

Q.E.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-130257

54. TÍTULO

TABLETA QUE COMPRENDE FLUVASTATINA Y CARMELOSA-CALCIO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/20, 47/38, 31/405, 31/717.

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Dic. 29 - 2005

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-01-06

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4002 Basilea,
Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006865

Fecha 24 de junio de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/000276 A1

Fecha 06 de enero de 2005

6 TÍTULO (54) TABLETA QUE COMPRENDE FLUVASTATINAY CARMELOSA-CALCIO.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, 31/405, A61K 47/38, 31/717

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

25 de junio de 2003

(31) Número de Solicitud

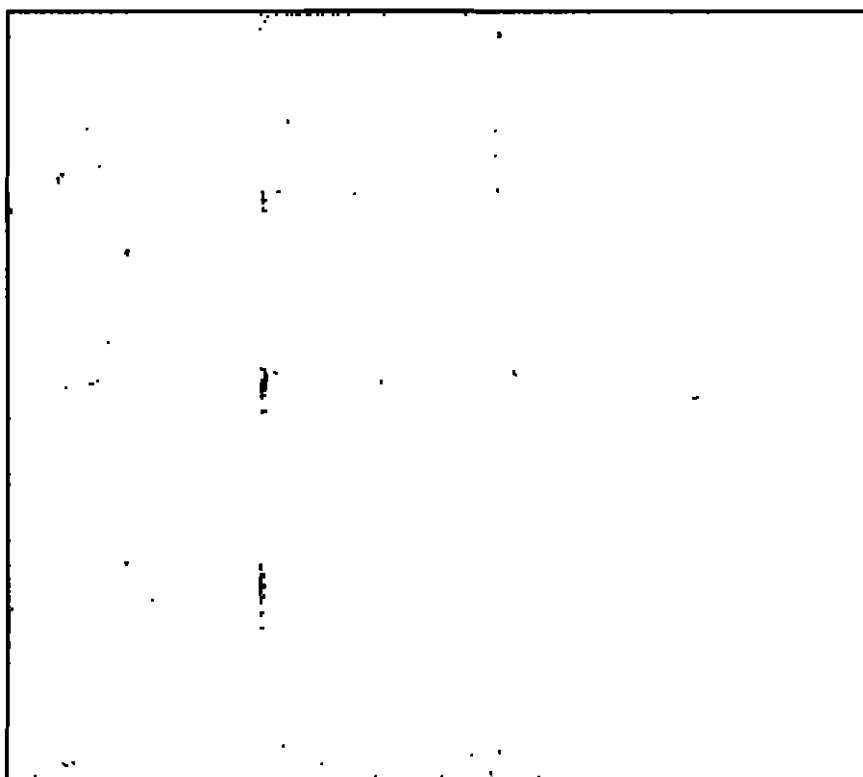
2003-181349

9 Comprobante de pago No. 05 - 96.195

Fecha 19 de diciembre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.388
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

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

As. 2910/PCT

2910

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05130257 00000000 Folios: 64
Fecha (AMB): 2005-12-27 14:14:46
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,199
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO-PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43138723	19/12/2005	7,825,000.00

***** 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. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **UEHARA, Tomoyuki**
(1-9-20-508, Shiroyamacho, Toyonaka-shi, Osaka, Japón);
2.) **TAGUCHI, Kenji**
(1-2-10-1214, Wakamatsudai, Sakai-shi, Osaka, Japón);
3.) **KITAOKA, Kenichi**
(5-20-18-206, Tondacho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“TABLETA QUE COMPRENDE FLUVASTATINA Y CARMELOSA-CALCIO”**.

Clase: A61K 9/20


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

"Tableta que comprende fluvastatina y carmellosa - calcio"

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

TABLET COMPRISING FLUVASTATIN AND CARMELLOSE CALCIUM

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Tomoyuki Uehara

Tomoyuki UEHARA
domiciled at 1-9-20-508, Shiroyamacho,
Toyonaka-shi, Osaka, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Kenji Taguchi

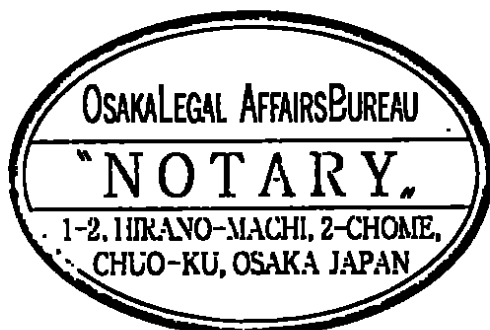
Kenji TAGUCHI
domiciled at 1-2-10-1214, Wakamatsudai,
Sakai-shi, Osaka, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Kenichi Kitaoka

Kenichi KITAOKA
domiciled at 5-20-18-206, Tondacho,
Takatsuki-shi, Osaka, Japan

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en





6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Koichiro SHIGEYOSHI**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public**

Certified

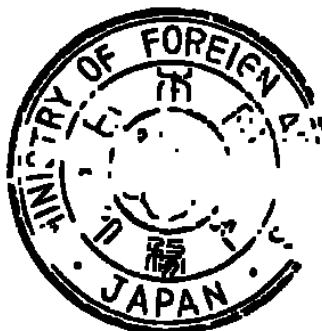
5. at **Osaka**

6. **DEC. - 9. 2005**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **04344**

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

公証人
重吉孝一郎

登簿平成17年第 623 号
嘱託人 上原朋之 田口賢二 及び 北岡健一 は、代理人稲本暢子を通じて当公 証人の面前で、別紙編綴の証書にある上記嘱 託人の署名は同嘱託人がしたものであること を自認する旨陳述した。 _____ よってこれを認証する。 _____ 平成17年12月8日 _____ 公証人重吉孝一郎役場において。 _____ 大阪市中央区平野町2丁目1番2号（沢の鶴ビル内） 大阪法務局所属 公証人 重吉孝一郎

公証人
重吉孝一郎



NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER: 623 / 2005

This is to certify that Nobuko INAMOTO, an agent of Tomoyuki UEHARA, Kenji TAGUCHI and Kenichi KITAOKA, has stated in my very presence that said Tomoyuki UEHARA, Kenji TAGUCHI and Kenichi KITAOKA acknowledged themselves to have signed the attached assignment.

At the Office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
on the 8th day of December, 2005.

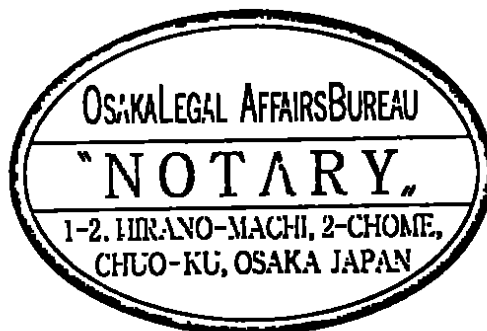
Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI

Notary attached to

The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka, Japan





第 3721 号



明 証

大阪法務局所属公証人 重吉孝一郎

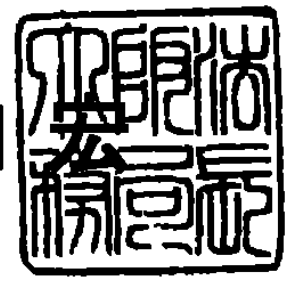
平成 17 年 12 月 8 日付

平成 17 年 登録 第 623 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 17 年 12 月 8 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 梅 津 和



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 05.12.9

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

RESUMEN

La presente invención se refiere a una tableta que
contiene fluvastatina, en particular a una tableta que
contiene fluvastatina la cual tiene una excelente propiedad
5 de desintegración y una buena biodisponibilidad. La tableta
que contiene fluvastatina se caracteriza porque comprende
carmelosa-calcio como un agente de desintegración.

* * * * *

10

15

20

25

TABLETA QUE COMPRENDE FLUVASTATINA
Y CARMELOSA-CALCIO

La presente invención se refiere a una tableta que
5 contiene fluvastatina, en particular a una tableta que
contiene fluvastatina la cual tiene una excelente propiedad
de desintegración y una buena biodisponibilidad.

La fluvastatina tiene un nombre genérico, ácido
R*,S*-(E)-(+)-7-[3-(fluoro-fenil)-1-(1-metil-etil)-1H-indol-2-il]-
10 3,5-dihidroxi-6-heptenoico, y se conoce como un compuesto
que muestra una actividad que previene la HMG-CoA-
reductasa, es decir, un inhibidor de la biosíntesis del
colesterol. De hecho, su sal sódica formulada en una forma
de cápsula está actualmente disponible en el mercado como
15 un fármaco para el tratamiento de hiperlipoproteïnemia y
ateroesclerosis.

La fluvastatina tiene la característica de ser de un
mejor sabor, una alta higroscopicidad, una baja solubilidad
en un medio ácido, una baja estabilidad al calor, a la
20 humedad. o a la luz, ninguna estabilidad en un medio acuoso
ácido, etcétera. Sobre la formulación de una preparación
farmacéutica que comprenda fluvastatina como un ingrediente
activo, por consiguiente, se requiere no solamente impedir
que la fluvastatina haga contacto directo con la atmósfera,
25 por ejemplo, mediante la aplicación de una película de

recubrimiento a la misma, sino también tomar cualquier medida apropiada para la estabilización de la fluvastatina. Para el último propósito, se propone formular la fluvastatina con un medio alcalino en una preparación apropiada, siendo
5 este medio capaz de mantener una solución o dispersión acuosa de fluvastatina a un pH de 8 como mínimo (ver la Literatura de Patente 1).

Literatura de Patente: Patente Japonesa Número 2,774,037.

Como se mencionó anteriormente, la fluvastatina
10 está comercialmente disponible en una forma de cápsula. Desde el punto de vista industrial, es favorable formular la fluvastatina en una forma de tableta en lugar de hacerlo en una forma de cápsula, debido a que se puede fabricar una preparación de tableta más fácilmente a un costo más bajo
15 que una preparación de cápsula. En adición, existe una tendencia general en Japón a que los pacientes prefieran una preparación de tableta más que una preparación de cápsula. Por consiguiente, está presente una fuerte demanda de tabletas que comprendan fluvastatina, pero esta demanda no
20 ha sido satisfecha hasta la actualidad. Por consiguiente, una de las razones puede estar presente en que la preparación de cápsula que comprende fluvastatina como está actualmente disponible en el mercado, tiene la buena biodisponibilidad que difícilmente sería alcanzada con una preparación de
25 tableta.

Es decir, una preparación farmacéutica para administrarse oralmente como una cápsula o como una tableta, se desintegra, se dispersa, se disuelve, o similares en el órgano digestivo, se absorbe a través de la mucosa digestiva y hacia el sistema vascular, mediante lo cual el ingrediente activo de la preparación llega al sitio de acción. Cuando el ingrediente activo es idéntico, su biodisponibilidad es muy afectada por la propiedad de desintegración de la preparación. En general es difícil hacer que la velocidad de desintegración sea igual entre una cápsula y una tableta, y el caso de la fluvastatina no es excepcional. La diferencia en la velocidad de desintegración, por lo tanto, provoca la diferencia en la biodisponibilidad, y una cápsula y una tableta no se pueden considerar igualmente, incluso cuando el ingrediente activo y la vía de administración sean los mismos. Ésta es una desventaja notoria en el aspecto clínico. Problema técnico que se va a resolver:

El objeto de la presente invención es proporcionar una preparación de tableta que comprenda fluvastatina, que muestre una buena biodisponibilidad, cuando menos igual a la de una preparación de cápsula que comprende fluvastatina como está actualmente disponible en el mercado, con una excelente propiedad de desintegración.

Solución para el problema técnico:

El objeto anterior de la presente invención se

puede alcanzar mediante la utilización de carmelosa-calcio (carboxi-metil-celulosa de calcio) como un agente de desintegración sobre la formulación de una preparación de tableta que comprende fluvastatina.

5 La carmelosa-calcio se conoce como uno de los numerosos agentes de desintegración, incluyendo almidón, polvo de ágar, carmelosa-sodio, celulosa cristalina, hidroxipropil-metil-celulosa, almidón de hidroxipropilo, amilosa, alginato de sodio, dialquil-sulfo-succinato, mono-éster de
10 ácido graso de sorbitán de polioxietileno, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, etcétera, y actualmente se utiliza para preparaciones farmacéuticas de diferentes ingredientes activos. Sin embargo, para lo que se vaya a utilizar específicamente el agente de desintegración, puede
15 ser decidido solamente mediante pruebas comparativas con otros agentes de desintegración para cada preparación farmacéutica o para cada ingrediente activo.

 Por ejemplo, la carmelosa-sodio es uno de los agentes de desintegración más frecuentemente utilizados. De
20 hecho, su uso se investigó en el curso en que se llegó a la presente invención. La carmelosa-sodio está cerca de la carmelosa-calcio en su estructura y en sus propiedades físicas, pero su uso no proporciona a la tableta resultante una propiedad de desintegración satisfactoria, y no se puede
25 utilizar en la presente invención. Por consiguiente, el uso de

carmelosa-calcio es esencial en esta invención.

Sin embargo, no se impide cualquier otro agente de desintegración apropiado en adición a la carmelosa-calcio.

La tableta de la presente invención puede lograr
5 una absorción intestinal rápida y sustancialmente perfecta de la fluvastatina como el ingrediente activo contenido en esta tableta. La incorporación de un medio alcalino, tal como un carbonato en la preparación de la tableta, es favorable para asegurar la estabilización de la fluvastatina durante un largo
10 período de tiempo.

Modalidades prácticas de la invención:

En la tableta de la presente invención, el ingrediente activo (es decir, el medicamento) es fluvastatina, que puede estar en una forma libre o en una forma del sal,
15 siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Como la forma de sal, normalmente se emplea la sal de metal alcalino, en especial la sal sódica. El contenido de fluvastatina en la tableta normalmente es de aproximadamente el 0.1 al 60 por ciento en peso, de preferencia del 0.5 al 40 por ciento en
20 peso.

La tableta de esta invención se puede preparar mediante la aplicación de un procedimiento de formación de tabletas convencional por sí mismo, a una composición que comprenda fluvastatina y un excipiente convencional por sí
25 mismo, para hacer un núcleo de tableta, de preferencia

seguido por la aplicación de un procedimiento convencional por sí mismo al núcleo de tableta.

La tabla de la invención está constituida de preferencia con un núcleo de tableta y una capa de recubrimiento proporcionada sobre su superficie. La
5 formación del núcleo de tableta se puede efectuar mediante un método de formación de tabletas indirecto, o mediante un método de formación de tabletas directo. El primero comprende mezclar gránulos que contengan al ingrediente
10 activo obtenidos mediante el proceso de granulación húmeda o seca con un agente lubricante, un agente de desintegración, etcétera, y formar las tabletas con la mezcla resultante. El último comprende formar las tabletas con una
mezcla del ingrediente activo con un diluyente, un agente
15 lubricante, un agente de desintegración, etcétera, para hacer las tabletas.

Como los excipientes que se vayan a agregar al ingrediente activo, normalmente se emplea un relleno, un agente de desintegración, un agente aglutinante, un agente
20 lubricante, etcétera. La composición que forma el núcleo de tableta de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por utilizar carmelosa-calcio como el agente de desintegración. La cantidad de carmelosa-calcio es de aproximadamente el 1 al 10 por ciento en peso, de
25 preferencia del 3 al 8 por ciento en peso, basándose en el

peso de la composición. Es característico que el núcleo de tableta se incorpore con cierto medio alcalino específico como un estabilizante, cuya cantidad es de aproximadamente 0.1 al 60 por ciento en peso, de preferencia del 15 al 50 por ciento en peso, basándose en el peso de la composición.

El término "medio alcalino" (o "base"), como se utiliza en la presente, pretende significar una o más sustancias farmacéuticamente aceptables, las cuales puedan dar un pH de cuando menos 8, de preferencia de aproximadamente 9 a 10, a una solución o dispersión acuosa de la composición que forme el núcleo de tableta en esta invención. El pH se puede determinar tomando una dosificación unitaria de la composición que contenga 20 miligramos de fluvastatina, y dispersando o disolviendo esta composición en 10 a 100 mililitros de agua. Con el objeto de hacer que el medio alcalino ejerza una estabilidad más alta, la fluvastatina y el medio alcalino de la composición se mezclan de tal manera que hagan una buena asociación por contacto. Como un asunto de rutina, el medio alcalino debe ser inerte para la fluvastatina como el ingrediente activo.

La sustancia alcalina que se vaya a utilizar como el medio alcalino puede ser soluble en agua o difícilmente soluble o sustancialmente insoluble en agua. Los ejemplos de las sustancias alcalinas solubles en agua son carbonatos inorgánicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de

potasio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio), fosfatos dibásicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, fosfato dibásico de sodio, fosfato dibásico de potasio, fosfato dibásico de calcio), tri-fosfato de sodio, etcétera, y sus mezclas.

Los ejemplos de las sustancias alcalinas difícilmente solubles en agua o sustancialmente insolubles en agua son óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato ácido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato de aluminio, hidróxido de magnesio y aluminio, fosfato de calcio tribásico, etcétera, y sus mezclas.

Entre las sustancias alcalinas ejemplificadas anteriormente, se prefieren los carbonatos inorgánicos y los carbonatos ácidos inorgánicos, en especial carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, etcétera, y sus mezclas. Se prefiere en particular el que comprende una sustancia alcalina soluble en agua y una sustancia difícilmente soluble en agua o sustancialmente insoluble en agua, específicamente la combinación de un carbonato soluble en agua con un carbonato sustancialmente insoluble en agua, tal como la combinación de carbonato ácido de sodio y/o carbonato de sodio con carbonato de calcio.

El medio alcalino que debe estar contenido en la

composición del núcleo de tableta en una cantidad suficiente para proporcionar a la solución o dispersión acuosa de la composición dicho pH de cuando menos 8, de preferencia de cuando menos alrededor de 10. En general, el contenido del medio alcalino en la composición es de aproximadamente el 0.1 al 60 por ciento en peso, en especial del 15 al 50 por ciento en peso. Por ejemplo, un carbonato soluble en agua, tal como carbonato ácido de sodio o carbonato de sodio, puede estar contenido en una cantidad de aproximadamente el 0.1 al 35 por ciento en peso, de preferencia del 1 al 15 por ciento en peso. La proporción en peso del carbonato soluble en agua y el carbonato sustancialmente insoluble en agua es usualmente de aproximadamente 2:1 a 1:40; por ejemplo, la proporción en peso del carbonato ácido de sodio y el carbonato de calcio es de aproximadamente 2:1 a 1:2.

La composición para la formación de la tableta puede comprender fluvastatina como un ingrediente activo, carmelosa como un agente de desintegración, un medio alcalino como un estabilizante, y opcionalmente un aditivo convencional para mayor conveniencia del procesamiento.

Los ejemplos del diluyente son carbohidratos (por ejemplo, lactosa), almidón gelatinizado (por ejemplo, almidón 1500^R; Colorcon Corp.), almidón de malz, di-fosfato de calcio, celulosa, celulosa microcristalina, azúcar, cloruro de sodio, etcétera. Entre ellos, se prefiere lactosa, celulosa

microcristalina, almidón gelatinizado y sus mezclas, en particular celulosa microcristalina.

Con el objeto de asegurar las propiedades de desintegración y compresión de la tableta, es esencial el uso de carmelosa-calcio como un agente de desintegración en la presente invención. Cuando se desee, se puede incorporar adicionalmente celulosa cristalina (Avicel^R; FMC Corp.), almidón gelatinizado, etcétera, para el mismo propósito que se menciona anteriormente.

En general, se utiliza un agente aglutinante para impartir una propiedad de aglutinación apropiada a la composición para la formación de una tableta. Los ejemplos del agente aglutinante son almidones, dextrina, goma arábiga, alginato de sodio, gelatina, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, polivinil-pirrolidona, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, lactato de calcio, etcétera. En la presente invención, el uso de un agente aglutinante no es esencial, debido a que se puede obtener una propiedad de aglutinación deseable mediante la utilización de otros componentes.

Como el agente de flujo, se puede utilizar dióxido de silicio sintético, talco, etcétera, en una cantidad de aproximadamente 0.1 al 10 por ciento en peso, de preferencia del 0.5 al 6 por ciento en peso. Como el agente lubricante, se puede utilizar cualquiera opcionalmente seleccionado a

partir de los agentes lubricantes convencionales, tales como almidón, estearato de magnesio, estearato de calcio, sacarosa, sal, etcétera, y el uso de estearato de magnesio es el más adecuado en la presente invención. La cantidad del agente lubricante es normalmente de aproximadamente el 1.0 al 3 por ciento en peso, de preferencia del 0.5 al 1.5 por ciento en peso.

Mediante la utilización de una composición que comprenda fluvastatina y aditivos, se proporcionan núcleos de tabletas de dosificaciones unitarias estándares para administración oral, tales como de 5 miligramos, 10 miligramos, 20 miligramos, 30 miligramos, etcétera.

Al núcleo de tableta de preferencia se le aplica cualquier recubrimiento apropiado. Por ejemplo, se puede aplicar un recubrimiento entérico para impedir que la fluvastatina se descomponga con el jugo gástrico en su camino hasta el sitio de absorción del intestino delgado. Los ejemplos del material que se puede utilizar para el recubrimiento entérico son ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato poli-acetato de vinilo, ftalato de metilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo (Eudragit[®]; Rohm Pharma). El recubrimiento entérico se puede aplicar hasta un grado tal que dé como resultado un incremento de peso de aproximadamente el 5 al 12 por ciento en peso, de

preferencia del 8 al 10 por ciento en peso, con base en el peso del núcleo de tableta.

Para proteger a la tableta de la presente invención de la decoloración debida a la humedad y a la luz, y también para ocultar el sabor amargo del ingrediente activo, es deseable aplicar un recubrimiento sobre la superficie de la tableta. Para este propósito, una composición para recubrimiento entérico puede comprender adicionalmente un agente nebulizante o un agente colorante. De una manera alternativa, la tableta, después de la aplicación del recubrimiento entérico a la misma, se puede someter además a un recubrimiento para hacer una película no transparente ordinaria sobre la superficie.

Una composición de recubrimiento de película aplicable a la tableta de esta invención puede comprender un agente formador de película seleccionado a partir de polietilenglicol, polivinil-pirrolidona, polo-alcohol vinílico, hidroxipropil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, etcétera. De éstos, se prefiere la hidroxipropilmetil-celulosa (Opadry[®]; Colorcon Corp). Como el agente de formación de película hidrofílica que se puede aplicar utilizando un vehículo de solvente orgánico, se ejemplifican etil-celulosa, acetato de celulosa, copolímero de poli-alcohol vinílico/anhidrido maleico, etcétera. La composición de recubrimiento de película se puede aplicar en

una cantidad tal que produzca un incremento de peso de aproximadamente el 1 al 10 por ciento en peso, de preferencia del 2 al 6 por ciento en peso, con base en el peso del núcleo de tableta.

5 Los ejemplos de otros componentes que se pueden utilizar para una composición de recubrimiento entérico o de película incluyen plastificantes, tales como polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 6,000), citrato de trietilo, ftalato de dietilo, propilenglicol y glicerol, ftalato de butilo,
10 agentes nebulizantes tales como dióxido de titanio, agentes colorantes tales como óxido de hierro y hojuelas de aluminio, etcétera. Estos componentes se pueden utilizar dentro de los intervalos ordinarios.

El recubrimiento entérico o de película se puede
15 llevar a cabo mediante un procedimiento convencional por sí mismo, en una bandeja de recubrimiento apropiada o en un aparato de fluidización, utilizando agua y/o solventes orgánicos, tales como alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil-
20 etil-cetona), hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloruro de metileno, dicloroetano), etcétera.

La composición para la formación del núcleo de tableta puede comprender normalmente los siguientes materiales (el porcentaje en peso se basa en el peso de la
25 composición): fluvastatina como el ingrediente activo, de

aproximadamente el 0.1 al 60 por ciento en peso (de preferencia del 0.5 al 40 por ciento en peso; carmelosa como el agente de desintegración, de aproximadamente el 1 al 10 por ciento en peso (de preferencia del 3 al 8 por ciento en peso); un carbonato (por ejemplo, carbonato ácido de sodio + carbonato de calcio precipitado) como el estabilizante, de aproximadamente el 0.1 al 60 por ciento en peso (de preferencia del 10 al 40 por ciento en peso); celulosa microcristalina como el diluyente, de aproximadamente el 1 al 65 por ciento en peso (de preferencia del 50 al 60 por ciento en peso); talco como el agente de flujo, de aproximadamente el 0.1 al 10 por ciento en peso (de preferencia del 0.5 al 6 por ciento en peso); estearato de magnesio como el agente lubricante, de aproximadamente el 0.1 al 3 por ciento en peso (de preferencia del 0.5 al 1.5 por ciento en peso).

Para la preparación de la composición que se vaya a utilizar para la producción de la tableta, primero se mezclan entre sí fluvastatina y el medio alcalino mediante un proceso en seco o un proceso en húmedo (utilizando una pequeña cantidad de agua o cualquier medio líquido). La mezcla resultante se mezcla además con otros aditivos para hacer una mezcla uniforme. Esta mezcla uniforme se somete a formación de tabletas mediante un proceso directo o indirecto. En el transcurso del procesamiento anterior, se puede efectuar secado si se desea.

Una modalidad específica es mezclar el ingrediente activo, el medio alcalino, y opcionalmente cualesquiera otros aditivos con una pequeña cantidad de agua para hacer gránulos, seguido por secado. Los gránulos secos se mezclan con otros aditivos que se mantienen por separado o restantes, en particular un diluyente para hacer que una mezcla sea adecuada para la formación de tabletas.

En otro ejemplo del proceso que utiliza un solvente que ayuda a secar sobre un lecho fluidizante, el ingrediente activo y el medio alcalino se mezclan en un estado húmedo de acuerdo con un procedimiento convencional por sí mismo, y se someten a granulación húmeda con cierta cantidad de diluyente. Los gránulos así preparados se secan, se mezclan con el diluyente restante y cualquier otro componente, tal como un agente lubricante, y se someten a la formación de tabletas.

El secado se lleva a cabo de una manera conveniente mediante secado en charola o secado en lecho fluidizante, de preferencia el último. Típicamente, el secado se efectúa a una temperatura de entrada de aproximadamente 50°C, y con una humedad relativa no mayor al 50 por ciento.

En la preparación de la composición, se prefiere someter al ingrediente activo y a los aditivos, excepto al agente lubricante, a tamización con un filtro de una malla 30 a 40 antes de la granulación húmeda. De una manera

específica, el ingrediente activo se tamiza primero y se mezcla con un diluyente ya tamizado. Los gránulos secos se tamizan a través de un filtro de una malla 18 a 20, y se mezclan con los aditivos que se mantienen por separado.

5 La composición que se va a formar en tabletas normalmente se somete a tamización a través de un filtro más fino, por ejemplo de malla 24, combinado con un agente lubricante, y se comprime. El paso de tamización anterior generalmente requiere de un paso de secado adicional,
10 mediante el cual se secan los gránulos húmedos obtenidos mediante la granulación hasta una L.O.D. del 6 al 8 por ciento. Los gránulos resultantes se tamizan a través de un filtro de malla 12 a 14, y se secan nuevamente hasta una L.O.D. del 2 al 3 por ciento.

15 Un proceso separado para esta técnica de granulación húmeda comprende secar por congelación el ingrediente activo y el medio alcalino juntos a partir de esta solución acuosa.

 Como se informó anteriormente, la composición de
20 recubrimiento entérico y/o de recubrimiento de película se puede aplicar a la forma de dosificación como se mencionó en lo anterior, para cualquier efecto particular.

 El recubrimiento entérico o de película del núcleo de tableta que comprende celulosa microcristalina con una
25 composición de recubrimiento de película basada en agua, se

lleva a cabo deseablemente a una temperatura del lecho de 30°C a 50°C, una temperatura de entrada 50°C a 80°C, y con una humedad relativa (RH) no mayor al 50 por ciento. Con el objeto de obtener una estabilidad óptima de la tableta como el producto final, es importante que la forma de dosificación, después de la aplicación del recubrimiento entérico y/o de película, se seque hasta tener un contenido de agua no mayor al 4 por ciento, de preferencia no mayor al 3 por ciento.

10 La forma de dosificación de la tableta ya preparada se debe proteger de la oxidación inducida por calor o luz y el teñido con humedad durante el almacenamiento.

La tableta preparada mediante la utilización de la composición de la invención tiene una maravillosa estabilidad al almacenamiento.

15 La tableta de recubrimiento de película de acuerdo con la invención, tiene un tiempo de desintegración de Intermediario 10 a 30 minutos. La tableta de recubrimiento entérico tiene en general un tiempo de desintegración de aproximadamente 60 minutos a 6 horas.

20 Las modalidades prácticas de la presente invención se muestran de una manera ilustrativa mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no deben entenderse para limitar el alcance técnico de la invención.

27
28

Ejemplo

Ejemplo 1

(1) Preparación de núcleo de tableta que comprende fluvastatina.

5 a) Para la preparación de aproximadamente 600,000 tabletas que contienen fluvastatina (conteniendo cada tableta 30 miligramos de fluvastatina), se pesan la fluvastatina-sodio, carbonato de calcio precipitado, carbonato ácido de sodio, celulosa cristalina (Avicel PH101), y
10 carmelosa-calcio (ECG-505), como se muestra en la Tabla 1 ó en la Tabla 1-bis, y se mezclan entre sí. La mezcla resultante se pulveriza hasta obtener una mezcla en polvo.

Tabla 1

Componentes	Peso por	Cantidad
	Tableta (mg)	Pesada (kg)
15 Fluvastatina-sodio	31.59	18.594
Carbonato de calcio precipitado	42.00	25.200
Carbonato ácido de sodio	19.800	19.800
Celulosa cristalina	38.540	38.540
20 Carmelosa-calcio	5.400	5.400

Tabla 1-bis

Componentes	Peso por Tableta (mg)
Fluvastatina-sodio	31.59
25 Carbonato de calcio precipitado	42.00

Carbonato ácido de sodio 33.00

Celulosa cristalina 60.90

Carmelosa-calcio 9.00

b) La mezcla en polvo obtenida anteriormente, se
5 mezcla mediante la utilización de un granulador vertical con
agitación durante 1 minuto, se agrega agua purificada (16
kilogramos) a la misma en aproximadamente 3 minutos, y se
efectúa la agitación para el amasado durante 1 minuto
adicional. El material amasado se tritura con un molino de
10 potencia, y el material triturado se transfiere con succión
hacia una secadora de lecho fluidizante, seguido por secado
hasta que el valor de actividad de agua llegue a ser menor
que 0.2 (secado a una temperatura de alimentación de aire de
60°C durante aproximadamente 5 minutos, y a una
15 temperatura de alimentación de aire de 55°C durante
aproximadamente 30 minutos). Los gránulos secos se tamizan
con una máquina tamizadora por vibración (malla 30), y el
material restante en el tamiz se tritura con un molino de
potencia (malla 30), seguido por tamización nuevamente con
20 una máquina tamizadora por vibración (malla 30). El material
restante se tritura adicionalmente con un molino de potencia
(malla 30), y el material triturado se tamiza (malla 30) para
obtener un producto granulado.

c) El producto granulado obtenido en b), talco, y
25 estearato de magnesio, se pesan como se muestra en la

Tabla 2 (correspondiente a 580,000 tabletas). Luego se agregan talco y estearato de magnesio pasados a través de un tamiz de malla 42, hacia 5 kilogramos del producto granulado, y se mezclan previamente en una bolsa de polietileno. La mezcla resultante y el resto del producto granulado se cargan en una mezcladora cónica doble (570 litros), y se mezclan a 21 revoluciones por minuto durante 3 minutos para dar los gránulos, los cuales se forman en tabletas mediante la utilización de una máquina formadora de tabletas giratoria, para obtener núcleos de tabletas que contienen fluvastatina-sodio, y que tienen las propiedades características mostradas en la Tabla 3.

<u>Tabla 2</u>		
Componentes	Peso por Tableta (mg)	Cantidad Pesada
Gránulos para la formación de tabletas.	176.49	102.36 kg
Talco	2.55	1479.0 g
Estearato de magnesio	0.96	556.8 g

<u>Tabla 3</u>		
Propiedades características de la tableta.		
Diámetro	7.5 mm	
Radio de curvatura	15 mm	

Peso por tableta 180 mg
Dureza 35 N ó más.
Velocidad de desintegración dentro de 10 minutos.

(2) Recubrimiento con película del núcleo de tableta.

5 a) Se pesan hidroxipropilmetilcelulosa 2910, polietilenglicol (Macrogol 6000), óxido de titanio, talco, y óxido férrico amarillo, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

10	Componentes	Peso por Tableta (mg)	Cantidad Pesada (g)
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	7.2	5760
	Macrogol 6000	0.8	640
	Óxido de titanio	1.4	1120
15	Talco	1.2	960
	Óxido férrico amarillo	0.2	160

b) Se agregan hidroxipropilmetilcelulosa 2910 y Macrogol 6000 al agua purificada (60.8 kilogramos), y se agitan para disolverse. A la solución resultante se agrega se
20 le agrega talco, y se agita para hacer una suspensión (suspensión base), la cual se acomoda en un recipiente. Se dispersan óxido de titanio y óxido férrico amarillo en agua purificada (4.8 kilogramos), y la suspensión resultante (suspensión de agente a prueba de sol) se filtra a través de
25 un tamiz de malla 200, y se agrega a la suspensión base para

dar una mezcla. El recipiente y el tamiz se lavan con agua purificada (6.4 kilogramos), y la solución de lavado se agrega a la mezcla, seguido por agitación para dar un líquido formador de película para el recubrimiento inferior.

5 c) Se pesan hidroxipropilmetilcelulosa 2910, polietilenglicol (Macrogol 6000), óxido de titanio, talco, y óxido férrico amarillo como se muestra en la Tabla 5. Se agregan hidroxipropilmetilcelulosa 2910 y Macrogol 6000 al agua purificada (20.0 kilogramos), seguido por agitación para

10 disolver y obtener un líquido de recubrimiento superior.

Tabla 5

Componentes		Peso por	Cantidad
		Tableta (mg)	Pesada (g)
15	Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	1.0	800
	Macrogol 6000	0.2	160

 d) En un aparato de recubrimiento (Hicoater HC-130), se cargan los núcleos de tabletas obtenidos en (1)-c), y se calientan previamente con impulso intermitente para

20 alcanzar una temperatura de escape de 50°C. El líquido formador de película para el recubrimiento inferior obtenido anteriormente en b), se rocía sobre los núcleos de tabletas (cantidad de recubrimiento: 10.8 miligramos por tableta) bajo las condiciones estipuladas más adelante. Después de

25 terminar el recubrimiento, la tableta con el recubrimiento

inferior se seca en una bandeja de recubrimiento durante 15 horas. Después de que se termina el secado, se aplica líquido de recubrimiento superior sobre el mismo bajo las mismas condiciones estipuladas más adelante, pero con la temperatura de alimentación de aire al secarse de 45°C, una velocidad de rocío de 75 mililitros/minuto (dos veces), y una cantidad de recubrimiento de 1.2 miligramos por tableta. Después de que se termina el recubrimiento, se efectúa el secado en una bandeja de recubrimiento durante 15 horas, para obtener las tabletas objetivas que contienen 30 miligramos de fluvastatina por tableta.

Condiciones de recubrimiento:

- Presión del aire de rociado: 5 kg/cm²
- Velocidad de rociado: 75 mililitros/minuto (dos veces)
- Temperatura de alimentación 70°C (para el rociado); 45°C (para el secado).
- Temperatura de escape: 45°C

Ejemplo 2

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se preparan tabletas que contienen 10 ó 20 miligramos de fluvastatina, de acuerdo con la prescripción mostrada en la Tabla 6.

<u>Tabla 6</u>			
Componentes		Tableta (20 mg)	Tableta (10 mg)
		(mg)	(mg)
Tableta			
5	Fluvastatina-sodio	21.06	10.53
Núcleo			
	Carbonato de calcio precipitado	22.00	11.00
	Carbonato de ácido de sodio	28.00	14.00
	Celulosa cristalina	40.60	20.30
10	Carmelosa-calcio	6.00	3.00
	Talco	1.70	0.85
	Estearato de magnesio	0.64	0.32
Recubrimiento			
	Hidroxi-propil-metil-celulosa 2910	6.15	4.10
15	Película		
	Macrogol 6000	0.75	0.50
	Óxido de titanio	1.05	0.70
	Talco	0.90	0.60
	Óxido férrico amarillo	0.15	0.10
20	Total	129.00	66.00

Experimento 1

Prueba sobre la equivalencia biológica entre las tabletas y las cápsulas en seres humanos.

25 **Una tableta de la presente invención (Ejemplo 1;**

que contiene 30 miligramos de fluvastatina), o una cápsula de "Lochol^R" (producto comercial comercializado por Novartis Pharma; que contiene 30 miligramos de fluvastatina), se administró oralmente una vez a cada uno de 24 voluntarios de
5 hombres adultos sanos con hambre de acuerdo con el método cruzado, con suspensión de medicamento durante una semana. Entonces se hizo la comparación del comportamiento de la fluvastatina en plasma.

El intervalo de confianza del 90 por ciento de la
10 diferencia en el promedio de AUCo-sh (valor de conversión logarítmica) fue entre $\log(0.88821)$ y $\log(1.18200)$, que está dentro del intervalo estándar ($\log(0.8) \sim \log(1.25)$). La Cmax varió mucho, y de acuerdo con el método de intervalo de confianza del 90 por ciento, estuvo fuera de este intervalo
15 estándar. La diferencia en el promedio de Cmax fue de $\log(1.09089)$, que está dentro del intervalo estándar ($\log(0.90) \sim \log(1.11)$). Esta gran variación de Cmax probablemente se debe a la recepción del efecto del paso inicial fuerte por la fluvastatina, y se puede atribuir, no a la
20 naturaleza de la preparación, sino a la naturaleza de la fluvastatina misma. A partir de los resultados de prueba anteriores, y de los resultados de la prueba de disolución previamente obtenida, se decidió que la tableta y la cápsula eran biológicamente equivalentes.

Experimento 2

Examen sobre la equivalencia biológica entre tabletas y cápsulas en disolución.

De acuerdo con "Guideline for examination of
5 biological equivalency of generic product", adjunto a la
Notificación Número 487 expedida por el Deliverative Council
of Medicine, el 22 de diciembre de 1997, se llevó a cabo un
examen bajo las siguientes condiciones, a 50 revoluciones
por minuto (en el caso de ii), adicionalmente a 100 partes por
10 millón): i) pH de 1.2 (primer líquido en la prueba de
desintegración); ii) pH de 5.5 (regulador McIlvaine diluido);
iii) pH de 6.8 (segundo líquido en la prueba de
desintegración), y iv) utilizando agua.

(1) pH de 1.2

15 En el caso de una solución de prueba a un pH de
1.2, la fluvastatina tuvo una baja estabilidad y fue pobre en
la estabilidad. Por consiguiente, las velocidades de
disolución de la preparación de prueba (conteniendo la
tableta de la invención 30 miligramos de fluvastatina) y la
20 preparación estándar (la cápsula de "Lochol" que contiene 30
miligramos de fluvastatina), permanecieron en
aproximadamente el 30 por ciento, y no se observó ninguna
diferencia sustancial en la curva de disolución promedio.
Tampoco se observó influencia alguna por el sondeador. De
25 acuerdo con la norma de juicio del Lineamiento, las

velocidades de disolución promedio de la preparación de prueba a los 5 minutos y a los 120 minutos, estuvieron dentro de aquéllas de la preparación estándar ± 8 por ciento, y ambas preparaciones se juzgaron como equivalentes (ver la
5 Figura 1).

(2) pH de 5.5 (50 revoluciones por minuto).

i) Se hizo una comparación entre la preparación estándar utilizando un sondaador y la preparación de prueba sin utilizar un sondaador a los 5 minutos y a los 60 minutos,
10 que correspondían respectivamente a las velocidades de disolución promedio de la preparación estándar, que son del 40 por ciento y del 85 por ciento. Se determinó que estas preparaciones no son equivalentes, debido a que la velocidad de disolución promedio de la solución de prueba a los 60
15 minutos estuvo fuera del intervalo de la velocidad de disolución promedio de la solución estándar ± 15 por ciento.

ii) Se hizo una comparación entre la solución estándar removiendo el sondaador en el transcurso del examen, y la preparación de prueba sin utilizar un sondaador.
20 Se determinó que estas preparaciones eran equivalentes, debido a que se observó una disolución no menor al 85 por ciento dentro de 15 minutos en cada una de ellas.

iii) Se hizo una comparación en la solución estándar utilizando un sondaador, y la solución de prueba utilizando un sondaador. Se determinó que estas
25

preparaciones son equivalentes, debido a que las velocidades de disolución promedio de la solución de prueba a los 5 minutos y a los 60 minutos, que corresponden respectivamente a aquéllas de la preparación estándar que es el 40 por ciento y el 85 por ciento, estuvieron cada una dentro de un intervalo de la velocidad de disolución promedio de la preparación estándar ± 15 por ciento.

A partir de los resultados anteriores, se puede considerar que los comportamientos de disolución de la preparación estándar y la preparación de prueba son equivalentes, debido a que es apropiado llevar a cabo la comparación bajo las mismas condiciones, incluyendo el uso o el no uso de un sondaador (ver la Figura 2).

(3) pH de 6.8, agua (50 revoluciones por minuto), pH de 5.5 (100 revoluciones por minuto).

Se determinó que la preparación estándar y la preparación de prueba son equivalentes, debido a que se observó una disolución no menor al 85 por ciento dentro de 15 minutos para ambas (ver las Figuras 3 a 5).

20

Experimento 3

(Método)

De la misma manera que en los Ejemplo 1 (1) y (2), se prepararon núcleos de tabletas (pesando cada núcleo 180 miligramos) utilizando fluvastatina-sodio (30 miligramos como

25

fluvastatina) y carmelosa-calcio (ECG505) o croscarmelosa-sodio (AcDiSol; FMC BioPolymer Corp.), como se muestra en la Tabla 7. Cada núcleo de tableta se sometió a la prueba de disolución de acuerdo con el método de paletas (velocidad de rotación, 50 revoluciones por minuto), utilizando agua (37°C).

Los núcleos de prueba (A), (B), (C), y (D) se sometieron a tratamiento con humedad en un desecador (temperatura ambiente, humedad relativa del 100 por ciento, 1.5 horas). Luego se efectuó la prueba de disolución con estos núcleos de prueba bajo las mismas condiciones que anteriormente.

Tabla 7				
Agente de desintegración	Núcleo de tableta de la invención			Núcleo de tableta para el control
	(A)	(B)	(C)	(D)
ECG505	5.4 mg (3%)	9.0 mg (5%)	--	--
(% en peso)*				
AcDiSol	--	--	5.4 mg (3%)	9.0 mg (5%)
(% en peso)				
Nota: *) cantidad por núcleo de tableta.				
(Resultados)				

Como se entiende a partir de la curva de disolución de la Figura 6, los núcleos de tabletas (A) y (B) (antes del tratamiento con humedad) de la invención, dieron buenas velocidades de disolución (velocidades de disolución no menores al 85 por ciento en 15 minutos desde el inicio del examen). Como se entiende a partir de la curva de disolución de la Figura 7, el núcleo de tableta de control (C) (antes del tratamiento con humedad) mostró un comportamiento de disolución como el del núcleo de tableta de la invención, pero el núcleo de tableta de control (D) tomó no menos de 30 minutos hasta que la velocidad de disolución alcanzó el 85 por ciento o más.

También, los núcleos de tabletas (A) y (B) de la invención mostraron buenas velocidades de disolución (velocidades de disolución no menores al 85 por ciento en 15 minutos desde el inicio del examen), como se ve en la Figura 6. Por el contrario, los núcleos de tabletas de control (C) y (D) mostraron una demora significativa de disolución después del tratamiento con humedad, en comparación con la disolución antes del tratamiento con humedad, como se ve en la Figura 7.

Efecto Técnico

Como se entiende a partir de lo anterior, la presente invención puede proporcionar tabletas que contienen fluvastatina, que tienen una buena disponibilidad

biológica, equivalente a aquélla de las cápsulas que contienen fluvastatina que se encuentran comercialmente. En general, se pueden fabricar preparaciones de tabletas de una manera más eficiente y económica en comparación con las preparaciones de cápsula. En adición, las preparaciones de tableta son más populares para los pacientes que las preparaciones de cápsula. De conformidad con lo anterior, la presente invención hace posible administrar fluvastatina oralmente a seres humanos de una manera más económica y conveniente.

BREVE EXPLICACIÓN DE LOS DIBUJOS:

La Figura 1 muestra las curvas de disolución promedio del "Lochol" (cápsula que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación estándar), y de la tableta de la invención (tableta que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación de prueba) (método de paletas; 50 revoluciones por minuto; solución de prueba: pH de 1.2, 900 mililitros; n=12).

La Figura 2 muestra las curvas de disolución promedio del "Lochol" cápsula que contiene 30 miligramos de fluvastatina (preparación estándar), y de la tableta de la invención (tableta que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación de prueba) (método de paletas; 50 revoluciones por minuto; solución de prueba: pH de 5.5, 900

mililitros; n=12).

La Figura 3 muestra las curvas de disolución promedio del "Lochol" (cápsula que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación estándar), y de la tableta de la invención (tableta que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación de prueba) (método de paletas; 50 revoluciones por minuto; solución de prueba: pH de 6.8, 900 mililitros; n=12).

La Figura 4 muestra las curvas de disolución promedio del "Lochol" (cápsula que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación estándar), y de la tableta de la invención (tableta que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación de prueba) (método de paletas; 50 revoluciones por minuto; solución de prueba: agua, 900 mililitros; n=12).

La Figura 5 muestra las curvas de disolución promedio del "Lochol" (cápsula que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación estándar), y de la tableta de la invención (tableta que contiene 30 miligramos de fluvastatina) (preparación de prueba) (método de paletas; 100 revoluciones por minuto; solución de prueba: pH de 5.5, 900 mililitros; n=12).

La Figura 6 es una gráfica que muestra los resultados de la prueba de disolución de los núcleos de tabletas de la invención, preparados como en el Ejemplo 1

(1) y (2) (antes y después del tratamiento con humedad).

La Figura 7 es una gráfica que muestra los resultados de la prueba de disolución de los núcleos de tabletas para el control preparado como en el Ejemplo 1 (1) y
s (2) (antes y después del tratamiento con humedad).

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que contiene fluvastatina, la cual se caracteriza porque comprende carmelosa-calcio como un agente de desintegración.

2. La tableta de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende un medio alcalino farmacéuticamente aceptable, el cual es capaz de proporcionar un pH de cuando menos 8 a una solución o dispersión acuosa de esta tableta.

3. La tableta de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el medio alcalino es un carbonato.

4. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende celulosa cristalina como un diluyente.

5. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la cual tiene un recubrimiento aplicado sobre la misma.

6. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Fluvastatina-sodio	aproximadamente 31.59 (mg)
Carbonato de calcio	aproximadamente 42.00 (mg)
precipitado.	
Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 19.800 (mg)
Celulosa cristalina	aproximadamente 36.540 (mg)
Carmelosa-calcio	aproximadamente 5.400 (mg)

46
45

7. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende:

	Fluvastatina-sodio	aproximadamente 31.59 (mg)
	Carbonato de calcio	aproximadamente 42.00 (mg)
5	precipitado.	
	Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 19.800 (mg)
	Celulosa cristalina	aproximadamente 36.540 (mg)
	Carmelosa-calcio	aproximadamente 5.400 (mg)
	Talco	aproximadamente 2.55 (mg)
10	Estearato de magnesio	aproximadamente 0.96 (mg)

8. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

	Fluvastatina-sodio	aproximadamente 21.06 (mg)
	Carbonato de calcio	aproximadamente 22.00 (mg)
15	precipitado.	
	Carbonato ácido de sodio	aproximadamente 28.00 (mg)
	Celulosa cristalina	aproximadamente 40.60 (mg)
	Carmelosa-calcio	aproximadamente 6.00 (mg)
	Talco	aproximadamente 1.70 (mg)
20	Estearato de magnesio	aproximadamente 0.64 (mg)
	Hidroxi-propil-metil-celulosa 2910.	aproximadamente 6.15 (mg)
	Macrogol 6000	aproximadamente 0.75 (mg)
	Óxido de titanio	aproximadamente 1.05 (mg)
25	Talco	aproximadamente 0.90 (mg)

Óxido férrico amarillo aproximadamente 0.15 (mg)

9. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, la cual comprende:

Tableta

5 Fluvastatina-sodio aproximadamente 10.53 (mg)

Núcleo

Carbonato de calcio aproximadamente 11.00 (mg)
precipitado.

Carbonato ácido de sodio aproximadamente 14.00 (mg)

10 Celulosa cristalina aproximadamente 20.30 (mg)

Carmelosa-calcio aproximadamente 3.00 (mg)

Talco aproximadamente 0.85 (mg)

Estearato de magnesio aproximadamente 0.32 (mg)

Recubrimiento

15 Hidroxi-propil-metil- aproximadamente 4.10 (mg)
celulosa 2910.

Película

Macrogol 6000 aproximadamente 0.50 (mg)

Óxido de titanio aproximadamente 0.70 (mg)

20 Talco aproximadamente 0.60 (mg)

Óxido férrico amarillo aproximadamente 0.10 (mg)

10. La tableta de fluvastatina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque tiene un tiempo de desintegración de aproximadamente 10 a 30 minutos.

FIG. 1

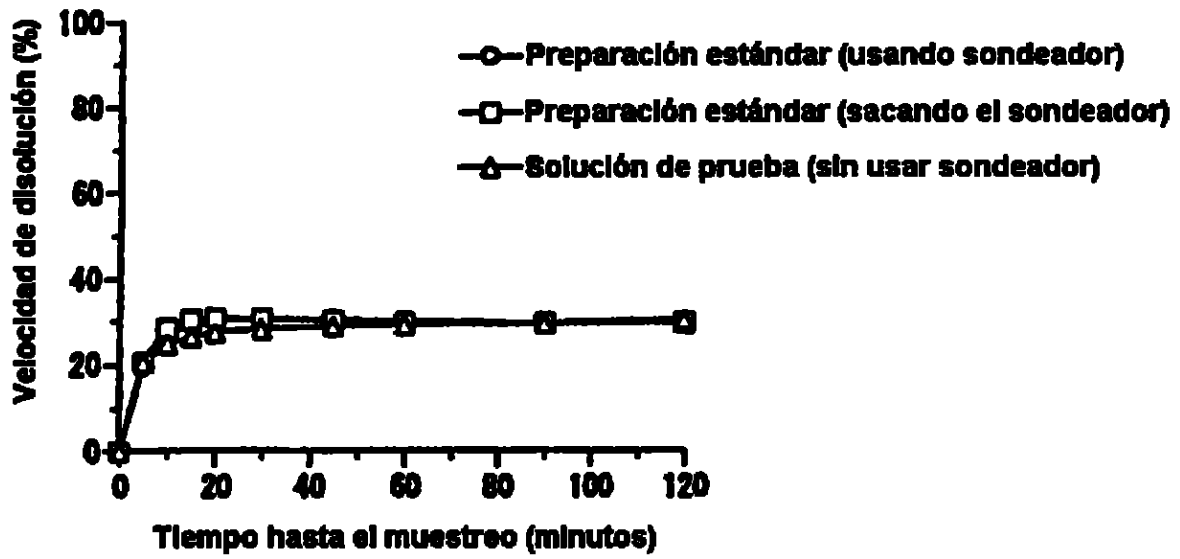


FIG. 2

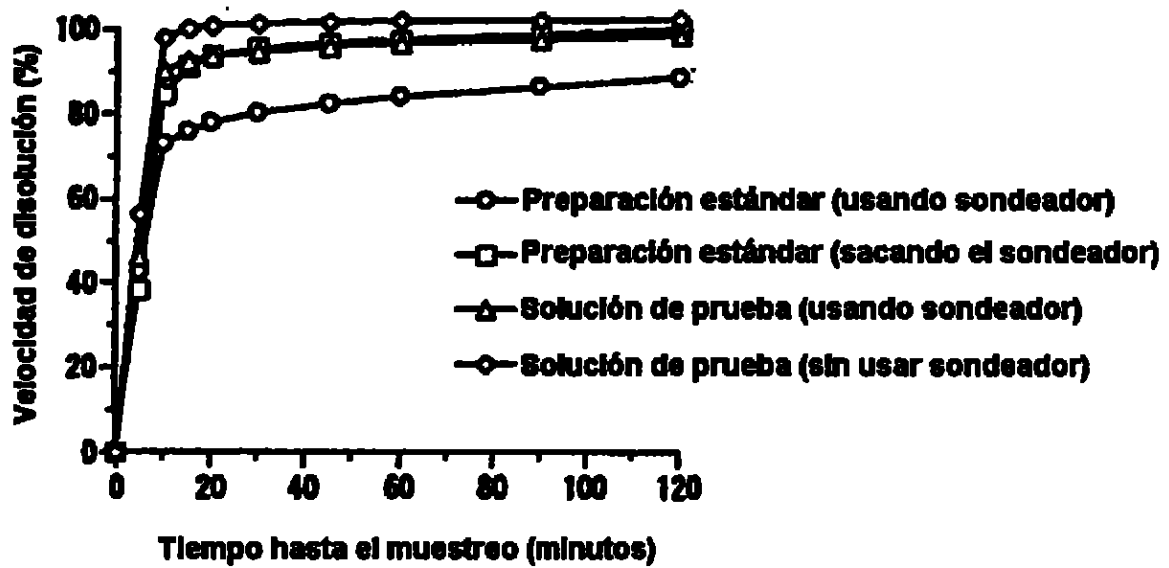


FIG. 3

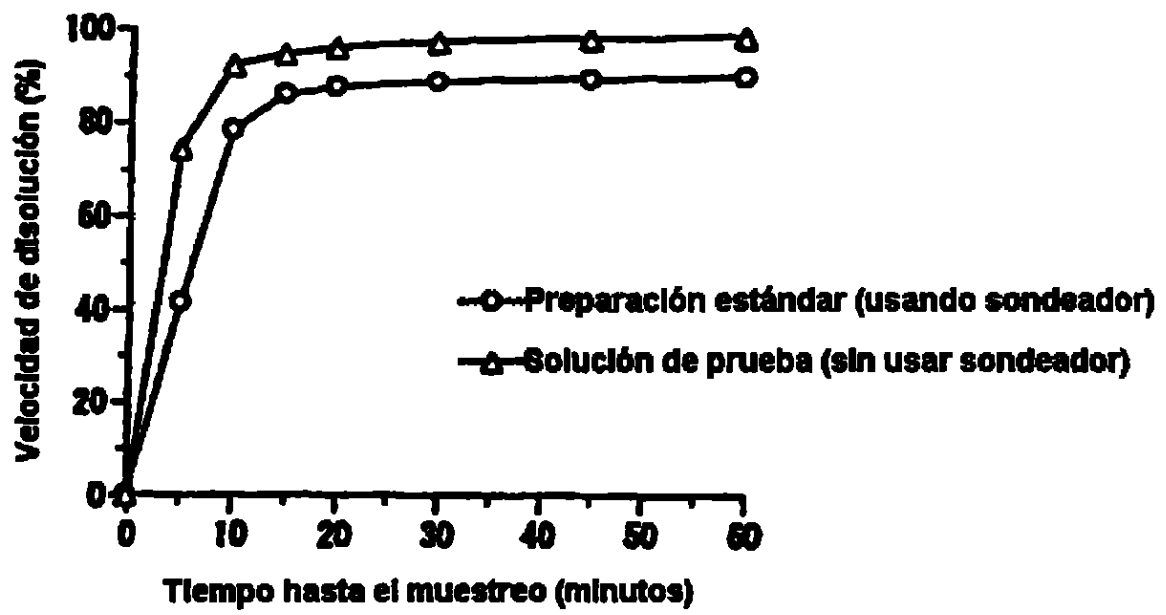


FIG. 4

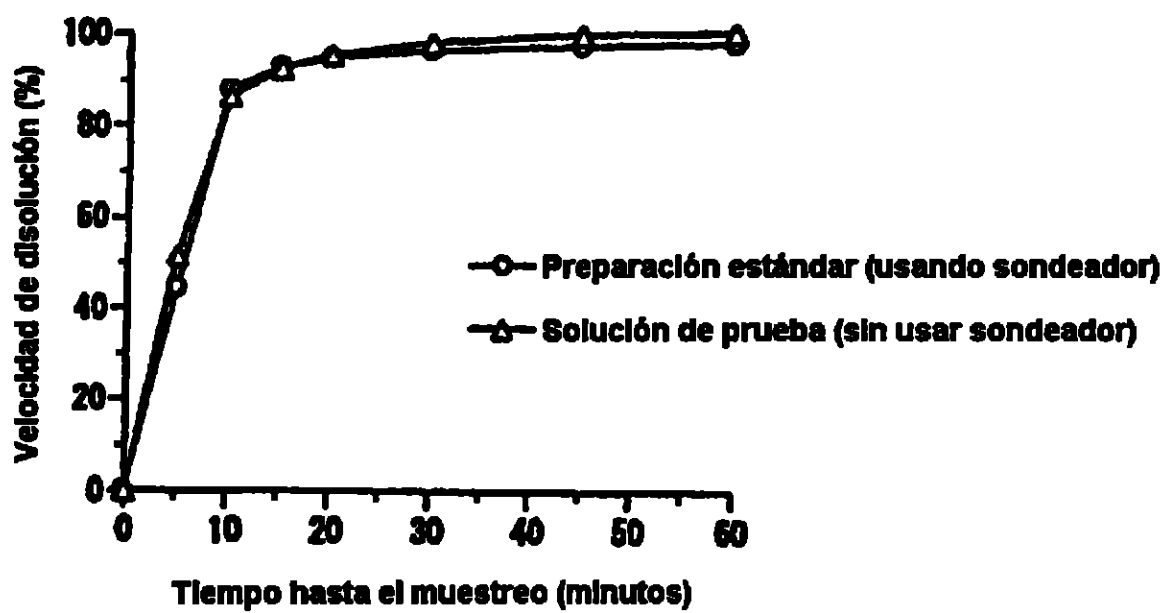


FIG. 5

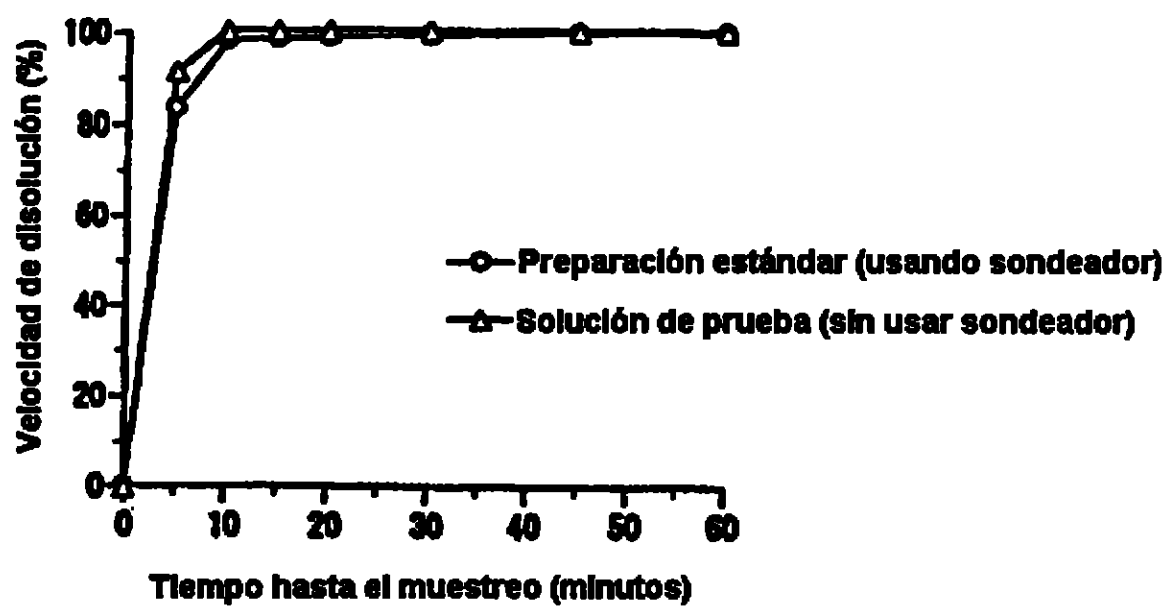


FIG. 6

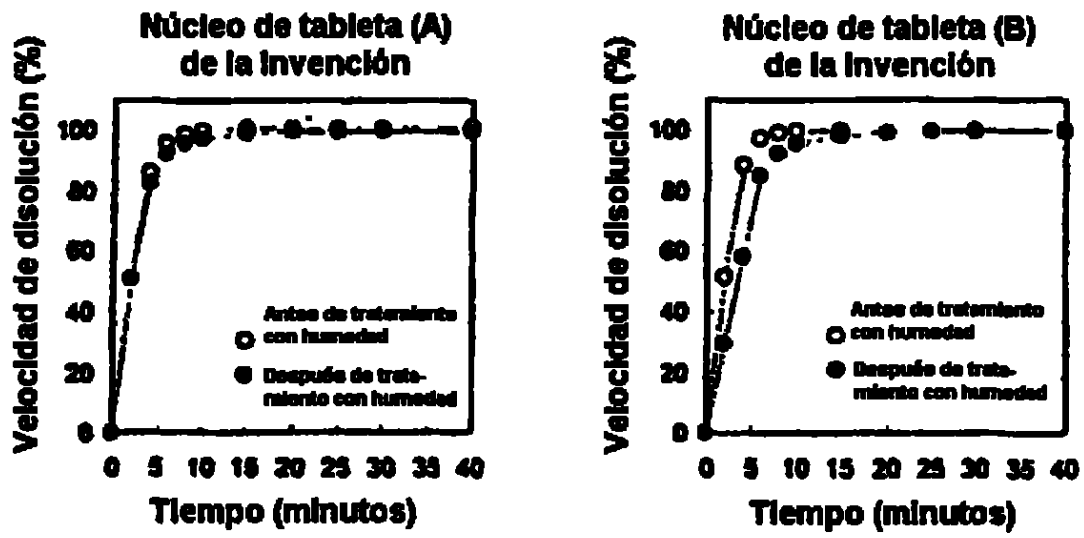
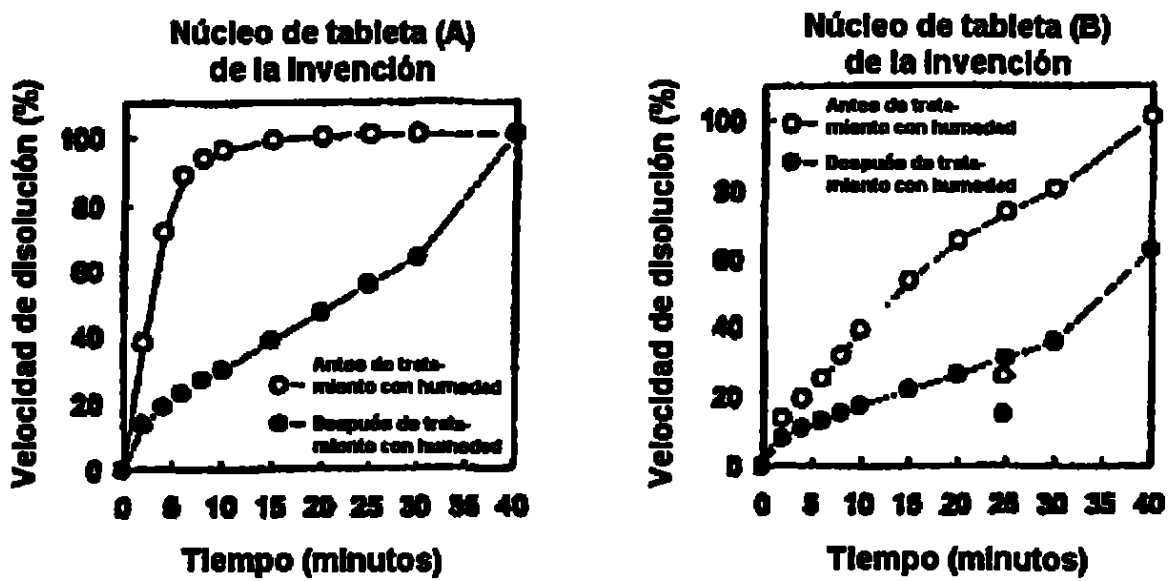


FIG. 7



52
51

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000276 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/20**
31/405

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/006865

(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.

(22) International Filing Date: 24 June 2004 (24.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2003-181349 25 June 2003 (25.06.2003) JP

(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).

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

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): UEHARA, Tomoyuki [JP/JP]; 1-9-20-508, Shiroyamacho, Toyonaka-shi, Osaka (JP). TAGUCHI, Kenji [JP/JP]; 1-2-10-1214, Wakamatsudai, Sakai-shi, Osaka (JP). KITAOKA, Kenichi [JP/JP]; 5-20-18-206, Tondacho, Takatsuki-shi, Osaka (JP).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: TABLET COMPRISING FLUVASTATIN AND CARMELLOSE CALCIUM

(57) Abstract: The present invention relates to a fluvastatin-containing tablet, particularly a fluvastatin-containing tablet which has excellent disintegrating property and good bioavailability. The fluvastatin-containing tablet is characterized in comprising carmellose calcium as a disintegrating agent.

WO 2005/000276 A1

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-33240A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/006865	International filing date (day/month/year) 24/06/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/06/2003
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

TABLET COMPRISING FLUVASTATIN AND CARMELLOSE CALCIUM

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/006865

57
53

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to a fluvastatin-containing tablet, particularly a fluvastatin-containing tablet which has excellent disintegrating property and good bioavailability. The fluvastatin-containing tablet is characterized in comprising carmellose calcium as a disintegrating agent.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/00686555
54A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K31/405

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

G. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1998, IRIYAMA, KIMISHIGE ET AL: "Discoloration prevention of pharmaceutical preparations, e.g. of fluvastatin sodium, and the stabilized preparations" XP002298726 retrieved from STN Database accession no. 1998:555709 abstract & JP 10 226644 A2 (NOVARTIS A. G., SWITZ.) 25 August 1998 (1998-08-25)	1-10
A	EP 0 547 000 A (SANDOZ LTD) 16 June 1993 (1993-06-16) cited in the application page 9 - page 10; example 4	1-10



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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

30 September 2004

Date of mailing of the international search report

19/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006865

56
55

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 10226644	A2	25-08-1998	JP 10226644 A	25-08-1998
EP 0547000	A	16-06-1993	AT 401872 B	27-12-1996
			AT 190595 A	15-05-1996
			AT 401870 B	27-12-1996
			AT 244992 A	15-05-1996
			AU 661075 B2	13-07-1995
			AU 3006992 A	17-06-1993
			CA 2085037 A1	13-06-1993
			CH 684309 A5	31-08-1994
			CZ 9203633 A3	15-09-1993
			CY 1994 A	05-09-1997
			DE 4240430 A1	17-06-1993
			DK 547000 T3	26-06-2000
			EP 0547000 A1	16-06-1993
			ES 2142819 T3	01-05-2000
			FI 925615 A	13-06-1993
			FR 2684876 A1	18-06-1993
			GB 2262229 A ,B	16-06-1993
			GR 3032929 T3	31-07-2000
			HK 25597 A	06-03-1997
			HU 221849 B1	28-02-2003
			HU 63328 A2	30-08-1993
			IL 104041 A	27-12-1998
			IT 1256698 B	12-12-1995
			JP 2774037 B2	09-07-1998
			JP 5246844 A	24-09-1993
			KR 253824 B1	01-05-2000
			LU 88201 A1	09-09-1994
			MX 9207152 A1	01-07-1993
			NO 924768 A	14-06-1993
			NZ 245421 A	27-11-1995
			NZ 270729 A	27-11-1995
			PT 547000 T	30-06-2000
			RO 111542 B1	29-11-1996
			RU 2121835 C1	20-11-1998
			SK 363392 A3	09-11-1994
			US 5356896 A	18-10-1994
			ZA 9209642 A	13-06-1994

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 PCA - 33240A		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/EP2004/006865	International filing date (day/month/year) 24.06.2004	Priority date (day/month/year) 25.06.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/20, A61K31/405			
Applicant NOVARTIS AG 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 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 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 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 06.04.2005		Date of completion of this report 11.07.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5518 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized Officer Muller, S Telephone No. +31 70 340- 2080 	

58
57

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006865

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

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

Drawings, Sheets

1-4 as originally filed

- ☐ 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."

58
58

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006865

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	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

International application No.

PCT/EP2004/006865

Re Item V

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

1. Cited Document

The following document is referred to in this communication:

D1: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1998, IRIYAMA, KIMISHIGE ET AL: "Discoloration prevention of pharmaceutical preparations, e.g. of fluvastatin sodium, and the stabilized preparations" XP002298726 retrieved from STN Database accession no. 1998:555709

2. Novelty

No document of the prior art discloses a tablet containing fluvastatin and carmellose calcium.

Therefore the present application is new over the prior art (Article 33(2) EPC).

3. Inventive Step

D1 is considered as being the closest prior art. It discloses granules comprising fluvastatin, calcium carbonate, sodium hydrogen carbonate, microcrystalline cellulose, and carmellose calcium, which are made into capsules.

The current application differs from D1 in that the granules are made into tablets instead of being made into capsules.

It appears that the skilled man would compress granules for making a tablet.

The subject-matter of independent claim 1 is therefore not considered as being inventive over D1 (Article 33(3) PCT).

4. Industrial applicability

Claims 1-10 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Article 33(4) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

ST
60

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/006885

International filing date (day/month/year)
24.06.2004

Priority date (day/month/year)
25.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K9/20, A61K31/405

Applicant
NOVARTIS AG

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Authorized Officer

Muller, S

Telephone No. +31 70 340-2080



62
61

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006865

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

65
62

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006865

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).
- Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

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

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | 1-10 |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | |
| | No: Claims | 1-10 |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-10 |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet

Re Item V

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

1. Cited Document

The following document is referred to in this communication:

D1: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1998, IRIYAMA, KIMISHIGE ET AL: "Discoloration prevention of pharmaceutical preparations, e.g. of fluvastatin sodium, and the stabilized preparations" XP002298726 retrieved from STN Database accession no. 1998:555709

2. Novelty

No document of the prior art discloses a tablet containing fluvastatin and carmellose calcium.

Therefore the present application is new over the prior art (Article 33(2) EPC).

3. Inventive Step

D1 is considered as being the closest prior art. It discloses granules comprising fluvastatin, calcium carbonate, sodium hydrogen carbonate, microcrystalline cellulose, and carmellose calcium, which are made into capsules.

The current application differs from D1 in that the granules are made into tablets instead of being made into capsules.

It appears that the skilled man would compress granules for making a tablet.

The subject-matter of independent claim 1 is therefore not considered as being inventive over D1 (Article 33(3) PCT).

4. Industrial applicability

Claims 1-10 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Article 33(4) PCT.

Folios 654 6.6
targeta
Q

67
64

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05130257 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2005-12-27 14:14:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA (X)	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:

Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 – 130257

Fecha: 20 de septiembre de 2005

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997, del folio
90.643 al folio 90.650 del libro de Protocolo N° 311,
obra el poder N° 17.398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTISSA) (NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en
Basilea - Suiza al doctor JIMENA ESCOBAR
URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR
URIBE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado 202027.

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.ic.gov.co e-mail: info@ic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 66

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	05 130257
	Solicitud internacional	EP2004/006865
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	505
	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, 28 ABR. 2006

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

adpal