPa; más preferiblemente, aproximadamente de 0,8 a 6,0 MPa. Después, los compactos o cintas se trituran, muelen o se tamizan. La reducción del tamaño de
- 25 partículas se realiza en procedimientos optimizados diseñados para dar una

buena producción mientras que proporcionan una distribución adecuada del tamaño de partícula, como se sabe en la técnica. Preferiblemente, menos del 30% (p:p) del material triturado pasará a través del tamiz de malla 200 y más del 70% (p:p) pasará a través del tamiz de malla 60. Una vez que el material se ha triturado, se pueden añadir otros excipientes extragranularmente para proporcionar la mezcla final para fabricación de la forma de dosificación unitaria. Estos aditivos preferiblemente se mezclan usando un mezclador de alta cizalla, un mezclador en V (u otro mezclador de doble carcasa), un mezclador con tolva o un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se realiza típicamente en primer lugar sin añadir un lubricante durante un tiempo suficiente para asegurar la mezcla completa. En este punto, típicamente se añade el lubricante seguido de un corto periodo de mezcla adicional (aproximadamente 1-10 minutos). En este punto, el material granulado se puede usar en la preparación de formas de dosificación unitaria. Dichas formas de dosificación unitaria incluyen sellos, comprimidos, formas de dosificación de disolución rápida, formas de dosificación masticables y cápsulas. Las formas de dosificación preferidas incluyen comprimidos y cápsulas. En el caso de comprimidos, puede ser deseable recubrirlos con una película diseñada para proporcionarles facilidad de tragado, una apariencia patentada o de identificación y/o protección de la forma de dosificación. La forma de dosificación final se envasa entonces usando procedimientos conocidos en la técnica. Para la presente invención, el envasado preferiblemente es en forma de envases blister de hoja-hoja de forma fría, envases blister de plástico o botellas selladas que contienen desecantes. Opcionalmente, el envasado puede contener materiales que absorben el oxígeno activo como se describe

en el documento EP1243524A2, que se incorpora en este documento como referencia.

Durante la producción de las formas de dosificación unitaria de atorvastatina con granulación en seco, es posible producir dichas formas de dosificación unitaria sin las formulaciones de la presente invención usando procedimientos no adecuados para la producción comercial. Por ejemplo, se puede pesar directamente en una cápsula incluso material granulado con una tendencia a segregarse. La presente invención, por lo tanto, preferiblemente se usa junto con un equipo de producción de alta velocidad. Más específicamente, las formulaciones preferidas proporcionan granulaciones en seco que permiten controlar la potencia durante la producción de la forma de dosificación unitaria con menos del 7,8% de RSD (más preferiblemente menos del 6,0% de RSD) cuando se usan con un aparato sencillo-equipos de producción de la forma de dosificación unitaria a una velocidad mayor de 10.000 formas de dosificación unitaria por hora; más preferiblemente, más de 25.000 formas de dosificación unitaria por hora; más preferiblemente más de 50.000 formas de dosificación unitaria por hora. Los aparatos sencillos-equipos o máquinas de producción de forma de dosificación unitaria preferidos incluyen prensas de comprimidos rotatorias sencillas y máquinas de llenado de cápsulas comerciales sencillas. Los ejemplos no exclusivos de prensas de comprimidos rotatorias comerciales incluyen las producidas por Niro Pharma Systems (Columbia, MD), Kilian y Company (Horsham, PA), Korsch (Berlín, Alemania) y Elizabet-Hata International (North Huntingdon, PA). Los ejemplos no exclusivos de equipos de llenado de cápsulas comerciales incluyen los fabricados por Capsugel (Morris Plains, NJ) y CapPlus Technologies (Phoenix, AZ).

La presente invención proporciona composiciones de atorvastatina que son particularmente adecuadas para productos combinados con otros fármacos porque la granulación no requiere un disolvente de solubilización potencial y/o en cualquier caso desestabilizante y también mantiene la uniformidad del contenido de atorvastatina. Esto es especialmente cierto cuando el segundo fármaco (con sus excipientes relacionados) puede desestabilizar la atorvastatina. Los ejemplos no limitantes de fármacos que pueden beneficiarse de las combinaciones con las composiciones de atorvastatina y procedimientos de la invención incluyen torcetrapib y amlodipina y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las composiciones de atorvastatina de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con al menos otro fármaco activo para formar formas de dosificación unitaria. Las formas de dosificación unitaria preferidas incluyen comprimidos y cápsulas. En la combinación de la composición de atorvastatina con al menos otro fármaco activo para formar un forma de dosificación unitaria, la siguiente lista no limitante describe opciones para dichas formas de dosificación unitaria: (a) una mezcla de la granulación de atorvastatina con otro fármaco activo por sí mismo (es decir, adición extragranular del otro fármaco a la composición granulada en seco de atorvastatina), en forma de una mezcla con excipientes (es decir, adición extragranular del otro fármaco más excipientes a la composición granulada en seco de atorvastatina) o en forma de una granulación (es decir, una mezcla de una granulación del otro fármaco con la composición granulada en seco de atorvastatina), formando comprimidos o cápsulas; (b) un sola granulación en seco de atorvastatina con el otro fármaco, formando comprimidos o cápsulas;

78
15

(c) un comprimido bicapa que comprende atorvastatina granulada en seco en una capa y el otro fármaco y excipientes opcionales en la otra capa.

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades y afecciones en un sujeto, tales como hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer con atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se ha descrito anteriormente que se puede administrar en una forma de dosificación unitaria que tiene bajos niveles de productos de degradación y/o impurezas contenidos en un envase o kit terapéutico. El kit incluye la forma de dosificación unitaria y un envase. Típicamente, el kit incluye instrucciones para la administración de la forma de dosificación unitaria. El envase puede tener cualquier forma convencional o forma conocida en la técnica, por ejemplo una bolsa de papel, una botella de vidrio o de plástico, o un envase blister con formas de dosificación individuales que se extraen por presión de acuerdo con el programa terapéutico.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los procedimientos preferidos de los inventores para preparar y utilizar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

EJEMPLO 1

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA PREPARAR ATORVASTATINA AMORFA SECADA POR PULVERIZACIÓN

La atorvastatina amorfa secada por pulverización, un ejemplo de atorvastatina desordenada como se ha descrito anteriormente en la Descripción Detallada de la Invención, y usada en los siguientes ejemplos se preparó de acuerdo a la solicitud de Patente de Estados Unidos presentada

7/7
76

simultáneamente, de propiedad común con la presente, con número de caso del mandatario PC-25825, número de serie _____, disolviendo en primer lugar atorvastatina cálcica (Patente de Estados Unidos N° 5.273.995) en metanol para preparar una solución al 5% (p:p). Esta solución se pulverizó en un secador por pulverización Niro PSD-1 a una velocidad de 170 g/minuto usando nitrógeno como gas de atomización. La temperatura de entrada era 195°C y la temperatura de salida era 60°C. Después del secado por pulverización, el polvo se secó en una bandeja en un horno a 40°C durante 12 horas.

10

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS DE ATORVASTATINA AMORFA USANDO GRANULACIÓN EN HÚMEDO

Se añadieron los siguientes materiales a una botella de color ámbar de 950 cc: 2,59 g de atorvastatina amorfa secada por pulverización preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1, 78,00 g de celulosa microcristalina (Avicel™ PH102, FMC Biopolymer, Filadelfia, PA), 101,41 g de lactosa (hidratada, Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 6,00 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™ FMC Biopolymer, Filadelfia, PA) y 4,000 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel™, EXF, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE). Los materiales se mezclaron en la botella durante 10 minutos usando un mezclador Turbula™ (Turbula Shaker Mixer, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Suiza) y después se descargaron y tamizaron a través de un tamiz de malla 30 para romper los aglomerados. Después, el material se puso de nuevo en la botella y se mezcló con Turbula™ 10 minutos más. El material mezclado en la botella se añadió a un granulador en húmedo de alta

cizalla Procept-Mi-Mi-Pro (Pro-CepT n.v., B-9060 Zelzate, Bélgica) usando un recipiente de 1,7 l. Los materiales se mezclaron en seco durante dos minutos con una velocidad de la cuchilla de 1.000 revoluciones por minuto (rpm), y a una velocidad del impulsor de 400 rpm, después, la velocidad del impulsor se

5 aumento a 600 rpm manteniendo la velocidad de la cuchilla. En este punto, se añadieron 90 ml de agua a una velocidad de 30 ml/minuto, en tres adiciones separadas (60 ml, 15 ml, 15 ml) durante un total de 5,5 minutos de mezcla en húmedo. Se formó una buena granulación con un mínimo de finos. El material se descargó y se tamizó en húmedo a mano a través de un tamiz de malla del

10 número 10. El material tamizado se secó colocándolo en una bandeja recubierta con polietileno en un horno de aire caliente forzado Gruenberg™ (Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA) a 50°C durante 16 horas. Después, el material seco se trituró usando un triturador Fitzpatrick LIA (The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) con un rallador Conidur de 0,040 pulgadas (0,10 cm) a 500 rpm. A

15 175,0 g de la mezcla se le añadieron 5,469 g de Ac-Di-Sol™ y la mezcla se mezcló en la botella (botella ámbar de 950 cc) usando un mezclador Turbula™ durante 5 minutos. Después se añadió estearato de magnesio (Mallinckrodt Incl., St. Louis, MO) 1,822 g y la mezcla se mezcló en Turbula™ 3 minutos más para finalizar la formulación. Se prepararon comprimidos (~ 250) usando una

20 prensa en F (Manesty F-Press, Liverpool, Reino Unido) con una herramienta cóncava redondeada patrón de 13/32" (33/81.3 cm) (SRC) con un peso diana de 450 mg ($\pm 3\%$) y una dureza diana de 12 kp (intervalo 10-14 kp). Se preparó un total de 12 comprimidos en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) de 30 cc selladas usando cierres sellados por inducción de calor (HIS), sellados

25 usando un sellador de inducción de calor (Enercon Industries Corp.,

5

EJEMPLO 3

15

20

25

la mezcla se pasó a través de un tamiz de acero inoxidable (malla del número 30) para romper los aglomerados, después de lo cual se realizó una mezcla de 10 minutos adicionales. Después, la mezcla se granuló en seco golpeando con una herramienta de cara plana de una pulgada (2,54 cm) usando una estación de prensado en F Manesty (Manesty, Liverpool, UK), para dar compactos de 1,00 g con una dureza de 3,5 kP (la dureza del comprimido se ensayó usando un equipo de dureza de comprimidos Schleuniger Tablet Hardness Tester, Dr. Shleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza). Los compactos se trituraron usando un triturador Fitzpatrick L1A (Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) con un rallador Conidur de 0,040 pulgadas (0,10 cm) a 500 rpm. Los fragmentos triturados recuperados se devolvieron a la botella de vidrio a la que se añadieron 6,00 g de croscarmelosa sódica y los contenidos se mezclaron durante 5 minutos. Por último, se añadió 1,00 g de estearato magnésico a la botella de vidrio de color ámbar y los contenidos se mezclaron usando el Turbula durante 3 minutos. Los comprimidos se prepararon usando una estación de prensado en F Manesty sencilla. Se usó una boquilla y punzón cóncavos redondeados estándar de 13/32 pulgadas (33/81,3 cm) (SRC) para producir los comprimidos con pesos de 450 mg cada uno. La dureza media del comprimido fue de 13 kilopascales (kP) con un intervalo de 12-14 kP. El peso medio del comprimido fue de 447,9 mg con una RDS del 0,7%. Los comprimidos se envasaron, se almacenaron y se analizaron como se ha descrito en el Ejemplo 2 que mostró que el nivel de lactona de atorvastatina era de 0,17% (basándose en el área porcentual del pico de lactona).

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN Y ANÁLISIS DE ATORVASTATINA CÁLCICA

83
40**AMORFA MÁS MEZCLAS DE EXCIPIENTE - FÁRMACO AL 5%**

A cada una de diez botellas de color ámbar de 60 cc, se le añadió 500 mg de atorvastatina amorfa preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 y 9,4 g de uno de los siguientes excipientes:

- 5 (a) xilitol (granular C, Danisco Sweeteners, Thomson, IL);
 (b) manitol (Mannogem™ 2080 granular, SPI Polyols, New Castle, DE);
 (c) sacarosa (azúcar compresible, White Di-Pac™, Tate & Lyle Co. American Sugars Inc, Brooklyn, NY);
 (d) lactosa (monohidrato secado por pulverización, Foremost Farms,
10 Rothschild, WI);
 (e) lactosa (anhidra, calidad de compresión directa, Quest International, Flavors & Food Ingredients CCL, Norwich, NY);
 (f) lactosa (Fast Flo™ 316, Foremost Farms, Rothschild, WI);
 (g) celulosa microcristalina (Avicel™ PH102, FMC Biopolymer, Filadelfia,
15 PA);
 (h) celulosa microcristalina (Avicel™, PH105, FMC Biopolymer, Filadelfia, PA);
 (i) celulosa microcristalina (Avicel™, PH101, FMC Biopolymer, Filadelfia, PA);
20 (j) fosfato cálcico dibásico anhidro (A-Tab™, Rhodia, Chicago Heights, IL).

Cada mezcla se mezcló durante 15 minutos usando un agitador-mezclador Turbula™ (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Suiza). Después a cada botella se le añadieron 100 mg de estearato de magnesio
25 (fuente vegetal, Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO) y las mezclas se mezclaron

84
41

con Turbula durante 5 minutos más. Se prepararon montones de tamizado con (desde arriba hasta abajo) cinco espaciadores, un tamiz de malla 60, un tamiz de malla 200 y un recipiente en el fondo. Se puso un trozo de papel de pesada de seis pulgadas (15,24 cm) entre el cuarto y quinto espaciador. Cada mezcla se puso por separado en un tamiz de malla 60 y los montones de tamizados se pusieron en un Sonic Sifter™ (Allen Bradley Sonic Sifter, Advantech Manufacturing, New Berlin, WI). Las mezclas se tamizaron durante 6 minutos con amplitudes de tamizado y pulso de 6. Se determinaron los pesos en cada sección de tamizado y los análisis de potencia se dirigieron extrayendo las mezclas con agua desionizada: acetonitrilo 1:1 (v:v) y agitando durante 30 minutos. Después el material se filtró usando una membrana de politetrafluoroetileno Gelman Acrodisc™ (tamaño de poro de 0,45 µm), y se analizaron usando un espectrofotómetro UV-Vis (Modelo 8453, Agilent Corp., Wilmington, DE). Se usó una curva patrón externa para cuantificar el contenido de atorvastatina. En la Tabla 1 se muestran los pesos y los volúmenes de extracción para cada muestra. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 1. Condiciones de preparación de la muestra para análisis por HPLC. La dilución implica tomar la solución inicial formada combinando la cantidad analizada con el volumen de extracción y diluir la cantidad indicada con acetonitrilo:agua 1:1 (v:v).

85
82

Ejemplo	Material retenido en tamiz de malla 60		Material retenido en tamiz de malla 200		Finos	
	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)
4a	8,9	1000	0,6	500	0,3	500 (diluido 5:1)
4b	3,9	2000	0,7	500	0,5	1000 (diluido 5:1)
4c	5,0	500	4,2	500	0,5	1000 (diluido 5:1)
4d	0,2	100	7,2	1000	2,1	1000
4e	1,3	500	5,2	500 (diluido 5:1)	3,1	500 (diluido 4:1)
4f	0,038	25	7,2	500 (diluido 6,67:1)	2,3	1000
4g	0,017	10	5,0	500	4,8	500 (diluido 5:1)

8B
83

4h	0,007	10	0,070	25	9,8	1000 (diluido 5:1)
4i			1,1	1000	1,9	1000
4j	0,2	50	7,8	500 (diluido 6,67:1)	1,8	1000 (diluido 4:1)

EJEMPLO 5

**PREPARACIÓN Y ANÁLISIS DE ATORVASTATINA CÁLCICA
AMORFA MÁS MEZCLAS DE EXCIPIENTE - FÁRMACO AL 40%**

- 5 A cada una de las 10 botellas de color ámbar de 60 cc, se le añadieron 4,0 g de atorvastatina amorfa preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 y 5,8 g de uno de los siguientes excipientes:
- (a) xilitol (granular C, Danisco Sweeteners, Thomson, IL);
 - (b) manitol (Mannogem™ 2080 granular, SPI Polyols, New Castle, DE);
 - 10 (c) sacarosa (azúcar compresible, White Di-Pac™, Tate & Lyle Co. American Sugars Inc, Brooklyn, NY);
 - (d) lactosa (monohidrato secado por pulverización, Foremost Farms, Rothschild, WI);
 - (e) lactosa (anhidra, calidad de compresión directa, Quest International,
 - 15 Flavors & Food Ingredients CCL, Norwich, NY);
 - (f) lactosa (Fast Flo™ 316, Foremost Farms, Rothschild, WI);
 - (g) celulosa microcristalina (Avicel™ PH102, FMC Biopolymer, Filadelfia, PA);

(h) celulosa microcristalina (Avicel™, PH105, FMC Biopolymer, Filadelfia, PA);

(i) celulosa microcristalina (Avicel™, PH101, FMC Biopolymer, Filadelfia, PA);

5 (j) fosfato cálcico dibásico anhidro (A-Tab™, Rhodia, Chicago Heights, IL).

Cada mezcla se mezcló durante 15 minutos usando un agitador-mezclador Turbula™ (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Suiza). Después a cada botella se le añadieron 200 mg de estearato de magnesio
10 (fuente vegetal Mallinckrodt Inc. St. Louis, MO) y las mezclas se mezclaron en el Turbula durante 5 minutos más. El tamizado y los análisis de potencia se realizaron como se ha descrito en el Ejemplo 4, presentándose en la Tabla 2 los volúmenes de extracción. Los resultados del análisis se presentan en la Tabla 4.

15 Tabla 2. Condiciones de preparación de la muestra para análisis por HPLC. La dilución implica tomar la solución inicial formada combinando la cantidad analizada con el volumen de extracción y diluir la cantidad indicada con acetonitrilo:agua 1:1 (v:v).

Ejemplo	Material retenido en tamiz de malla 60		Material retenido en tamiz de malla 200		Finos	
	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)
5a	5,7	1000	0,2	500	1,9	1000

88
85

						(diluido 20:1)
5b	1,7	1000	0,9	500	0,9	1000 (diluido 10:1)
5c	3,3	500	2,5	500	2,0	1000 (diluido 20:1)
5d	0,1	500	2,8	1000 (diluido 10:1)	1,8	1000 (diluido 20:1)
5e	1,1	500	3,5	1000 (diluido 14,3:1)	2,5	1000 (diluido 20:1)
5f	0,024	100	3,4	1000 (diluido 20:1)	2,6	1000 (diluido 10:1)
5g	0,034	10 (diluido 10:1)	5,0	1000 (diluido 20:1)	2,2	1000 (diluido 10:1)
5h	0,012	10 (diluido 10:1)	0,018	10 (diluido 25:1)	4,9	1000 (diluido 20:1)
5i			1,5	1000 (diluido	1,6	1000 (diluido

8/8
86

				5:1)		5:1)
5]	0,2	500	4,9	1000 (diluido 16,7:1)	4,7	1000 (diluido 20:1)

EJEMPLO 6

**PREPARACIÓN Y ANÁLISIS DE GRANULACIONES EN SECO DE
ATORVASTATINA CÁLCICA AMORFA MÁS MEZCLAS DE EXCIPIENTES**

- 5 Para el proceso de granulación en seco, se midió la densidad verdadera para cada excipiente y la atorvastatina a 25,1°C ±0,9° usando un Micro-Ultrapicnometro 1000 (Quantachrome Corp., Boynton Beach, FL) con una presión monométrica de entrada de 20 psig (137,9 kPa) de helio de pureza ultra elevada. Todas las medidas de densidad se realizaron usando la celda
- 10 grande (volumen de copa 4,5 cm³) con el instrumento programado para operar en modo multi-recorrido (recorridos máximos 15, recorridos hasta la media 3, desviación 0,1%, caudal en modo purga, tiempo de purga 15 minutos). Los valores presentados eran de una replica o de la media de dos replicas con una nueva muestra para cada replica. Los pesos de la muestra fueron al menos de
- 15 un gramo (intervalo de peso de 1,1 a 2,7 gramos).
- (a) La densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con xilitol se asumió que era una media ponderada de las densidades verdaderas de xilitol (1,49 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el
- 20 Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,48 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla preparada como se ha descrito en el Ejemplo 4a usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 X 22 mm. El espesor y los

pesos se variaron para conseguir un intervalo de densidades y fracciones sólidas correspondientes (es decir, la densidad del compacto dividida por 1,48 g/cc), en este caso, el espesor, los pesos y las fracciones sólidas fueron de 1,90 mm, 500 mg, 0,80; 2,16 mm, 597 mg, 0,84; 2,05 mm, 599 mg, 0,89; y 2,01 mm, 606 mg, 0,92. Las fuerzas de deformación correspondientes para los compactos se midieron usando un equipo de ensayo de la resistencia a tracción CT5 (Engineering System (NOTTM), Nottingham, Inglaterra). y se encontró que eran 0,034, 0,042, 0,152 y 0,163 kg. Estos valores se transformaron en resistencia a tracción dividiendo la fuerza de deformación por el cuadrado del espesor (multiplicado por 22,07 para dar las unidades en megapascuales, MPa), correspondientes a los siguientes valores: 0,21, 0,20, 0,80 y 0,89 MPa. Como esta muestra no podía conseguir la resistencia a tracción de 1,0 MPa deseada, se usó una fracción sólida máxima de 0,92 para la preparación de los compactos. Basándose en esto, los compactos de la mezcla se prepararon usando una herramienta de cara plana redondeada de 0,50 pulgadas (1,27 cm) en una prensa en F con 351 mg por compacto y un espesor de 2,0 mm. Estos compactos (10 g en total) se trituraron usando un Mini Comil 193 (Quadro Engineering Incorporated, Waterloo, Ontario, Canada) con un rallador de 0,040 pulgadas (0,10 cm), a 900 rpm. Las muestras de material se analizaron como se ha descrito en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3, y los resultados analíticos presentados en la Tabla 4.

(b) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con manitol era una media ponderada de las densidades verdaderas de manitol (1,45 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el

Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,44 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4b usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el

5 Ejemplo 6a y fueron de 1,98 mm, 460 mg, 0,73; 1,77 mm, 422 mg, 0,75; 1,61 mm, 394 mg, 0,77; 1,43 mm, 386 mg, 0,84; 2,07 mm, 552 mg, 0,84; 2,14 mm, 532 mg, 0,78; y 2,13 mm, 596 mg, 0,88. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,19, 0,25, 0,39, 1,03, 0,98, 0,40 y 1,92 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para

10 una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,84. Basándose en esto, los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a con 305 mg por compacto y un espesor de 1,95 mm. Además, los compactos se prepararon con una resistencia a tracción de 3,30 MPa, usando 320 mg/compacto a un espesor de 1,90 mm. Ambos compactos se trituraron como se describe en el

15 Ejemplo 6a. Se analizó la distribución del tamaño de partículas de ambas muestras de material por análisis de tamizado como se describe en el Ejemplo 4. Se analizó la potencia de la última muestra como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

20 (c) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con sacarosa de calidad compresión directa era una media ponderada de las densidades verdaderas de sacarosa (1,52 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,51 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el

25 Ejemplo 4c usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x

22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,56 mm, 397 mg, 0,76; 1,43 mm, 398 mg, 0,83; 2,10 mm, 604 mg, 0,86; 2,14 mm, 500 mg, 0,70; y 1,83 mm, 498 mg, 0,81. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,76, 2,06, 2,15, 0,34 y 1,15 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,78. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (311 mg/compacto, espesor de 2,00 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(d) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con lactosa monohidrato era una media ponderada de las densidades verdaderas de lactosa (1,49 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,48 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4d usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,54 mm, 415 mg, 0,81; 1,72 mm, 456 mg, 0,81; 1,92 mm, 478 mg, 0,76; 1,76 mm, 395 mg, 0,68; 1,98 mm, 488 mg, 0,75; y 1,84 mm, 506 mg, 0,83. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 1,55, 1,05, 0,74, 0,35, 0,60 y 1,83 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,78. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (302 mg/compacto, espesor de 2,02 mm) se prepararon y se trituraron

como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(e) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con lactosa anhidra era una media ponderada de las densidades verdaderas de lactosa (1,50 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,49 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4e usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,82 mm, 427 mg, 0,71; 1,66 mm, 440 mg, 0,80; 1,58 mm, 430 mg, 0,82; y 1,82 mm, 479 mg, 0,80. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,68, 2,16, 2,52 y 1,80 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,75. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (286 mg/compacto, espesor de 2,02 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(f) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con lactosa Fast Flo™ era una media ponderada de las densidades verdaderas de lactosa (1,54 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,53 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4f usando

una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,98 mm, 476 mg, 0,70; 1,80 mm, 440 mg, 0,72; 1,72 mm, 411 mg, 0,70; 1,80 mm, 342 mg, 0,55; y 1,73 mm, 475 mg, 0,80. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 1,10, 1,27, 1,16, 0,13 y 2,61 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,70. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (272 mg/compacto, espesor de 2,01 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a.

10 Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(g) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con celulosa microcristalina (Avicel™ PH102) era una media ponderada de las densidades verdaderas de celulosa microcristalina (1,58 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,56 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4g usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 2,56 mm, 417 mg, 0,47; 1,83 mm, 418 mg, 0,66; 1,60 mm, 420 mg, 0,76; 2,29 mm, 382 mg, 0,48; 1,70 mm, 383 mg, 0,65; y 1,91 mm, 347 mg, 0,52. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,22, 3,36, 6,99, 0,64, 2,58 y 1,03 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,56. Basándose

15
20
25

en esto, los compactos de la mezcla (226 mg/compacto, espesor de 2,01 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(h) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con celulosa microcristalina (Avicel™ PH105) era una media ponderada de las densidades verdaderas de celulosa microcristalina (1,55 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,53 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4h usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,87 mm, 432 mg, 0,68; 1,55 mm, 387 mg, 0,73; 2,21 mm, 390 mg, 0,52; 1,63 mm, 329 mg, 0,59; 2,18 mm, 311 mg, 0,42; y 1,35 mm, 258 mg, 0,56. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 4,17, 7,99, 1,29, 2,62, 0,27 y 2,31 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,51. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (211 mg/compacto, espesor de 2,03 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(i) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con celulosa microcristalina (Avicel™ PH101) era una media

ponderada de las densidades verdaderas de celulosa microcristalina (1,58 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,54 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4i usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 2,06 mm, 541 mg, 0,77; 2,09 mm, 506 mg, 0,71; 1,96 mm, 478 mg, 0,71; 2,20 mm, 432 mg, 0,57; y 1,84 mm, 450 mg, 0,72. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 7,25, 4,96, 5,11, 1,79 y 5,11 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,50. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (208 mg/compacto, espesor de 2,06 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(j) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 5% (p:p) con fosfato cálcico dibásico anhidro (A-Tab™) era una media ponderada de las densidades verdaderas del fosfato cálcico (2,78 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 2,70 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 4j usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 2,22 mm, 706 mg, 0,53; 1,82 mm, 598 mg, 0,55; 2,29 mm, 796 mg, 0,58; y 2,05

mm, 598 mg, 0,49. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,98, 1,55, 2,32 y 0,49 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,53. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (357 mg/compacto, espesor de 1,94 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 4.

(k) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con xilitol era una media ponderada de las densidades verdaderas de xilitol (1,49 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,39 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5a usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,66 mm, 434 mg, 0,84; 2,03 mm, 535 mg, 0,85; 1,95 mm, 530 mg, 0,88; 2,00 mm, 431 mg, 0,69; 2,14 mm, 587 mg, 0,88; y 2,28 mm, 595 mg, 0,84. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,62, 0,98, 1,19, 0,09, 1,31 y 0,71 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,86. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (296 mg/compacto, espesor de 1,92 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(l) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con manitol era una media ponderada de las densidades verdaderas de manitol (1,45 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,37 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5b usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,97 mm, 426 mg, 0,71; 1,97 mm, 455 mg, 0,76; 1,79 mm, 460 mg, 0,84; 1,97 mm, 485 mg, 0,81; 1,90 mm, 519 mg, 0,90; y 1,93 mm, 516 mg, 0,88. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,63, 0,84, 2,13, 1,74, 2,91 y 2,72 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,76. Basándose en esto, los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a con 269 mg por compacto y un espesor de 2,00 mm. Además, los compactos se prepararon con una resistencia a tracción de 2,18 MPa, usando 300 mg/compacto a un espesor de 1,98 mm. Ambos compactos se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Se analizó la distribución del tamaño de partícula de ambas muestras del material por análisis de tamizado como se describe en el Ejemplo 4. Se analizó la potencia de la última muestra como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(m) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con sacarosa, calidad de compresión directa, era una media ponderada de las densidades verdaderas de sacarosa (1,52 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es

- decir, 1,41 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5c usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de
- 5 2,08 mm, 403 mg, 0,62; 2,00 mm, 466 mg, 0,74; 1,66 mm, 412 mg, 0,79; 1,73 mm, 467 mg, 0,86; 2,12 mm, 478 mg, 0,72; 1,82 mm, 481 mg, 0,84; y 1,83 mm, 478 mg, 0,83. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,20, 0,74, 1,43, 2,07, 0,46, 2,31 y 1,98 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa
- 10 era de 0,77. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (298 mg/compacto, espesor de 2,13 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.
- 15 (n) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con lactosa monohidrato era una media ponderada de las densidades verdaderas de lactosa (1,49 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,39 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5d usando
- 20 una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 2,09 mm, 541 mg, 0,83; 1,90 mm, 471 mg, 0,80; 1,54 mm, 331 mg, 0,69; y 2,18 mm, 594 mg, 0,88. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 1,79, 1,34, 0,73 y 2,62
- 25 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una

resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,74. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (265 mg/compacto, espesor de 1,96 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(o) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con lactosa anhidra era una media ponderada de las densidades verdaderas de lactosa (1,50 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,40 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5e usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,85 mm, 400 mg, 0,69; 1,97 mm, 467 mg, 0,76; 2,07 mm, 501 mg, 0,77; 2,01 mm, 527 mg, 0,84; y 2,00 mm, 398 mg, 0,64. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,81, 1,58, 1,52, 2,80 y 0,37 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,72. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (278 mg/compacto, espesor de 2,08 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(p) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con lactosa (FastFlo™) era una media ponderada de las densidades

verdaderas de lactosa (1,54 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,42 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5f usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 2,26 mm, 360 mg, 0,50; 1,97 mm, 375 mg, 0,60; 2,14 mm, 409 mg, 0,60; 1,92 mm, 437 mg, 0,72; y 2,17 mm, 530 mg, 0,77. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,09, 0,44, 0,43, 1,15 y 2,02 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,70. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (262 mg/compacto, espesor de 1,99 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(q) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con celulosa microcristalina (Avicel™ PH102) era una media ponderada de las densidades verdaderas de celulosa microcristalina (1,58 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,44 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5g usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,90 mm, 343 mg, 0,56; 1,88 mm, 400 mg, 0,66; 2,10 mm, 441 mg, 0,65; y 2,30 mm, 366 mg, 0,49. Las resistencias a tracción correspondientes para los

compactos fueron de 0,78, 2,28, 1,88 y 0,29 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,59. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (223 mg/compacto, espesor de 2,04 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el

5 Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(r) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con celulosa microcristalina (Avicel™ PH105) era una media

10 ponderada de las densidades verdaderas de celulosa microcristalina (1,55 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,43 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5h usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para

15 los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,91 mm, 335 mg, 0,55; 1,82 mm, 312 mg, 0,54; 1,90 mm, 399 mg, 0,66; 2,23 mm, 393 mg, 0,55; 2,10 mm, 445 mg, 0,67; y 1,82 mm, 433 mg, 0,75. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 0,85, 0,66, 2,22, 0,76, 2,00 y 4,42 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor

20 se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,58. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (228 mg/compacto, espesor de 2,03 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en

25 la Tabla 5.

93
100

(s) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con celulosa microcristalina (Avicel™ PH101) era una media ponderada de las densidades verdaderas de celulosa microcristalina (1,58 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 1,43 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5i usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,59 mm, 368 mg, 0,73; 2,24 mm, 397 mg, 0,56; 1,97 mm, 460 mg, 0,73; 1,81 mm, 363 mg, 0,63; 1,69 mm, 394 mg, 0,73; y 1,97 mm, 381 mg, 0,61. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 3,66, 0,75, 3,90, 1,62, 3,72 y 1,50 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,58. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (209 mg/compacto, espesor de 2,00 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

(t) Se asumió que la densidad verdadera de una mezcla de atorvastatina al 40% (p:p) con fosfato cálcico dibásico anhidro (A-Tab™) era una media ponderada de las densidades verdaderas de fosfato cálcico (2,78 g/cc) y atorvastatina preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 1,24 g/cc, es decir, 2,16 g/cc. Los compactos se prepararon a partir de una mezcla como se describe en el Ejemplo 5j usando una prensa en F con una herramienta rectangular de 10 x 22 mm. El espesor, los pesos y las fracciones sólidas para

94
101

los compactos se prepararon como se describe en el Ejemplo 6a y fueron de 1,92 mm, 525 mg, 0,57; 1,79 mm, 484 mg, 0,56; 1,87 mm, 485 mg, 0,54; 1,99 mm, 579 mg, 0,60; y 2,10 mm, 481 mg, 0,48. Las resistencias a tracción correspondientes para los compactos fueron de 1,56, 1,31, 1,13, 1,95 y 0,45 MPa. Se encontró que la fracción sólida que mejor se ajustó para una resistencia a tracción de 1,0 MPa era de 0,54. Basándose en esto, los compactos de la mezcla (294 mg/compacto, espesor de 1,97 mm) se prepararon y se trituraron como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras de material se analizaron como se describe en el Ejemplo 4 con los volúmenes de extracción presentados en la Tabla 3 y los resultados finales presentados en la Tabla 5.

Tabla 3. Condiciones de preparación de la muestra para los análisis por HPLC. La dilución implica tomar la solución inicial formada combinando la cantidad analizada con el volumen de extracción y diluir la cantidad indicada con acetonitrilo:agua 1:1 (v:v).

Ejemplo	Material retenido en tamiz de malla 60		Material retenido en tamiz de malla 200		Finos	
	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)	Cantidad analizada (g)	Volumen de extracción (ml)
6a	4,9	500 (diluido 5:1)	2,8	1000	1,7	1000

195
102

6b	1,5	1000	1,4	1000	0,5	1000
6c	4,3	500 (diluido 4:1)	2,9	500 (diluido 4:1)	1,8	1000
6d	3,5	1000	3,0	1000	2,4	1000
6e	4,0	500 (diluido 4:1)	3,1	1000	2,2	1000
6f	4,6	500 (diluido 4:1)	1,5	500	3,3	1000
6g	2,3	1000	4,0	500 (diluido 5:1)	3,0	1000
6h	4,9	500 (diluido 5:1)	1,2	500	3,5	500 (diluido 5:1)
6i	2,2	1000	2,3	1000	5,0	500 (diluido 5:1)
6j	4,2	500 (diluido 3,24:1)	3,2	500 (diluido 4:1)	2,4	1000
6k	3,2	1000 (diluido 10:1)	1,8	500 (diluido 14,3:1)	1,0	500 (diluido 10:1)

103

6l	1,7	1000 (diluido 5:1)	1,5	1000 (diluido 5:1)	0,5	1000 (diluido 4:1)
6m	4,9	1000 (diluido 20:1)	2,5	1000 (diluido 10:1)	1,8	1000 (8,67:1)
6n	4,9	1000 (diluido 20:1)	2,6	1000 (diluido 10:1)	1,5	1000 (diluido 6,67:1)
6o	2,8	1000 (diluido 10:1)	2,3	1000 (diluido 10:1)	1,3	500 (diluido 10:1)
6p	3,0	1000 (diluido 10:1)	1,5	500 (diluido 10:1)	1,7	500 (diluido 10:1)
6q	2,2	1000 (diluido 10:1)	3,1	1000 (diluido 10:1)	1,7	1000 (diluido 10:1)
6r	2,5	1000 (diluido 10:1)	1,0	500 (diluido 10:1)	3,0	1000 (diluido 10:1)
6s	2,2	1000 (diluido 10:1)	2,2	500 (diluido 10:1)	2,2	1000 (diluido 10:1)
6t	2,5	1000	2,4	500 (diluido	2,0	500

194
104

		(diluido 10:1)		20:1)		(diluido 20:1)
--	--	-------------------	--	-------	--	-------------------

Tabla 4. Comparación de mezclas simples frente a granulaciones en seco con atorvastatina y una serie de diluyentes (con atorvastatina al 5% en peso) que muestra los efectos beneficiosos sobre la segregación de ciertos diluyentes.

5

Ejemplo	Material retenido en tamiz de malla 60		Material retenido en tamiz de malla 200		Finos		Factor de granulación
	Peso (g)	Potencia (mgA/g)	Peso (g)	Potencia (mgA/g)	Peso (g)	Potencia (mgA/g)	
4a	9,010	9,9	0,628	35,5	0,318	837,7	0,56
6a	5,026	31,5	2,937	29,9	1,722	64,6	
4b	8,003	3,9	1,406	7,3	0,557	782,6	0,74
6b	4,788	39,0	1,549	37,8	1,413	54,2	
4c	5,197	1,9	4,201	2,3	0,554	686,8	0,49
6c	4,495	25,4	3,057	13,7	1,816	81,8	
4d	0,221	7,3	7,613	21,1	2,149	78,7	0,23
6d	3,622	40,9	3,162	21,3	2,394	58,5	
4e	1,414	1,5	5,418	1,8	3,145	126,3	0,57
6e	4,167	37,3	3,272	20,0	2,221	70,3	
4f	0,081	38,5	7,593	31,7	2,281	67,2	0,06
6f	4,651	44,8	1,653	32,7	3,308	45,0	

105

4g	0,052	15,0	5,174	6,8	4,783	78,7	0,50
6g	2,404	42,7	4,187	22,4	3,028	53,6	
4h	0,048	44,1	0,119	40,3	9,814	47,4	0,65
6h	4,937	47,2	1,214	35,2	3,491	42,2	
4i	0,029	-	2,420	5,5	7,524	52,2	0,37
6i	2,221	41,1	2,440	19,2	5,009	43,0	
4j	0,206	8,8	7,910	6,2	1,860	204,6	0,53
6j	4,214	41,5	3,231	24,9	2,390	75,6	

Tabla 5. Comparación de mezclas simples frente a granulaciones en seco con atorvastatina y una serie de diluyentes (con atorvastatina al 40% en peso) que muestra los efectos beneficiosos sobre la segregación de ciertos diluyentes.

Ejemplo	Material retenido en tamiz de malla 60		Material retenido en tamiz de malla 200		Finos		Factor de granulación
	Peso (g)	Potencia (mgA/g)	Peso (g)	Potencia (mgA/g)	Peso (g)	Potencia (mgA/g)	
5a	5,881	24,1	0,248	101,8	3,799	893,2	0,84
6k	6,462	325,7	1,930	333,4	0,970	522,9	
5b	5,260	33,0	1,011	83,4	3,681	824,0	0,73
6l	5,283	303,3	1,577	367,2	1,361	518,2	
5c	3,367	13,3	2,541	8,4	4,005	881,9	0,62
6m	5,063	284,0	2,624	233,7	1,851	672,7	
5d	0,205	54,3	6,064	191,0	3,678	627,1	0,64

6n	4,992	361,1	2,764	251,3	1,565	499,5	
5e	1,129	29,1	3,869	66,8	4,955	633,0	0,79
6o	5,807	348,5	2,454	292,7	1,319	490,6	
5f	0,059	146,0	7,224	245,5	2,634	650,5	0,62
6p	6,224	364,6	1,666	315,3	1,691	376,0	
5g	0,112	114,7	5,413	184,0	4,426	558,8	0,24
6q	2,295	359,1	3,425	180,4	3,506	483,3	
5h	0,071	235,0	0,106	518,4	9,788	384,6	0,69
6r	5,213	383,1	1,195	360,0	3,024	350,7	
5i	0,087	-	4,920	269,2	4,917	397,8	0,02
6s	2,263	351,4	2,502	202,9	4,575	404,9	
5j	0,208	67,1	5,011	15,1	4,739	708,7	0,68
6t	5,300	346,1	2,499	251,1	2,000	550,7	

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición contiene menos de aproximadamente el 5% (p:p) de un aditivo de sal de metal alcalinotérreo.
- 10 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición granulada en seco, después de almacenarla a 40°C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contiene más de aproximadamente el 2% de impurezas totales y/o productos de degradación basándose en el área porcentual de los picos de HPLC relacionados con el
- 15 fármaco.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición se usa en la formación de una forma de dosificación unitaria sólida.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4
- 20 en la que la forma de dosificación unitaria se selecciona entre el grupo compuesto por un comprimido y una cápsula.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la atorvastatina contiene al menos una forma de atorvastatina parcial o completamente desordenada o una sal farmacéuticamente aceptable de la
- 25 misma.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la forma de dosificación unitaria, después del almacenamiento a 40°C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contiene más de aproximadamente un 1% de impurezas y/o productos de degradación totales basándose en el área porcentual de los picos de HPLC relacionados con el fármaco.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición comprende un diluyente.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en la que dicho diluyente comprende más de aproximadamente el 50% (p:p) de celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, xilitol o fosfato cálcico dibásico.

10. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 4 en la que dicha forma de dosificación contiene también al menos un fármaco activo además de atorvastatina.

11. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho fármaco activo además de la atorvastatina incluye torcetrapib o amlodipina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica granulada en seco de atorvastatina que comprende:

- a. combinar atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y uno o más excipientes adecuados para usar en una etapa de granulación en seco;
- b. mezclar la mezcla conjuntamente en un mezclador;
- c. comprimir la mezcla;
- d. triturar, moler o tamizar el material comprimido;

- e. opcionalmente añadir excipientes adicionales y mezclar la combinación para formar la composición.

13. El procedimiento de preparación de una forma de dosificación unitaria que contiene atorvastatina y al menos otro fármaco activo donde la
5 composición preparada de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 12 se combina con al menos otro fármaco activo y opcionalmente con excipientes adicionales.

14. El procedimiento de tratamiento de hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y
10 enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 1.

15. Un kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de atorvastatina granulada en seco o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de
15 dosificación unitaria, y un envase para contener dicha forma de dosificación.

RESUMEN

Una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como

5 una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos otro fármaco activo, los procedimientos para preparar tales composiciones, kits para contener tales composiciones, y un procedimiento

10 para tratar hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer usando una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

FC
|||

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 12 de septiembre de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de expedición: 08.09.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25686A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001859
Fecha de presentación internacional: 01.06.2004
Fecha de prioridad: 12.06.2003
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del
Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Cherqui, E
Tel: + 31 70 340-2643

X/16
113

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25686A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001859
Fecha de presentación internacional: 01.06.2004
Fecha de prioridad: 12.06.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 9/16, A61K 9/20, A61K 31/40.
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☒ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:

☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 19.07.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 08.09.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Epskamp, S
Tel: + 31 70 340-2857

115

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 33 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 13 presentado con fax de fecha 06.12.2004

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-9, 11, 12
	No:	Reivindicaciones 10-13
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-9, 12
	No:	Reivindicaciones 10, 11, 13
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-13
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

120
117

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001859

Re Sección V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/072073A

Novedad

1- La presente solicitud no reconoce el criterio bajo el Art. 33(1) del PCT, porque la materia de las reivindicaciones 10 y 13 no es novedosa (Art. 33(2) del PCT).

2- El documento D1 (página 3, línea 24 - página 6, línea 16, reivindicaciones 7-20 y 30) revelan una preparación farmacéutica de atorvastatina cálcica, comprendiendo una alcalización o protegiendo la sustancia. Un proceso de granulación en seco para tal composición se anuncia (pagina 12, líneas 17-29; reivindicaciones 21-24). Sin embargo, una granulación en seco con cualquier diluyente mencionado en la reivindicación 1 no ha sido divulgada.

Por lo tanto, la reivindicación 10 y 13 carecen de novedad sobre el documento D1.

3- Reivindicaciones 1-9, 11 y 12 son consideradas novedosas.

Nivel Inventivo

4- Carecen de novedad, las reivindicaciones 10 y 13 no pueden ser consideradas inventivas bajo el (Art. 33(3) del PCT).

5- El documento D1 es el más cercano al estado del arte.

La composición de la reivindicación 1 difiere del documento D1, en que este comprende un diluyente el cual comprende más de aproximadamente el 50% (p:p) de celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, xilitol o fosfato cálcico dibásico.

X2,
118

El problema a ser resuelto por la presente reivindicación 1 podría ser visto a proporcionar más adelante una definición de composición granulada en seco de atorvastatina.

La reivindicación 1 es considerada inventiva, como D1 no proporciona detalles mas delante de la composición granulada en seco esto prevee, y como encontrar un funcionamiento a la composición granulada en seco, no es considerado previo. La incorporación de excipientes particulares listados en la reivindicación 1 no es así obvia.

5- En la ausencia de cualquier efecto inesperado, la sola inclusión de cualquier otro agente activo en la composición no puede ser considerada como inventiva. Así, la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Aplicación industrial

Las reivindicaciones 1-13 satisfacen los requerimientos del Artículo 33(4) del PCT.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un diluyente en la que el diluyente comprende más de aproximadamente 50% (p:p) de celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, xilitol o fosfato cálcico dibásico.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición contiene al menos de aproximadamente el 5% (p:p) de un aditivo de sal de metal alcalinotérreo.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la composición granulada en seco, después de almacenarla a 40°C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contiene, más de aproximadamente el 2% de impurezas totales y/o productos de degradación basándose en el área porcentual de los picos de HPLC relacionados con el fármaco.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición se usa en la formación de una forma de dosificación unitaria sólida.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la forma de dosificación unitaria se selecciona entre el grupo compuesto por un comprimido y una cápsula.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la atorvastatina contiene al menos una forma de atorvastatina parcial o completamente desordenada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la forma de dosificación unitaria, después del almacenamiento a 40°C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contiene más de aproximadamente un 1% de impurezas y/o productos de degradación totales basándose en el área porcentual de los picos de HPLC relacionados con el fármaco.
8. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la dicha forma de dosificación solo contiene al menos un fármaco activo además de atorvastatina.
9. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho fármaco activo además de la atorvastatina incluye torcetrapib o amlodipina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

123
120

10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica granulada en seco de atorvastatina que comprende.

- a. combinar atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y uno o más excipientes adecuados para usar en una etapa de granulación en seco;
- b. mezclar la mezcla conjuntamente en un mezclador;
- c. comprimir la mezcla,
- d. tinturar, moler o tamizar el material comprimido;
- e. opcionalmente añadir excipientes adicionales y mezclar la combinación para formar la composición.

11. El procedimiento de preparación de una forma de dosificación unitaria que contiene atorvastatina y al menos otro fármaco activo donde la composición preparada de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 12 se combina con al menos otro fármaco activo y opcionalmente con excipientes adicionales.

12. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer.

13. Un kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de atorvastatina granulada en seco o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de dosificación unitaria, y un envase para contener dicha forma de dosificación.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

124
12

SEP 12 2005 LM

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

MOPTOQIBL SRV

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

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

Date of mailing (day/month/year)	08.09.2005
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference
PC25686A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/001859

International filing date (day/month/year)
01.06.2004

Priority date (day/month/year)
12.06.2003

Applicant
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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 - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cherqui, E

Tel. +31 70 340-2643



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25886A	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/B2004/001859	International filing date (day/month/year) 01.06.2004	Priority date (day/month/year) 12.06.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/16, A61K9/20, A61K31/40			
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 19.07.2004		Date of completion of this report 08.09.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Epskamp, S Telephone No. +31 70 340-2857 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **123**
PCT/IB2004/001859

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ International preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-33 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 filed with telefax on 08.12.2004

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

124

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/001859

Box No. 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	1-9,11,12
	No: Claims	10,13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9,12
	No: Claims	10,11,13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

128
125

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/072073 A

Novelty

1 - The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 10 and 13 is not novel (Art 33(2) PCT).

2 - Document D1 (page 3, line 24 - page 6, line 16; claims 7-20 and 30) discloses a pharmaceutical preparation of atorvastatin calcium, comprising an alkalising or buffering substance. A dry granulation process for such a composition is foreseen (page 12, lines 17-29; claims 21-24). However, dry granulation with any of the diluents listed in claim 1 has not been disclosed.

Consequently, claims 10 and 13 lack novelty over D1.

3 - Claims 1-9, 11 and 12 are considered novel.

Inventive Step

4 - Lacking novelty, claims 10 and 13 cannot be considered inventive (Art 33(3) PCT).

5 - Document D1 is the closest state of the art.

The composition of claim 1 differs from D1, in that it comprises a diluent which comprises greater than about 50% (w:w) of microcrystalline cellulose, lactose, sucrose, xylitol or calcium phosphate dibasic.

The problem to be solved by present claim 1 could be seen as to provide a further defined dry-granulated composition of atorvastatin.

Claim 1 is considered inventive, as D1 does not provide further details on the dry-granulated composition it foresees, and as finding a working dry-granulated composition is not considered straightforward. The incorporation of the particular excipients listed in claim 1 is thus not obvious.

5 - In the absence of any unexpected effect, the mere inclusion of any other active agent in the composition cannot be considered inventive. Thus claim 11 lacks an inventive step

Industrial Applicability

Claims 1-13 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT.

127
126

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/001859

127

CLAIMS

What is claimed is:

1. A dry-granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a diluent, wherein the diluent comprises greater than about 50% (w:w) of microcrystalline cellulose, lactose, sucrose, xylitol or calcium phosphate dibasic.
2. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the composition contains less than about 5% (w:w) of an alkaline earth metal salt additive.
3. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the dry-granulated composition, after storage at 40°C and 75% relative humidity for 4 weeks, contains not more than about 2% total impurities and/or degradants based on area percent of drug related HPLC peaks.
4. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the composition is used in the formation of a solid unit dosage form.
5. The pharmaceutical composition according to Claim 4 wherein the unit dosage form is selected from the group consisting of a tablet and a capsule.
6. The pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein the atorvastatin contains at least some partially or completely disordered form of atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. The pharmaceutical composition according to Claim 4 wherein the unit dosage form, after storage at 40°C and 75% relative humidity for 4 weeks, contains not more than about 1% total impurities and/or degradants based on area percent of drug related HPLC peaks.
8. The unit dosage form according to Claim 4 wherein said dosage form also contains at least one active drug in addition to the atorvastatin.
9. The unit dosage form according to Claim 10 wherein said active drug in addition to the atorvastatin includes torcetrapib or amlodipine and pharmaceutically acceptable salts thereof.
10. A method for preparing a dry-granulated pharmaceutical composition of atorvastatin comprising:
 - a. combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and one or more excipients suitable for use in a dry granulation step;
 - b. blending the mixture together in a mixer;
 - c. compressing the mixture;

73/

128

- d. milling, grinding or sieving the compressed material;
 - e. optionally adding additional excipients and mixing the combination to form the composition.
11. The method of preparing a unit dosage form containing atorvastatin and at least one other active drug wherein the composition prepared according to the method of Claim 12 is combined with at least one other active drug and optionally additional excipients.
12. Use of pharmaceutical composition of Claim 1 for the preparation of a medicament for the treatment of hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's disease.
13. A kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of dry-granulated atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof step in a unit dosage form, and a container for containing said dosage form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor Application No
PCT/IB2004/001859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K31/40

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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/072073 A (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH ; BAVEC SASA (SI); KERC JANEZ (SI); MATEJA S) 19 September 2002 (2002-09-19) page 3, line 24 - page 6, line 16 page 12, line 17 - line 29 claims 7-24,30	1-8, 10-15
A	WO 02/076376 A (NAGAPRASAD VISHNUBHOTLA ; MALIK RAJIV (IN); RANBAXY LAB LTD (IN)) 3 October 2002 (2002-10-03) page 3, line 27 - page 5, line 12 page 9, line 4 - line 7 claims	1-15
P,X	WO 03/097039 A (SHERMAN BERNARD CHARLES) 27 November 2003 (2003-11-27) examples	1-8,12, 14,15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2004

Date of mailing of the international search report

18/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6818 Patentplan 2
NL - 6800 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 840-6000, Tx. 81 651 ops nl,
Fax (+31-70) 840-6016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Patent Application No.
PCT/IB2004/001859

133
130

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/056358 A (FRIESEN DWAYNE THOMAS ; KETNER RODNEY JAMES (US); LORENZ DOUGLAS ALAN) 8 July 2004 (2004-07-08) examples claims	1-5,7,8, 10-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001859

134
131

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2004/001859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02072073 A	19-09-2002	SI 20848 A	31-10-2002
		BR 0207880 A	02-03-2004
		CA 2440331 A1	19-09-2002
		CZ 20032469 A3	15-09-2004
		HU 0303434 A2	28-01-2004
		WO 02072073 A2	19-09-2002
		SK 11362003 A3	03-02-2004
		US 2004138290 A1	15-07-2004
WO 02076376 A	03-10-2002	BR 0208504 A	09-03-2004
		CA 2442280 A1	03-10-2002
		CZ 20032828 A3	14-07-2004
		EE 200300468 A	16-02-2004
		EP 1372616 A2	02-01-2004
		WO 02076376 A2	03-10-2002
		SK 13022003 A3	02-03-2004
		US 2004157925 A1	12-08-2004
WO 03097039 A	27-11-2003	CA 2385529 A1	21-11-2003
		WO 03097039 A1	27-11-2003
WO 2004056358 A	08-07-2004	WO 2004056358 A1	08-07-2004
		US 2004185102 A1	23-09-2004

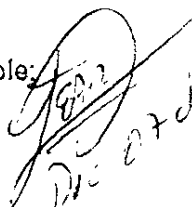
A36
133

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicador : 05124314 00000000 Folios: 135
Fecha (AMD): 2005-12-07 16:36:47
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(+)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(+)
- Descripción de la invención.	()	(+)
- Dibujos de ser estos pertinentes. x	()	(+)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:


27 de 2005

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

134
~~Folio 137~~

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC

REFERENCIA	Radicación No.	05 124314
	Solicitud internacional	IB2004/001859
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	225
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 MAR. 2006

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

adpa1