



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización USA Ltda

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

NOV
27

PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

21. EXPEDIENTE No.

124741/05

54. TÍTULO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DOMICILIO

74. APODERADO

22. BOGOTÁ, D.C.,

05124741

NOV
21

PATENTEE

SOLICITANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

DIRECCIÓN: 201 Tabor road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Diciembre 9 de 2005

74

S.S.

P

OLARTERAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05124/41-00000000

Folios: 111

Fecha (AMD): 2005-12-09 17:48:14

Trámite : 011 PCT-PAYENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** WARNER LAMBERT COMPANY LLC**Dirección:** 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE**Lugar de Constitución:** Estados Unidos de América.**Teléfono:** _____**Fax:** _____**E-mail:** _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐**NIT** ☐**C.E.** ☐**Otro** ☐**Cual** _____**Número** _____**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒**NIT** ☐**C.E.** ☐**Otro** ☐**Cual** _____**Número** 79782747Bta
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** (1) KENNETH CRAIG WATERMAN (2) MICHAEL BRUCE FERGIONE,
(3) BARBARA ALICE JOHNSON**Dirección:** (1, 2 y 3) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América.**Nacionalidad o Domicilio:** (1, 2, 3) ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001862

Fecha Junio 1, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/110431

Fecha Diciembre 23, 2004

6

**Título (54) COMPOSICIONES ESTABLES DE ATORVASTATINA PREPARADAS CON
GRANULACION EN HUMEDO.****Clasificación Internacional (51) A61K 31/40, 9/16.****Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 12, 2003

(31) Número de Solicitud

60/478.119

9

Comprobante de pago No. 92,753

Fecha 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

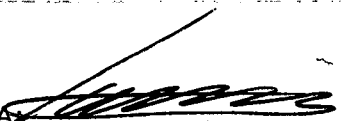
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

[Handwritten signature]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05124741 00000000
Fecha (AMD): 2005-12-09 17:48:14
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 111

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 92,753
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	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 : *[Handwritten signature]*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 ejerce 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. Marlen Neira C



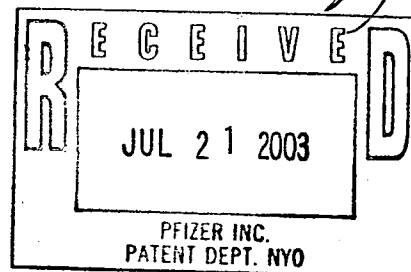
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1998

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC
domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

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

Poder

El suscrito,

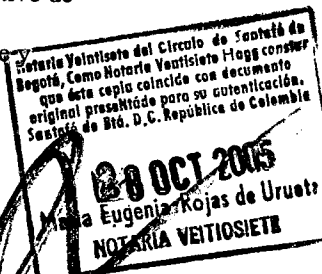
domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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



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.

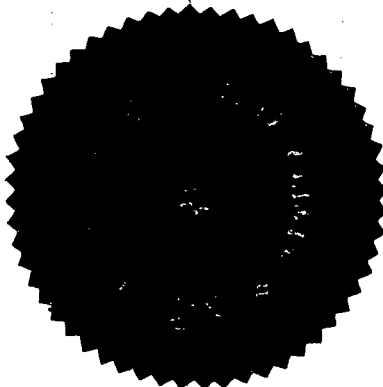
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

This *14* 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.

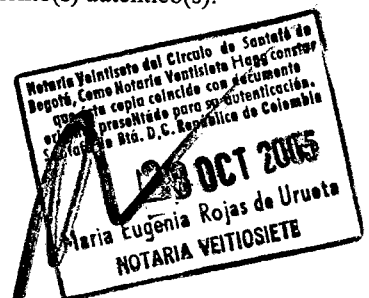
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

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
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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



77

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

Certified/Attesté

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

8. Number/sous No

G210433

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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

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



48

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 ESTABLES DE ATORVASTATINA PREPARADAS CON GRANULACION EN HUMEDO**, 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) Michael Bruce FERGIONE 03-octubre-2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma - Michael Bruce FERGIONE

(Fdo) Barbara Alice JOHNSON 03-octubre-2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma - Barbara Alice JOHNSON

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 27/oct/05

Suscrito y jurado ante mí, el 27 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.

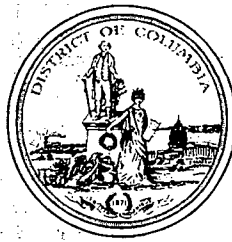
(Sello Oficial)

A9

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 28 de octubre de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 149279
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood.



18-16

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 IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 28th day of OCTOBER 2005
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 149279
9. Seal/



10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

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 **STABLE COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN PREPARED WITH WET GRANULATION** 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



Kenneth Craig Waterman
Place, date and signature - Kenneth Craig WATERMAN



Michael Bruce Fergione
Place, date and signature - Michael Bruce FERGIONE



Barbara Alice Johnson
Place, date and signature - Barbara Alice JOHNSON

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK

10-27-05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
27 day of OCT, 2005, a Notary Public

in and for the Washington of DC

Albert L. Themes

Notary Public

My commission expires 6/14, 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 2004/110431 A1

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

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

(21) International Application Number:

PCT/IB2004/001862

(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: 1 June 2004 (01.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/478,119

12 June 2003 (12.06.2003) US

(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 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 Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). FERGIONE, Michael, Bruce [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). JOHNSON, Barbara, Alice [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Po, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

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.

WO 2004/110431 A1

(54) Title: STABLE COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN PREPARED WITH WET GRANULATION

(57) Abstract: A wet granulated pharmaceutical composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof with less than about 5 weight% of an alkaline earth metal salt additive with a disintegrant which provides the atorvastatin with not more than about 3% atorvastatin lactone based on the ratio of lactone peak area compared to the total drug-related peak integrated areas, as well as said wet 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 compositions.

133

-1-

STABLE COMPOSITIONS OF ATORVASTATIN PREPARED WITH WET GRANULATION

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application No. 60/478,119 filed June 12, 2003.

5

FIELD OF THE INVENTION

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.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

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

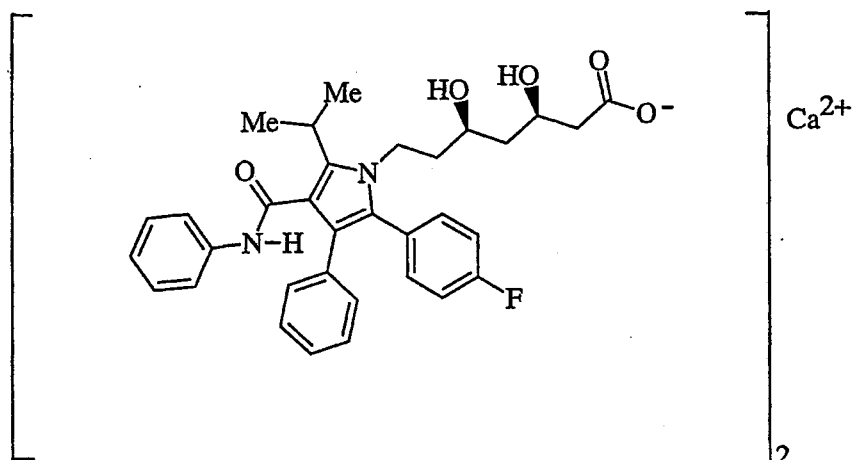
15

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

20

14
11/1

-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.

15-15

-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 (Konno, 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 (TweenTM
15 80). Because alkaline earth metal salt additives can affect atorvastatin bioavailability, there remains a need to provide atorvastatin in a wet granulated composition wherein said composition is substantially free of an alkaline earth metal salt additive. Similarly, it can be desirable to minimize the use of any alkalizing agent additives in a composition of atorvastatin to avoid potential bioavailability issues and avoid interactions when the drug
20 is used in combination dosage forms with other drugs.

Concurrently filed United States Patent Applications, commonly owned, attorney case number PC25684, Serial Number _____ discloses a unit dosage form comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof prepared without a granulation step and attorney case number PC25686 discloses a dry-granulated pharmaceutical
25 composition comprising atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In preparation and storage of dosage forms of atorvastatin, it is important to provide the active drug in a pure form. Moreover, it is desirable to achieve this high 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
30 atorvastatin that have low levels of impurities. Moreover, there remains a need to provide atorvastatin formulations suitable for unit dosage forms whereby adequate drug purity, stability, and desired dissolution rate and bioavailability is provided with minimal addition of alkalizing agents.

One preferred unit dosage form for atorvastatin is a tablet. For active drugs in
35 tablets to be rapidly absorbed once swallowed, it is generally important for the tablet to disintegrate rapidly once exposed to fluids in the gastrointestinal tract. At the same time,

16
16

-4-

it is important that the tablets be sufficiently hard that they do not fracture or chip during manufacturing, handling or storage. These seemingly contradictory needs can be met by addition of disintegrants to the composition. A number of disintegrants for compositions of atorvastatin have been disclosed in the prior art including calcium

5 carboxymethylcellulose, starch and croscarmellose sodium (see US Patent numbers 5686014 and 6126971). When using atorvastatin with minimal levels of an alkalizing additive or an alkaline earth metal salt additive, we have unexpectedly found that with the standard wet granulation process, only certain disintegrants provide for tablets of atorvastatin with acceptable purity. This is especially unexpected since the disintegrant
10 used in commercial formulations (croscarmellose sodium) was found to be unacceptable for wet granulations of amorphous atorvastatin with minimal levels of added alkalizing additives or alkaline earth metal salt additives. Moreover, this stability is unexpectedly maintained even when the atorvastatin is in an amorphous form. In addition to formulation improvements, we have developed wet granulation processes for
15 incorporation of disintegrants into formulations that provide atorvastatin with high purity, even for disintegrants that provide poor stability with the standard process.

We have further found that when using a wet granulation of atorvastatin (especially non-crystalline atorvastatin), purity of the drug can be improved by addition of volatile bases to the granulation solvent. These volatile bases provide for improved purity
20 of the drug in the dosage form, yet are not themselves present in the final dosage form, and as such cannot affect the bioavailability.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a stable dosage form of atorvastatin having a good disintegration rate and bioavailability. It is a further object of the present invention to provide a stable and pure composition of atorvastatin with
25 minimal levels of alkaline earth metal salt additives or other added alkalizing agents in the composition.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the first aspect of the present invention is a wet granulated
30 pharmaceutical composition of atorvastatin with less than about 5 weight% of an alkaline earth metal salt additive comprising:

- (a) atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- (b) a disintegrant or combination of disintegrants, wherein said wet
granulated pharmaceutical composition contains not more than about 3%
35 atorvastatin lactone based on the ratio of lactone peak area compared to the total drug-related peak integrated areas using HPLC.

17/17

-5-

A second aspect of the present invention is a wet granulated pharmaceutical composition of atorvastatin with less than about 5 weight% of an alkaline earth metal salt additive comprising:

- (a) atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one active drug; and
- (b) a disintegrant or combination of disintegrants, wherein said wet granulated pharmaceutical composition contains not more than about 3% atorvastatin lactone based on the ratio of lactone peak area compared to the total drug-related peak integrated areas using HPLC.

A third aspect of the present invention is a method for preparing a wet-granulated composition of atorvastatin comprising:

- (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof with sodium starch glycolate, starch, sodium alginate, powdered cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate or polacrillin potassium or combinations thereof, and optionally other excipients;
- (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or a mixture thereof to the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate granules;
- (c) optionally milling or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) optionally mixing in other excipients; and
- (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.

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

- (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically salt thereof with a diluent with less than 2 weight % of a disintegrant;
- (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or a mixture thereof to the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate granules;
- (c) optionally milling, grinding or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) mixing in a disintegrant and optionally other excipients; and
- (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.

A fifth aspect of the present invention is a method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin comprising:

18/18

-6-

- 5 (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more excipients;
- (b) adding, under shear, a sufficient amount of a solution of a volatile base dissolved in water, isopropanol or ethanol or a mixture thereof, to generate granules;
- (c) optionally milling, grinding or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- 10 (f) optionally mixing in other excipients as needed to make the final composition; and
- (g) optionally, forming said composition into unit dosage forms.

A sixth aspect of the present invention is a method for preparing a wet-granulated composition of atorvastatin comprising:

- 15 (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one active drug with sodium starch glycolate, starch, sodium alginate, powdered cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate or polacrillin potassium or combinations thereof, and optionally other excipients;
- (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or a mixture thereof to the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate granules;
- 20 (c) optionally milling or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) optionally mixing in other excipients; and
- 25 (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.

A seventh aspect of the present invention is a method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin comprising:

- 30 (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one active drug with a diluent with less than 2 weight% of a disintegrant;
- (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or a mixture thereof to the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate granules;
- (c) optionally milling, grinding or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- 35 (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) mixing in a disintegrant and optionally other excipients; and

19
10/1

-7-

- (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.

An eighth aspect of the present invention is a method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin comprising:

- 5 (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with at least one active drug and one or more excipients;
- (b) adding, under shear, a sufficient amount of a solution of a volatile base dissolved in water, isopropanol or ethanol or a mixture thereof, to generate granules;
- 10 (c) optionally milling, grinding or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) optionally mixing in other excipients as needed to make the final composition; and
- (g) optionally, forming said composition into unit dosage forms.

15 A ninth aspect of the present invention is a kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of tablets or capsules prepared from a wet granulated composition of atorvastatin prepared in the form of unit dosage forms from said compositions and a container for containing said dosage forms.

20 An tenth aspect of the present invention is a method of using the pharmaceutical composition to treat subjects suffering from hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia (BPH), and Alzheimer's disease.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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
25 reference. The hemicalcium salt of atorvastatin is currently sold as Lipitor®.

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 patterns. For the purpose
30 of the present invention, all forms of atorvastatin benefit from the invention and are included in the scope of the invention. Less ordered forms of atorvastatin, especially amorphous or predominantly amorphous forms, particularly benefit from the invention. Such forms can be prepared, for example, from the crystalline material using procedures disclosed in United States Patent Number 6,087,511, which is incorporated herein by reference.

2020

-8-

Alternatively, amorphous atorvastatin material 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. The following is a non-exclusive list of patents and published patent applications disclosing preferred forms of atorvastatin for the present invention: United States Patent 5,969,156; United States Patent 6,121,461; United States Patent 6,605,729; International Patent Application WO 01/36384; International Patent Application WO 02/41834; International Patent Application WO 02/43732; International Patent Application WO 02/051804; International Patent Application WO 02/057229; International Patent Application WO 03/011826; International Patent Application WO 03/050085; International Patent Application WO 03/070702; and International Patent Application WO 04/022053. All the above patents and applications are incorporated herein by reference.

The atorvastatin can be used in the form it is prepared, or it can be subjected to a process which changes the physical nature of the particles. For example, 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 non-crystalline atorvastatin or after a milling operation preferably provide average 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 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 (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 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 present invention.

Forms of atorvastatin that are at least somewhat disordered or a mixture of

21

-9-

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

5 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.

10 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

15 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 and capsules. In the present invention, the dosage form is

20 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 filling a die or capsule with powder. In order for the unit dosages to have the same potency 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

25 must not be any significant segregation of formulation components. For this reason, it can be desirable to granulate atorvastatin, especially when the drug is used at low doses. Wet granulations bind the drug with excipients and thereby minimize any segregation tendency.

The present invention discloses wet granulation processes and formulations that

30 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 (during the shelf-life of the dosage form). Analysis of impurities and degradants is done

35 using reverse phase high performance liquid chromatography, HPLC, techniques on

22
22

-10-

extracted samples as is known in the art. Calculations of the amount of impurities and degradants is expressed as the integrated area percent of all peaks other than the drug peak divided by the integrated area percent of all peaks, or where possible, based on a response factor for integration of peaks from samples of authentic materials.

5 In the formulation of atorvastatin with a wet granulation, combinations of diluents, binders, disintegrants, lubricants and other additives known in the art 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
10 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 tablet formulations contain about 1-40% weight:weight (w:w) drug, about 1-15% disintegrant, about 0-10% binder and about 0.5-2% lubricant, with the bulk comprising a diluent and/or other components. Preferred binders include carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, dextrin, gelatin, guar gum,
15 hydroxypropyl methylcellulose, maltodextrin, methylcellulose, polyethylene oxide, polymethacrylates and sodium alginate; a particularly preferred binder is hydroxypropylcellulose. A preferred lubricant is magnesium stearate. Preferred diluents include calcium phosphate, calcium sulfate, cellulose acetate, dextrates, dextrin, dextrose, fructose, kaolin, lactitol, lactose, maltitol, maltodextrin, maltose, microcrystalline
20 cellulose, polymethacrylates, powdered cellulose, silicified microcrystalline cellulose, sodium chloride, sorbitol, sucrose and talc.

In the practice of the present invention, the level of alkaline earth metal salt additives in the composition 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
25 agent additives in the composition be about 0-5% (w:w); more preferably, about 0-3%; most preferably about 0-2%. It is also preferred that amine polymers and amide polymers be less than about 0-5% (w:w); more preferably, about 0-3%; most preferably about 0-2% of the formulation. Examples of such polymers are disclosed in International Patent Application WO 01/76566A1.

30 Alkalizing agents are additives or excipients that have the property of increasing the pH of a formulation, when such formulations are added to water. Examples of alkalizing agents include inorganic and organic bases (buffers). Examples of inorganic alkalizing agents include sodium or potassium citrate, carbonate, bicarbonate, phosphate, sulfate, benzoate and ascorbate, and calcium carbonate and magnesium carbonate. The
35 latter two examples also represent alkaline earth metal salts. Examples of organic alkalizing agents include amines. Specific examples of amines include N-

23-23

-11-

methylglucamine, guanine and arginine.

In preparation of atorvastatin compositions by wet granulation, any technique known in the art for wet granulation can be used for the purposes of the present invention. An important element to these processes is that the granulation solution is added to the
5 atorvastatin composition while the powder blend is under shear. The shear serves to break up incipient clumps and thereby provide a more uniform granulation. Non-limiting examples of shearing processes include high shear wet granulations, fluid-bed granulations, extrusion granulations and low shear wet granulations (such as stirrers, mixers and blenders, including bin blenders). The amount of wet granulation solvent
10 added is determined based on adequate wetting to bind the majority of the fine particles. The wet granulation solvent addition can be carried out using any technique known in the art. For example, the liquid can be added in single or multiple rapid additions, sprayed onto a stirring powder bed, pumped directly onto the powder or introduced into fluidizing gas. Mixing times with the liquid are generally optimized such that the majority of fine
15 particles are bound in granules, yet the granules themselves are not over-hardened.

Once the granules are formed, it is sometimes advantageous to mill, grind or sieve the material while it is wet (softened), as is known in the art. The wet composition is preferably dried before use in formation of unit dosage forms. Such drying can be accomplished using any method known in the art. Non-limiting examples of these
20 methods include air drying, fluid bed drying, microwave drying, oven drying, radio frequency drying vacuum oven drying and convection oven drying. We have found that the drying temperature is important to control to provide low levels of atorvastatin impurities. Preferably the drying temperature does not exceed about 60°C; more preferably, the temperature does not exceed about 50°C; most preferably, the temperature
25 does not exceed about 40°C. Once the granules are dry, it is sometimes desirable to reduce the particle size by milling, grinding or sieving, as is known in the art. After this point, a lubricant is typically added followed by a short (about 1-10 minute) mixing period, typically carried out in a low shear blender such as a tumbling blender. Examples of said tumbling blenders include bin-blenders, V-blenders and Turbula™ blenders. The
30 preferred lubricant is magnesium stearate. Once the blend is made, unit dosage forms are prepared by procedures known in the art. Preferable the unit dosage forms include tablets or capsules. Tablets are made by filling a die with the atorvastatin containing composition, then pressing with a matching punch. Capsules are prepared by filling shaped capsule shells then sealing. Such operations are preferably carried out using a
35 rotary tablet press or commercial capsule-filling machine. Non-exclusive examples of commercial rotary tablet presses include those produced by Niro Pharma Systems

24

-12-

(Columbia, MD), Kilian and Company (Horsham, PA), Korsch (Berline, 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). Tablets thus prepared can then optionally be coated with a film designed to provide ease of swallowing, a proprietary or identification appearance and/or protection of the dosage form. The final unit 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 EP1243524A2 or EP1241110A1, which are incorporated herein by reference.

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 atorvastatin found upon wet granulation and tablet formation, especially in the absence of alkaline earth metal salts. We have found that the level of the lactone in tablets prepared by wet granulation with less than 5% (w:w) of an alkaline earth metal salt additive can be significantly reduced by a combination of the choice of excipients and the wet granulation process.

When atorvastatin is prepared in the form of a tablet, a disintegrant is desirable to provide for rapid disintegration of the tablet in the gastrointestinal tract and thereby assure that the drug is rapidly available for absorption. A large number of disintegrants are disclosed in the prior art for use with atorvastatin. For example, the following list of disintegrants is disclosed in International Patent Publication Number WO03/011283A1 in combination with an alkalizing agent and a second active pharmaceutical ingredient: calcium carboxymethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, silica, croscarmellose sodium, crospovidone, guar gum, magnesium aluminum silicate, methylcellulose, polacrillin potassium, cellulose, pregelatinized starch, sodium alginate, sodium starch glycolate and starch. In a number of patents, the examples have focused on use of croscarmellose sodium (see for example U.S. Patent Numbers 5686014, 6126971, 6531507B1, and Published European Patent Application EP1336405A1). This disintegrant is also used in the commercial product Lipitor®. While many of these disintegrants provide for adequate disintegration properties, in wet granulations of atorvastatin with less than 5% (w:w) alkalizing agent additives, we have unexpectedly determined that only some of the many possible disintegrants provide for adequate drug purity. In fact, the disintegrant used in the majority of examples (croscarmellose sodium),

25
25

-13-

was unexpectedly found to provide poor drug purity.

Preferred disintegrants provide atorvastatin formulations with a level of atorvastatin lactone less than about 3% (based on area percent of the lactone peak compared to all drug-related peaks by HPLC integration) after wet granulation and drying; more preferred disintegrants provide lactone levels less than about 1%; and still more preferred disintegrants provide lactone levels less than about 0.5%.

Disintegrants suitable for the current invention also provide for disintegration times of tablets produced therein of preferably less than 30 minutes; still more preferably less than 15 minutes; and still more preferably less than 8 minutes. Disintegration times are measured using pH 6.8 phosphate buffer solutions with commercially available disintegration measurement devices.

Preferred disintegrants for compositions useful for wet granulation of atorvastatin with less than about 5 weight% alkalizing agent additives or alkaline earth metal salts include starches, sodium starch glycolate, sodium alginate, powdered cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate and polacrillin potassium. Particularly preferred starches include cornstarch and pregelatinized starch. These disintegrants are preferably used in compositions of atorvastatin at levels between about 1 and about 10% (w:w) of the overall formulation; more preferably between about 3 and about 8% (w:w).

Preferred wet granulation solvents have the property of inducing adhesion between particles without significant dissolution of the atorvastatin, which could cause the drug to change morphological forms. In addition, it is preferable that such solvents be volatile and of low toxicity such that any trace amount remaining will not be harmful. As such, preferred granulation solvents for atorvastatin are water and alcohols. Particularly preferred alcohols are ethanol and isopropanol. In many cases, combinations of solvents can be advantageous. Preferably such combinations involve water with ethanol or isopropanol. In addition, it can be advantageous to add ingredients to the granulation solvent, as is known in the art. For example, binding agents, wetting agents and stabilizers can be incorporated as part of the granulation solvent and are within the scope of the present invention.

We have found that a particular additive to the granulation solvent, the wetting agent TweenTM 80 (polysorbate 80) is detrimental to the stability of the atorvastatin. This is surprising since this additive is commonly used in most prior art formulations of atorvastatin (see for example, US Patent numbers 5,686,104 and 6,126,971). Therefore, it is preferable that the level of Tween 80 used in wet granulated compositions of atorvastatin be less than 0.5% (w:w); more preferably less than 0.2%; and still more

9676

-14-

preferably, less than 0.1%.

Preferred processes for preparing a wet granulation of atorvastatin with less than about 5 weight% alkalizing agent additives or alkaline earth metal salts with preferred disintegrants comprise the following steps:

- 5 (a) blending of the atorvastatin with a preferred disintegrant and optionally some or all of the remaining excipients needed for the final composition. These other excipients can include diluents, binders and other such materials necessary for processing, flow, stability or formation of unit dosage forms;
- 10 (b) adding a granulation solvent while the material from step (a) is under shear. Preferred granulation solvents include, water, ethanol, isopropanol and combinations thereof. Other ingredients can be added to the granulation solvent as is known in the art. Examples of such additives are binders, wetting agents, stabilizers and buffers. The solvent can be
- 15 applied by any technique known in the art. Preferred methods of applying the solvent while imparting shear include high shear granulation, low shear granulation, fluid bed granulation and extrusion granulation;
- (c) optionally, the material from step (b) can be milled, ground or sieved. This wet material is then dried, preferably using air drying, fluid bed
- 20 drying, oven drying or microwave drying. The drying is preferably carried out such that the drying temperature does not exceed about 60°C; more preferably, the temperature does not exceed about 50°C; most preferably, the temperature does not exceed about 40°C;
- 25 (d) optionally this material is then milled or sieved;
- (e) the material is then blended with additional excipients; and
- (f) the composition is optionally formed into a unit dosage form, preferably a tablet or a capsule.

30 We have also found that even when using disintegrants that induce lactonization of the drug (in the absence of base) during a wet granulation, it is possible to incorporate such excipients by a change in the process for addition of the disintegrant. More specifically, we have found that adding disintegrants to the composition subsequent to the wet granulation step, that is, in an extragranular addition, provides for unexpected improvement in the drug stability. The preferred steps in this process comprise:

- 35 (a) blending of the atorvastatin with at least some of the excipients needed for the final composition, but with no significant amount of a

-15-

disintegrant. A significant amount of disintegrant is considered greater than about 2% (w:w) of the formulation. Other excipients can include diluents, binders and other such materials necessary for processing, flow, stability or formation of unit dosage forms;

- 5 (b) adding a granulation solvent while the material from step (a) is under shear. Preferred granulation solvents include water, ethanol and isopropanol and combinations thereof. Other ingredients can be added to the granulation solvent as is known in the art. Examples of such additives are binders, wetting agents, stabilizers and buffers. The liquid can be applied by any technique known in the art. Preferred methods of applying the liquid while imparting shear include high shear granulation, low shear granulation, fluid bed granulation and extrusion granulation;
- 10 (c) optionally, the material from step (b) can be milled, ground or sieved. This wet material is then dried, preferably using air drying, fluid bed drying, oven drying or microwave drying; such drying is preferably carried out such that the drying temperature does not exceed about 60°C; more preferably, the temperature does not exceed about 50°C; most preferably, the temperature does not exceed about 40°C;
- 15 (d) optionally this material is then milled, ground or sieved;
- 20 (e) this composition is then blended with one or more disintegrants and optionally additional excipients, preferably including a lubricant, and
- (f) the final composition is optionally formed into a unit dosage form, preferably a tablet or a capsule.

We have also found another process for improving drug purity for a wet granulation of atorvastatin, even in the presence of disintegrants showing poor drug purity. More specifically, we have unexpectedly found that having a base present in a composition only during the wet granulation and drying processes provides for stabilization of atorvastatin against lactonization, even though the base is not present in the final product. In particular, volatile bases were found to provide wet granulations of atorvastatin in the absence of other added bases with a higher degree of purity than in the absence of such volatile bases. Examples of such preferred volatile bases include ammonium hydroxide, tetraalkylammonium hydroxides, secondary and tertiary alkyl and aryl amines, diethanolamine and monoethanolamine. Particularly preferred volatile bases include ammonium hydroxide and tetrabutyl ammonium hydroxide. These bases can be added with the granulation solvent (preferably water, isopropanol, ethanol, or combination thereof) at a level selected to be effective at providing good purity and

25

30

35

-16-

stability for the final atorvastatin dosage form without themselves inducing drug degradation or discoloration of the formulation. We have found that the concentration of volatile base used in the granulation water preferably ranges between about 0.001 and about 50% (w:w); more preferably, between about 0.1 and about 40% (w:w). The amount of granulation solution of base added to the granulation preferably is between about 40 and about 100% (w:w) of the solid material.

The present invention provides for compositions of atorvastatin which are particularly well suited for combination products with other drug substances because of the greater atorvastatin stability imparted by the disintegrants of the present invention. 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 its pharmaceutically acceptable salts.

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 wet-granulated atorvastatin with the other active drug itself (i.e., extragranular addition of the other drug to the wet granulated atorvastatin), as a blend with excipients (i.e., extragranular addition of the other drug plus excipients to the wet granulated atorvastatin), or as a granulation (i.e., combination of the other drug granulation with the wet granulated atorvastatin), formed into tablets or capsules; (b) a single wet granulation of atorvastatin with the other drug, formed into tablets or capsules; (c) a bilayer tablet comprising wet 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 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

29/29

-17-

for preparing and using the pharmaceutical compositions of the present invention.

EXAMPLE 1

GENERAL METHOD FOR PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN

5

Amorphous atorvastatin, an example of disordered atorvastatin as previously described and used in the following examples was prepared according to the process disclosed in 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 5% (w:w) solution. This solution was sprayed into a Niro PSD-1 spray dryer at a rate of 170 gram/minute (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 to afford amorphous atorvastatin.

15

EXAMPLE 2

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM TABLETS USING A WET GRANULATION WITHOUT A DISINTEGRANT

20

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (1.3 g), 39.0 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50.7 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), and 2.0 g of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 500-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The formulation was then granulated using a Pro-C-epT Mi Mi Pro high shear wet granulator (Pro-C-epT n.v., B- 9060 Zelzate, Belgium) using a 0.9 L bowl. The formulation was dry-mixed for 2 min. at an impeller speed of 400 revolutions per minute (rpm) and chopper speed of 1000 rpm. Wet mixing was done at a 600-rpm impeller speed and 1000-rpm chopper speed. Water was added in increments of 10-30 g at 20-30 g/min. for a total of 45 g using a standard 60-cc syringe. The material was wet-mixed for a total of 2.5 min. The granulation was wet sieved through a #10 mesh sieve by hand to achieve a more uniform granule size before drying. The granulation was tray-dried overnight at 50°C for 16 hrs. in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). The granulation was then milled using a Fitzpatrick L1A

25

30

35

30
30

-18-

mill (Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) with a 0.040" Conidur rasping plate at 500 rpm. Material was analyzed for the level of atorvastatin lactone (based on the ratio of lactone peak integration compared to the total peak integrated areas using HPLC) by adding 400 mg of the granulation to 50 mL of 1:1 (v:v) of 0.05M ammonium citrate buffer (pH 7.4):acetonitrile and shaking for 20 min. 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, Ultremex C18 column, 5 µm particle size, 25.0 cm x 4.6 mm, HPLC Waters 2690D, Waters Corp., Milford, MA, 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 using a Waters 2487 detector at 244 nm). Results are reported in Table 1. Tablets were made under manual power using a single station Manesty F-Press (Manesty, Liverpool, United Kingdom). A 13/32" standard round concave (SRC) punch and die was used to produce tablets with weights of 450 mg each. The target tablet hardness was 12 kP with a range of 10-14 kP (tablet hardness was tested using a Schleuniger Tablet Hardness Tester, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland).

EXAMPLE 3

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH CROSCARMELOSE SODIUM

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (1.3 g), 39.0 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50.7 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 3.0 g of croscarmellose sodium (Ac-Di-SolTM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) and 2.0 g of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 500-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The formulation was then granulated using a Pro-C-epT Mi Mi Pro high shear wet granulator (Pro-C-epT n.v., B- 9060 Zelzate, Belgium) using a 0.9 L bowl. The formulation was dry-mixed for 2 min. at an impeller speed of 400 rpm and chopper speed of 1000 rpm. Wet mixing was done at a 600-rpm impeller speed and 1000-rpm chopper speed. Water was added in increments of 10-30 g at 20-30 g/min. for a total of 60 g using a standard 60-cc syringe. The material was wet-mixed for a total of 5.5 min. The granulation was wet sieved through a #10 mesh sieve by hand to achieve a more uniform

31
2/

-19-

granule size before drying. The granulation was tray-dried overnight at 50°C for 16 hrs. in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). The granulation was then milled using a Fitzpatrick L1A mill with a 0.040" Conidur rasping plate at 500 rpm. Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 4

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH SODIUM STARCH GLYCOLATE

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (1.3 g), 39.0 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50.7 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 3.0 g of sodium starch glycolate, (Explotab™, Penwest Pharmaceuticals Co., Cedar Rapids, IA) and 2.0 g of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 500-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The formulation was then granulated using a Pro-C-epT Mi Mi Pro high shear wet granulator (Pro-C-epT n.v., B- 9060 Zelzate, Belgium) using a 0.9 L bowl. The formulation was dry-mixed for 2 min. at an impeller speed of 400 rpm and chopper speed of 1000 rpm. Wet mixing was done at a 600-rpm impeller speed and 1000-rpm chopper speed. Water was added in increments of 10-30 g at 20-30 g/min. for a total of 55 g using a standard 60-cc syringe. The material was wet-mixed for a total of 5.5 min. The granulation was wet sieved through a #10 mesh sieve by hand to achieve a more uniform granule size before drying. The granulation was tray-dried overnight at 50°C for 16 hrs. in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). The granulation was then milled using a Fitzpatrick L1A mill with a 0.040" Conidur rasping plate at 500 rpm. Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 5

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH CORN STARCH

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described Example 1 (1.3 g), 39.0 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50.7

32
28

-20-

g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 3.0 g of corn starch - Purity 21 (National Starch and Chemical Corp., Bridgewater, NJ) and 2.0 g of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 500-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The formulation was then granulated using a Pro-C-epT Mi Mi Pro high shear wet granulator (Pro-C-epT n.v., B-9060 Zelzate, Belgium) using a 0.9 L bowl. The formulation was dry-mixed for 2 min. at an impeller speed of 400 rpm and chopper speed of 1000 rpm. Wet mixing was done at a 600-rpm impeller speed and 1000-rpm chopper speed. Water was added in increments of 10-30 g at 20-30 g/min. for a total of 45 g using a standard 60-cc syringe. The material was wet-mixed for a total of 2.5 min. The granulation was wet sieved through a #8 mesh sieve by hand to achieve a more uniform granule size before drying. The granulation was tray-dried overnight at 50°C for 16 hrs. in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). The granulation was then milled using a Fitzpatrick L1A mill with a 0.040" Conidur rasping plate at 500 rpm. Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 6

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH PREGELATINIZED STARCH

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (1.3 g), 39.0 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50.7 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 3.0 g of pregelatinized starch (Starch 1500, Colorcon, West Point, PA) and 2.0 g of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 500-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The formulation was then granulated using a Pro-C-epT Mi Mi Pro high shear wet granulator (Pro-C-epT n.v., B-9060 Zelzate, Belgium) using a 0.9 L bowl. The formulation was dry-mixed for 2 min. at an impeller speed of 400 rpm and chopper speed of 1000 rpm. Wet mixing was done at a 600-rpm impeller speed and 1000-rpm chopper speed. Water was added in increments of 10-30 g at 20-30 g/min. for a total of 40 g using a standard 60-cc syringe. The material was wet-mixed for a total of 3 min. The granulation was wet sieved through a #8 mesh sieve by hand to achieve a more uniform granule size before drying. The granulation was tray-dried overnight at 50°C for 16 hrs. in

33
93

-21-

a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). The granulation was then milled using a Fitzpatrick L1A mill with a 0.040" Conidur rasping plate at 500 rpm. Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

5

EXAMPLE 7**PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN USING
A WET GRANULATION WITH SODIUM ALGINATE**

10 Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (40.5 mg),
1.22 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia,
PA), 1.58 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 93.9 mg of
sodium alginate (Protanal™, FMC BioPolymer, Philadelphia, PA) and 62.4 mg of
hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division,
15 Wilmington, DE) were combined in a 30-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula
Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture
was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller with a 1/2"
blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7, Cameron Precision
Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent to an angle
20 sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of this material to
flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30° from vertical.
The granulating fluid was pipetted in 1.0 to 0.5 mL increments, wet mixing for 2.5 min.
until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total of 1.5 mL
added). The granulation was tray-dried for 16 hrs at 50°C in a forced hot air dryer
25 (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). Material was
analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 8**30 PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING
A WET GRANULATION WITH ALGINIC ACID**

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (40.5 mg),
1.22 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia,
35 PA), 1.58 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 93.9 mg of

3/13/04

-22-

alginic acid (Protacid™, FMC BioPolymer, Philadelphia, PA) and 62.4 mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 30-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller with a 1/2" blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent to an angle sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of this material to flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30° from vertical. The granulating fluid was pipetted in 1.0 to 0.5 mL increments, wet mixing for 2.5 min. until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total of 1.5 mL added). The granulation was tray-dried for 16 hrs at 50°C in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 9

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH POWDERED CELLULOSE

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (40.5 mg), 1.22 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1.58 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 93.9 mg of powdered cellulose (Solka-Floc 40NF™, International Fiber Corp., North Tonawanda, NY) and 62.4 mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 30-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller with a 1/2" blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent to an angle sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of this material to flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30° from vertical. The granulating fluid was pipetted in 1.0 to 0.5 mL increments, wet mixing for 2.5 min. until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total of 1.5 mL added). The granulation was tray-dried for 16 hrs at 50°C in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co.,

3535

-23-

Williamsport, PA). Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 10

5 **PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH HYDROXYPROPYLCELLULOSE**

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (40.5 mg),
1.22 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia,
10 PA), 1.58 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 93.9 mg of
hydroxypropylcellulose (low substitution grade, Shin-Etsu Chemical Co., Tokyo, Japan)
and 62.4 mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXPTM, Hercules Incorporated, Aqualon
Division, Wilmington, DE) were combined in a 30-cc bottle and mixed for 10 min. using
a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland).
15 The mixture was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller
with a 1/2" blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7,
Cameron Precision Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent
to an angle sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of
this material to flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30°
20 from vertical. The granulating fluid was pipetted in 1.0 to 0.5 mL increments, wet mixing
for 2.5 min. until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total
of 1.5 mL added). The granulation was tray-dried for 16 hrs at 50°C in a forced hot air
dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA).
Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

25

EXAMPLE 11

30 **PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH MAGNESIUM ALUMINUM SILICATE**

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (40.5 mg),
1.22 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia,
PA), 1.58 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 93.9 mg of
magnesium aluminum silicate (Veegum FTM, R.T. Vanderbilt Co., Norwalk, CT) and 62.4
35 mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXPTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division,

26 36

-24-

Wilmington, DE) were combined in a 30-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller with a 1/2" blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent to an angle sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of this material to flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30° from vertical. The granulating fluid was pipetted in 1.0 to 0.5 mL increments, wet mixing for 2.5 min. until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total of 1.5 mL added). The granulation was tray-dried for 16 hrs at 50°C in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

EXAMPLE 12

PREPARATION OF AMORPHOUS ATORVASTATIN CALCIUM USING A WET GRANULATION WITH POLACRILIN POTASSIUM

Amorphous atorvastatin calcium, prepared as described in Example 1 (40.5 mg), 1.22 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1.58 g of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 93.9 mg of polacrillin potassium (Amberlite IRP88™, Rohm and Haas Co., Philadelphia, PA) and 62.4 mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) were combined in a 30-cc bottle and mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller with a 1/2" blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent to an angle sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of this material to flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30° from vertical. The granulating fluid was pipetted in 1.0 to 0.5 mL increments, wet mixing for 2.5 min. until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total of 1.5 mL added). The granulation was tray-dried for 16 hrs at 50°C in a forced hot air dryer (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA). Material was analyzed as described in Example 2, and results are reported in Table 1.

2737

-25-

Table 1 Effect on drug purity of material formed by wet granulations of atorvastatin with intragranular disintegrants.

Example No.	Disintegrant	% Atorvastatin Lactone (as determined by HPLC)
2	control (no disintegrant)	0.21
3	croscarmellose sodium	5.47
4	sodium starch glycolate	0.41
5	corn starch	0.25
6	pregelatinized starch	0.20
7	sodium alginate	0.52
8	alginic acid	15.71
9	powdered cellulose	0.41
10	hydroxypropylcellulose	0.38
11	magnesium aluminum silicate	0.12
12	polacrillin potassium	0.29

5

EXAMPLE 13

PREPARATION OF WET GRANULATIONS OF ATORVASTATIN AND TABLETS THEREOF WITH PROCESS PROVIDING PURE ATORVASTATIN WITH RANGE OF DISINTEGRANTS

10

To 13.30 g of material prepared in Example 2 was added 0.858 g of one of the following disintegrants: (a) sodium starch glycolate; (b) croscarmellose sodium; (c) corn starch, or (d) pregelatinized starch in a 60-cc bottle. The blends were mixed for 5 min. using a Turbula Shaker Mixer. To this blend was added, in each case, 0.143 g of magnesium stearate (Mallinckrodt Co., St. Louis, MO). The formulations were then blended 3 min. using a Turbula Shaker Mixer. Material was analyzed for the level of lactone as described in Example 2 and results are reported in Table 2. Tablets were made under manual power using a single station Manesty F-Press (Manesty, Liverpool, United Kingdom). A 13/32" SRC punch and die was used to produce tablets with weights of 450 mg each. The target tablet hardness was 12 kP with a range of 10-14 kP (tablet hardness was tested using a Schleuniger Tablet Hardness Tester, Dr. Schleuniger Pharmatron AG,

15

20

2838

-26-

Solothurn, Switzerland). Material was analyzed as described in Example 2 and results are reported in Table 2.

Table 2 Unexpected beneficial effect on drug purity for wet granulations of atorvastatin with extragranular disintegrants.

Example	Disintegrant	% Atorvastatin Lactone (as determined by HPLC)
2	control, no disintegrant	0.21
13a	sodium starch glycolate	0.25
13b	croscarmellose sodium	0.24
13c	corn starch	0.24
13d	pregelatinized starch	0.24

EXAMPLE 14

CONTROL OF WET GRANULATION OF ATORVASTATIN WITH NO VOLATILE BASE

Amorphous atorvastatin calcium prepared as described in Example 1 (62.1 mg), 1772.1 mg of microcrystalline cellulose (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1010.4 mg of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 62.1 mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE), and 93.3 mg of croscarmellose sodium (Ac-Di-SolTM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) were placed in a 30-cc glass bottle. The combined dry components were mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture was then granulated in the 30-cc bottle, using a bent micro-spatula impeller with a 1/2" blade on a variable speed mini-drill press (Micro-Drill model 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora, CA 95370). Prior to use, the blade was bent to an angle sufficient to sweep the material being granulated, and to allow a portion of this material to flow over the top of the blade. The blade was bent to an angle about 30° from vertical. The

39

-27-

granulating fluid was pipetted in 0.5 to 1.0 mL increments, wet mixing for 4 min. until a suitable granulation was formed based upon visual observations (total of 2.5 mL added). The wet granulation was dried overnight at 50°C for 16 hr. in a forced hot air tray dryer. Material was analyzed for the level of lactone as described in Example 2, with the modification of using 275 mg granulation instead of 400 mg. Results are reported in Table 3.

EXAMPLE 15

PREPARATION OF WET GRANULATIONS OF AMORPHOUS ATORVASTATIN WITH VOLATILE BASES

Amorphous atorvastatin calcium prepared as described in Example 1 (62.1 mg), 1772.1 mg of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1010.4 mg of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 62.1mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE), and 93.3 mg of croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) were placed in a 30-cc glass bottle. The combined dry components were mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The mixture was then granulated as described in the control above using volatile base solutions for the tests: (a) 2.5 mL of 30% ammonium hydroxide (J. T. Baker Co.), (b) 2.5 mL of 3% ammonium hydroxide, (c) 2.5 mL of 0.00012% ammonium hydroxide, (d) 2.0 mL of 40% tetrabutylammonium hydroxide (Mallinckrodt Co.). The wet granulations were dried overnight at 50°C for 16 hr. in a forced hot air tray dryer. For each sample, material was analyzed for the level of lactone as described in Example 2, with the modification of using 150 mg of the granulation and the extraction volume of 30 mL. Results are reported in Table 3.

Table 3 Unexpected beneficial effect on drug purity for wet granulations of atorvastatin with added volatile bases.

Example	Volatile Base	% Atorvastatin Lactone (as determined by HPLC)
14	control, no base	4.35

20040

-28-

15a	30% ammonium hydroxide	0.47
15b	3% ammonium hydroxide	0.46
15c	0.00012% ammonium hydroxide	2.75
15d	40% tetrabutylammonium hydroxide	below limit of quantification (<0.1%)

EXAMPLE 16**PREPARATION OF WET GRANULATIONS OF AMORPHOUS
ATORVASTATIN WITH DRYING AT DIFFERENT TEMPERATURES**

Amorphous atorvastatin calcium as prepared in Example 1 (40.5 mg), 1218.8 mg of microcrystalline cellulose (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1572.1 mg of lactose, hydrous (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 62.5mg of hydroxypropyl cellulose (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE), and 93.8 mg of sodium starch glycolate (Explotab™, Penwest Pharmaceuticals Co., Cedar Rapids, IA) were placed in a 30-cc glass bottle. The combined dry components were mixed for 10 min. using a Turbula Shaker Mixer (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland). The granulating liquid, made in excess, was made by combining 99g of H₂O with 1g of polysorbate 80 (Tween 80™, Spectrum Chemicals & Lab Products, Gardena, CA) in a 125 mL flask and mixing. The powder mixture was then granulated as described in Example 1 using 2.5 mL of the granulating liquid, wet mixing for 4 min. The wet granulation was then divided into three approximately equal portions. Each portion was dried under the following conditions for 16 hr.: (a) 30°C vacuum oven, (b) 50°C convection oven, and (c) 70°C vacuum oven. For each sample, material was analyzed for the level of lactone (based on the ratio of lactone peak integration compared to the total peak integrated areas using HPLC) by adding 300 mg of material to 1:2:2 (v:v:v) of 0.05M ammonium acetate buffer (pH 7.4):acetonitrile:tetrahydrofuran and shaking for 20 minutes. This mixture was filtered using a disposable 0.45 µm polytetrafluoroethylene membrane (Whatman) and analyzed using an HPLC (HP 1100, Zorbax SB-C8 5 µm particle size, 25.0 cm x 4.6 mm column, thermostated to 35°C; injection volume 20 µL; flow rate 1.5 mL/min.; 244 nm detection). The elution used a linear gradient starting from a 67:21:12 (v:v:v) and switching to 54:34:12 (v:v:v) of 0.05M ammonium acetate buffer (pH 5.0):acetonitrile:tetrahydrofuran after 40 minutes (100% of the latter mixture after 55 minutes). Results reported in Table 4.

off 41

Table 4 Unexpected beneficial effect on drug purity for wet granulations of atorvastatin when dried at lower temperatures.

Example	Drying Conditions	% Atorvastatin Lactone (as determined by HPLC)
16a	30°C vacuum oven	0.25
16b	50°C convection oven	1.18
16c	70°C vacuum oven	4.36

42

-30-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A wet granulated pharmaceutical composition of atorvastatin with less than about 5 weight% of an alkaline earth metal salt additive comprising:
 - 5 (a) atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) a disintegrant or combination of disintegrants, wherein said wet granulated pharmaceutical composition contains not more than about 3% atorvastatin lactone based on the ratio of lactone peak area compared to the total drug-related peak integrated areas using HPLC.
- 10 2. The wet granulated pharmaceutical composition of Claim 1 wherein said composition includes less than about 0.5 weight% of Tween 80.
- 15 3. The wet granulated pharmaceutical composition of Claim 2 wherein said atorvastatin is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 4. A unit dosage form prepared from the wet granulated composition of Claim 1.
5. The unit dosage form of Claim 4 wherein said unit dosage form is a tablet or capsule.
- 25 6. The wet granulated pharmaceutical composition of Claim 1 wherein said disintegrant or combination of disintegrants is present at between about 1 and 10% (w:w) of said composition.
- 30 7. The wet granulated pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein said disintegrant or combination of disintegrants is selected from the groups consisting of sodium starch glycolate, starch, corn starch,

113-43

-31-

pregelatinized starch, sodium alginate, powder cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate and polacrillin potassium.

- 5 8. The wet granulated pharmaceutical composition according to Claim 1
 wherein said composition also contains at least one active drug in addition
 to the atorvastatin.
- 10 9. A method for preparing a wet-granulated composition of atorvastatin
 comprising:
- 15 (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt
 thereof with sodium starch glycolate, starch, sodium alginate,
 powder cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum
 silicate or polacrillin potassium or combinations thereof, and
 optionally other excipients.
- (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or mixtures thereof to
 the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate
 granules;
- 20 (c) optionally milling or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;
- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) optionally mixing in other excipients; and
- (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.
- 25 10. A method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin
 comprising:
- (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt
 thereof with a diluent less than 2 weight% of a disintegrant.
- 30 (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or mixtures thereof to
 the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate
 granules;
- (c) optionally milling or sieving said wet granules;
- (d) drying said granules;

44

-32-

- (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
- (f) mixing in a disintegrant and optionally other excipients; and
- (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.

- 5 11. A method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin comprising:
- (a) combining atorvastatin or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more excipients;
 - (b) adding, under shear, a sufficient amount of a volatile base
10 dissolved in water, isopropanol or ethanol or a mixture thereof, to generate granules;
 - (c) optionally milling or sieving said wet granules;
 - (d) drying said granules;
 - (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
 - 15 (f) optionally mixing in other excipients as needed to make the final composition; and
 - (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.
- 20 12. A 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 Claims 9, 10, or 11 is combined with at least one other active drug and optionally additional excipients.
- 25 13. The method of treating hypercholesterolemia and/or hyperlipidemia, osteoporosis, benign prostatic hyperplasia, and Alzheimer's disease comprising a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of Claim 1.
- 30 14. The kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of Claim 1 prepared in the form of a unit dosage form from said composition and a container for containing said dosage form.

45
JS

-33-

15. The kit according to Claim 14 containing a form of atorvastatin that is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

H/46

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE ATORVASTATINAREFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de
5 EE.UU. N° 60/478,119 presentada el 12 de junio de 2003.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden ator-
10 vastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables y a un procedimiento para la prepa-
ración de las mismas, a kits que contienen dichas composiciones, así como a métodos de
usar dichas composiciones para tratar sujetos que padecen hipercolesterolemia y/o hi-
perlipidemia, osteoporosis, así como hiperplasia prostática benigna (abreviadamente en
inglés BPH), y la enfermedad de Alzheimer.

15

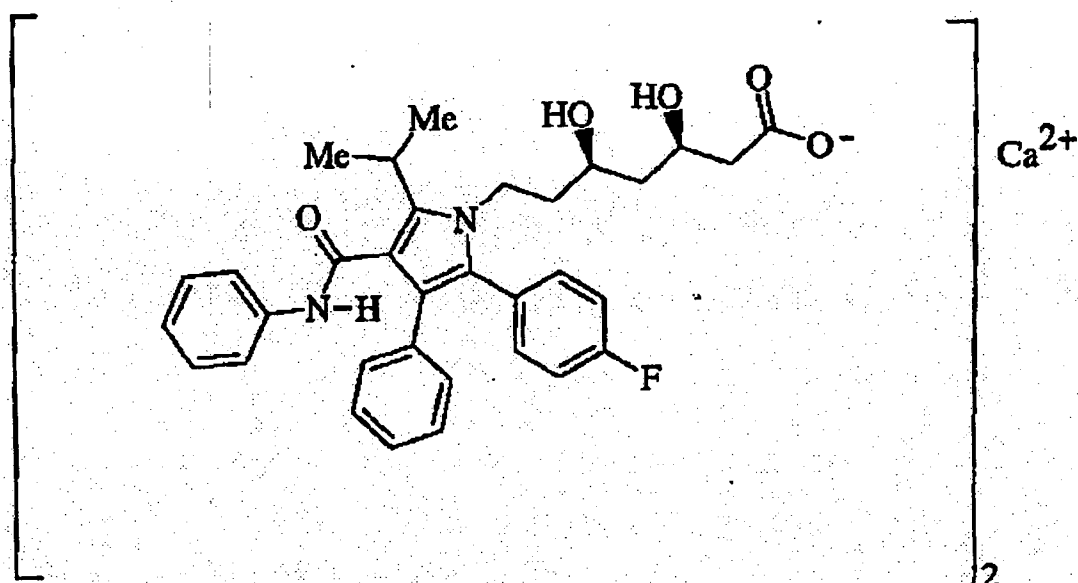
FUNDAMENTO DE LA INVENCION

La conversión de 3-hidroxi-3-metilglucaril-coenzima A (HMG-CoA) en meva-
lonato es una etapa temprana y limitante de la velocidad en la vía biosintética del coles-
20 terol. Esta etapa es catalizada por la enzima HMG-CoA-reductasa. Las estatinas inhiben
la HMG-CoA-reductasa de modo que no catalizan esta conversión. Como tales, las esta-
tinas son colectivamente potentes agentes reductores del nivel de lípidos.

La atorvastatina calcio, descrita en la patente de EE.UU. n° 5.273.995 que se
incorpora en la presente memoria como referencia, se vende corrientemente como Li-
25 pitor® que tiene el nombre químico 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 (1:2) y

HA 47

la fórmula:



La atorvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores competitivos selectivos de la HMG-CoA-reductasa. Como tales, la atorvastatina calcio es un compuesto potente reductor del nivel de lípidos y por tanto 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 cierto numero de patentes que describen la atorvastatina, formulaciones de atorvastatina, así como procesos y compuestos intermedios claves para preparar atorvastatina. Estas incluyen: las patentes de EE.UU. números 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, las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

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

Las formas cristalinas de la atorvastatina calcio se describen en las patentes de EE.UU. números 5.969.156 y 6.121.461 que se incorporan en la presente memoria como referencia. Otras formas cristalinas cristalinas de atorvastatina se describen en la patente de EE.UU. 6.605.729, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

40

Adicionalmente, cierto número de solicitudes de patentes internacionales publicadas han descrito formas cristalinas de atorvastatina, así como procesos para preparar atorvastatina amorfa. Estas 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; 5 WO 02/057229; WO 02/057274; WO 02/059087; WO 02/072073; WO 02/083637; WO 02/083638; WO/03/011826; WO/050085; WO03/070702; y WO 04/022053.

Se ha descrito que las formas amorfas de cierto número de fármacos exhiben diferentes características de disolución y en algunos casos diferentes patrones de biodisponibilidad para la forma cristalina (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990;38:2003-2007). Para 10 algunas indicaciones terapéuticas un patrón de biodisponibilidad puede estar favorecido respecto a otro.

Las variaciones en la velocidad de disolución pueden hacerlas ventajosas para producir formulaciones de atorvastatina en las formas cristalina o amorfa. Por ejemplo, para algunos usos potenciales de atorvastatina (por ejemplo, el tratamiento agudo de pacientes 15 que tienen ictus 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) una rápida iniciación de la actividad puede ser altamente beneficiosa en mejorar la eficacia del fármaco.

La preparación de formulaciones sólidas de atorvastatina se describe en las patentes de EE.UU 5.686.184 y 6.126.971. En el proceso descrito en dichas patentes, la atorvastatina se combina con un aditivo estabilizante, tal como una sal de un metal alcalino-térreo, y excipientes y se somete a granulación en húmedo empleando agua y un tensioactivo (TweenTM 80). Debido a que los aditivos constituidos por sales de metales alcalino-térreos pueden afectar a la biodisponibilidad, sigue existiendo la necesidad de proporcionar atorvastatina en una composición granulada en húmedo en la que dicha composición esté sustancialmente exenta de aditivo constituido por sal de metal alcalino térreo. Similarmente, 25 puede ser deseable minimizar el uso de cualesquiera aditivos constituidos por agentes alcalinizantes en una composición de atorvastatina para evitar problemas de biodisponibilidad potencial y evitar interacciones cuando el fármaco se usa en forma de dosificación en combinación con otros fármacos. 30

1994

Las solicitudes de patentes de EE.UU., presentadas el mismo día que la presente, comúnmente cedida, número del expediente del agente PC25684, Número de serie _____ describe una forma de dosificación unitaria que comprende atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables preparadas sin una etapa de granulación, y la de número del expediente del agente PC25686 describe una composición farmacéutica granu-
5 lada en seco que comprende atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la preparación y almacenamiento de formas de dosificación unitaria de atorvastatina, es importante proporcionar el fármaco activo en forma pura. Además, es deseable conseguir esta alta pureza y estabilidad con una formulación tan sencilla como sea posible.
10 Así pues, sigue existiendo la necesidad de proporcionar formulaciones y procesos sencillos para la preparación de formas de dosificación unitaria de atorvastatina que tengan bajos niveles de impurezas. Además, sigue existiendo la necesidad de proporcionar formulaciones de atorvastatina adecuadas para formas de dosificación unitarias con las cuales se obtenga una adecuada pureza del fármaco, estabilidad, y velocidad de disolución adecuada y
15 biodisponibilidad con la mínima adición de agentes alcalinizantes.

Una unidad de dosificación unitaria preferida para atorvastatina es un comprimido. Para fármacos activos en comprimidos que han de absorberse rápidamente una vez tragados, generalmente es importante que el comprimido se desintegre rápidamente una vez expuesto a los fluidos del tracto gastrointestinal. Al mismo tiempo es importante que los
20 comprimidos sean suficientemente duros de modo que no se rompan o fragmenten durante la fabricación, manipulación o almacenamiento. Estas necesidades aparentemente contradictorias pueden satisfacerse mediante la adición de desintegrantes a la composición. En la técnica anterior se han descrito cierto número de desintegrantes para composiciones de atorvastatina, incluyendo carboximetil-celulosa de calcio, almidón y croscarmelosa sodio
25 (véanse las patentes de EE.UU. números 5.686.014 y 6.126.971). Cuando se usa atorvastatina con niveles mínimos de aditivo alcalinizante o un aditivo constituido por una sal de metal alcalino-térreo, hemos encontrado inesperadamente que con el proceso estándar de granulación en húmedo, solamente ciertos desintegrantes proporcionan comprimidos de atorvastatina con aceptable pureza. Esto es especialmente inesperado puesto que se encon-
30 tró que el desintegrante usado en formulaciones comerciales (croscarmelosa sodio) era in-

5050

aceptable para granulaciones en húmedo de atorvastatina amorfa con mínimos niveles añadidos de aditivos alcalinizantes o aditivos constituidos por sal de metal alcalino-térreo. Además esta estabilidad se mantiene inesperadamente incluso cuando la atorvastatina está en forma amorfa. Además de mejoras en la formulación, hemos desarrollado un proceso de
5 granulación en húmedo para la incorporación de desintegrantes en formulaciones que proporcionan atorvastatina con alta pureza, incluso para desintegrantes que proporcionan pobre estabilidad con el proceso estándar.

Hemos encontrado además que cuando se usa una granulación en húmedo de atorvastatina (especialmente atorvastatina no cristalina), la pureza del fármaco puede mejorar
10 rarse por la adición de bases volátiles al disolvente de granulación. Estas bases volátiles proporcionan una pureza mejorada del fármaco en la forma de dosificación, aunque dichas bases volátiles no estén presentes en la formulación final, y como tales no pueden afectar a la biodisponibilidad.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de
15 dosificación estable de atorvastatina que tiene una buena velocidad de desintegración y biodisponibilidad. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición pura y estable de atorvastatina con niveles mínimos de aditivos constituidos por sales de metal alcalino-térreo u otros agentes alcalinizantes añadidos en la composición.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 Consiguientemente, el primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo, con menos de aproximadamente 5% en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino-térreo, que comprende:

- (a) atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- (b) un desintegrante o combinación de desintegrantes, en donde dicha composición
25 ción farmacéutica granulada en húmedo contiene no más que aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina basado en la relación del área del pico de lactona comparada con las áreas totales integradas de los picos relacionados con el fármaco empleando HPLC.

3751

Un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo, con menos de aproximadamente 5% en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino-térreo, que comprende:

- 5 (a) atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos un fármaco activo; y
- (c) un desintegrante o combinación de desintegrantes, en donde dicha composición farmacéutica granulada en húmedo contiene no más de aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina basado en la relación del área del pico de lactona comparada con las áreas totales integradas de los picos relacionados con el fármaco empleando HPLC.

Un tercer aspecto de la presente invención es un método para preparar una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo, que comprende:

- 15 (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con almidón-glicolato de sodio, almidón, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de aluminio y magnesio o polacrilina potasio o sus combinaciones, y opcionalmente otros excipientes;
- (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
- (c) opcionalmente, moler o tamizar dichos gránulos húmedos;
- 20 (d) secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes; y
- (g) opcionalmente, conformar la composición en formas de dosis unitaria.

Un cuarto aspecto de la presente invención es un método para preparar una composición farmacéutica de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- 25 (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un diluyente con menos de 2% en peso de un desintegrante;
- (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
- 30 (c) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;

5252

- (d) secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) mezclar en un desintegrante y opcionalmente otros expedientes; y
- (g) opcionalmente conformar la composición en formas de dosificación unitaria.

5

Un quinto aspecto de la presente invención es un método de preparar una composición farmacéutica de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes;
- 10 (b) añadir, bajo cizallamiento, un cantidad suficiente de una solución de una base volátil disuelta en agua, isopropanol o etanol o una de sus mezclas, para generar gránulos ;
- (c) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
- (d) secar dichos gránulos;
- 15 (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes según sea necesario para obtener la composición final; y
- (g) opcionalmente, conformar dicha composición en formas de dosificación unitaria.

15

20 Un sexto aspecto de la presente invención es un método de preparar una composición farmacéutica de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos un fármaco activo con almidón-glicolato de sodio, almidón, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de magnesio y aluminio, o polacrilina potasio o sus combinaciones, y opcionamente otros excipientes;
- 25 (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
- (c) opcionamente, moler o tamizar dichos gránulos húmedos;
- 30 (d) secar dichos gránulos;

25

30

3/53

- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes; y
- (g) opcionalmente, conformar la composición en formas de dosificación unitaria.

Un séptimo aspecto de la presente invención es un método de preparar una composición farmacéutica de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos un fármaco activo con un diluyente con menos de 2% en peso de un desintegrante;
- (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
- (c) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
- (d) secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) mezclar en un desintegrante y opcionalmente en otros excipientes; y
- (g) opcionalmente, conformar la composición en formas de dosificación unitaria.

Un octavo aspecto de la presente invención es un método de preparar una composición farmacéutica de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos un fármaco activo y uno o más excipientes;
- (b) añadir, bajo cizallamiento, una cantidad suficiente de una solución de una base volátil disuelta en agua, isopropanol o etanol, o una de sus mezclas, para generar gránulos;
- (c) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
- (d) opcionalmente, secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) opcionalmente mezclar en otros excipientes según sea necesario para obtener la composición final; y
- (g) opcionalmente, conformar dicha composición en formas de dosificación unitaria.

2154

Un noveno aspecto de la presente invención es un kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de comprimidos o cápsulas preparadas a partir de una composición de atorvastatina granulada en húmedo, preparada en la forma de una forma de dosificación unitaria a partir de dicha composición y un envase para contener dichas formas de dosificación unitaria

Un décimo aspecto de la presente invención es un método de usar la composición farmacéutica para tratar sujetos que padecen hipercolesterolemia, y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La atorvastatina puede prepararse fácilmente, por ejemplo, como se describe en las patentes de EE.UU. números 4.681.893, 5.273.995 y 5.969.156 que se incorporan en la presente memoria como referencia. La sal hemicálcica de atorvastatina se vende corrientemente como Lipitor®.

La atorvastatina existe en cierto número de formas morfológicas que varían desde formas altamente cristalinas a formas con grados variables de desorden. Algunas de estas formas desordenadas de la presente invención poseen algo de estructura como lo indican los patrones de difracción de rayos X de polvo. Para la finalidad de la presente invención, todas las formas de atorvastatina se benefician de la invención y están incluidas en el alcance de la invención. Las formas menos ordenadas de atorvastatina, especialmente las formas amorfas o predominantemente amorfas, se benefician particularmente de la invención. Tales formas pueden prepararse, por ejemplo, a partir del material cristalino usando métodos descritos en la patente de EE.UU. 6.087.511, que se incorpora en la presente memoria como referencia. Alternativamente, el material de atorvastatina amorfo puede prepararse de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud de patente presentada el mismo día que la presente, y comúnmente cedida, número del caso del agente PC25825, número de serie _____. Para la práctica de la presente invención la atorvastatina no cristalina y cristalina puede prepararse por cualquier método conocido en la técnica. La siguiente es una lista no exclusiva de patentess y solicitudes de patentes publicadas que describen formas preferidas de atorvastatina para la presente invención: Patente de EE.UU. 5.969.156; Patente de EE.UU. 6.121.461; Patente de EE.UU. 6.605.729; solicitud de patente internacional WO

455

01/36384; solicitud de patente internacional WO 02/41834; solicitud de patente internacional WO 02/43732; solicitud de patente internacional WO 02/051804; solicitud de patente internacional WO 02/057229; solicitud de patente internacional WO 03/011826; solicitud de patente internacional WO 03/050085; solicitud de patente internacional WO03/070702; y la solicitud de patente internacional WO 04/0220503. Todas las patentes y solicitudes anteriores se incorporan en la presente memoria como referencia.

La atorvastatina puede ser utilizada en la forma en que se prepara, o puede ser sometida a un proceso que cambia la naturaleza física de las partículas. Por ejemplo, el material puede molerse por cualquier proceso conocido en la técnica. Ejemplos no exclusivos de tales procesos incluyen molienda mecánica y molienda a chorro. Las partículas producidas bien sea directamente por el proceso de formación de atorvastatina no cristalina o bien después de una operación molienda, proporcionan preferiblemente diámetros medios de partículas en el intervalo de 1-200 μm ; más preferiblemente entre 5 y 150 μm .

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de atorvastatina se forman con metates y aminas, tales como metales alcalinos y alcalino-térreos o aminas orgánicas. Ejemplos de metales alcalinos usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, dicitohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina, y procaina (véase por ejemplo, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", J. of 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 la manera convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional. Las formas de ácido libre difieren algo de sus respectivas formas de sales en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por otro lado las sales pueden ser equivalentes a sus respectivos ácidos libres para los fines de la presente invención.

Adicionalmente la atorvastatina puede existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas,

incluyendo las formas hidratadas, se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de atorvastatina que son al menos algo desordenadas o una mezcla de formas desordenadas y cristalinas de atorvastatina se benefician más significativamente de la presente invención. Por la expresión "algo desordenadas" se quiere significar que la anchura de línea (anchura del pico en la mitad de su altura) de cualesquiera de los picos medidos usando difracción de rayos X de polvo (abreviadamente PXRD por sus iniciales en inglés powder x-ray difraction) tiene valores del ángulo 2 theta mayores que 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 entenderse que la combinación de las formas cristalina y algo desordenadas de atorvastatina darán la vez picos agudos (es decir, valores menores que 2° para el ángulo 2 theta) y picos anchos (es decir, mayores que 2°), y tales combinaciones de formas se benefician de la presente invención.

Se ha encontrado 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 al mismo tiempo que se mantiene la eficacia del fármaco. Por consiguiente es deseable proporcionar la atorvastatina en una forma capaz de proporcionar una baja dosis al paciente. Para los fines de la presente invención, la dosis proporcionada por la forma de dosificación final de atorvastatina está preferiblemente entre 0,5 y 120 mgA (en donde mgA significa miligramos de fármaco activo basado en el ácido libre); más preferiblemente entre 5 y 80 mgA.

Por conveniencia y facilidad de cumplimiento por parte del paciente, la mayoría de los fármacos se suministran en formas de dosificación unitaria. Para sustancias farmacéuticas sólidas, estas formas de dosificación unitaria son generalmente comprimidos y cápsulas. En la presente invención, la forma de dosificación unitaria está preferiblemente en la forma de una cápsula o un comprimido, más preferiblemente está en la forma de un comprimido. La preparación de estas formas implica una etapa necesaria de llenar una matriz o cápsula con polvo. Con el fin de que las dosis unitarias tengan la misma potencia con márgenes admisibles (desviación típica relativa (DTR) de menos de 6%, para satisfacer las directrices

25x

de la Fase I y menos de 7,8% para satisfacer las directrices de la Fase II de la Farmacopea de Estados Unidos (USP); no debe haber ninguna segregación significativa de los componentes de la formulación. Por esta razón, puede ser deseable granular atorvastatina especialmente cuando el fármaco se usa a bajas dosis. La granulación en húmedo fija el fármaco con excipientes y por tanto minimiza cualquier tendencia a la segregación.

La presente invención describe procesos y formulaciones de granulación en húmedo que proporcionan atorvastatina en una forma pura y estable. El término "impurezas" describe materiales en la sustancia farmacéutica presentes en el procedimiento de síntesis y purificación y cualesquiera materiales a base de fármacos formados en la preparación de la forma de dosificación unitaria. El término "degradantes" se refiere a cualesquiera materiales a base de fármacos generados después de la preparación de la forma de dosificación unitaria (durante la vida útil de la forma de dosificación). El análisis de impurezas y degradantes se realiza usando técnicas de cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (HPLC) en muestras extraídas como es conocido en la técnica. Los cálculos de las cantidades de impurezas y degradantes se expresan como el porcentaje de área integrada de todos los picos distintos del pico correspondiente al fármaco dividido por el porcentaje de área integrada de todos los picos o cuando sea posible basándose en el factor de respuesta para la integración de los picos a partir de muestras de materiales auténticos.

En la formulación de atorvastatina con una granulación en húmedo, las combinaciones de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, aromatizantes, lubricantes y otros aditivos se usan para proporcionar las propiedades necesarias para las formas de dosificación unitaria como es conocido en la técnica. Por ejemplo, para la preparación de comprimidos, la combinación proporciona una dureza adecuada de los comprimidos en la compresión, al mismo tiempo que proporciona una rápida desintegración *in vivo*. Aunque existe un amplio grado de variación en formular atorvastatina para satisfacer estas condiciones, típicamente tales formulaciones de comprimidos contienen aproximadamente 1-40% (peso/peso) de fármaco, 1-15% de desintegrante, aproximadamente 0-10% de aglutinante y aproximadamente 0,5-2% de lubricante, comprendiendo el resto un diluyente y/o otros componentes. Los aglutinantes preferidos incluyen carboximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, dextrina, goma guar, hidroxipropilmetil-celulosa, maltodextrina, metil-

500

celulosa, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos y alginato de sodio; un aglutinante particularmente preferido es hidroxipropil-celulosa. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. Los diluyentes preferidos incluyen fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, maltitol, maltodextrina, maltosa, celulosa microcristalina, polimetacrilatos, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, cloruro de sodio, sorbitol, sacarosa y talco.

En la práctica de la presente invención, el nivel de sal de metal alcalino-térreo en la composición es preferiblemente aproximadamente 0,5% (en peso/peso), más preferiblemente, aproximadamente 0-3% ; más preferiblemente aproximadamente 0,2%. También se prefiere que el nivel de otros aditivos constituidos por agentes alcalinizantes en la composición sea aproximadamente 0-5% (en peso/peso); más preferiblemente aproximadamente 0-3%; más preferiblemente aproximadamente 0,2%. También se prefiere que los polímeros amínicos y los polímeros amídicos estén en proporción menor que aproximadamente 0,5% (en peso/peso), más preferiblemente, aproximadamente 0-3% ; más preferiblemente aproximadamente 0,2% de la formulación. Ejemplos de tales polímeros se describen en la solicitud de patente internacional WO 01/76566A1.

Los agentes alcalinizantes son aditivos o excipientes que tiene la propiedad de incrementar el pH de las formulaciones, cuando dichas formulaciones se añaden a agua. Ejemplos de agentes alcalinizantes incluyen bases inorgánicas y orgánicas (tampones). Ejemplos de alcalinizantes inorgánicos incluyen citrato, carbonato, bicarbonato, fosfato, sulfato, benzoato y ascorbato de sodio o de potasio, y carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Los últimos dos ejemplos también son representativos de sales de metales alcalino-térreos. Ejemplos de agentes alcalinizantes orgánicos incluyen aminas. Ejemplos específicos de aminas incluyen N-metilglucamina, guanina y arginina.

En la preparación de formulaciones de atorvastatina por el proceso de granulación en húmedo puede usarse cualquier método conocido en la técnica para granulación en húmedo para los fines de la presente invención. Un elemento importante de estos procedimientos es que la solución de granulación se añade a la composición de atorvastatina mientras que la mezcla de polvo está bajo cizallamiento. Este cizallamiento sirve para disgregar los grumos incipientes y proporcionar con ello una granulación más uniforme. Ejemplos no

5/19

limitativos de tales procesos de cizallamiento incluyen granulación en húmedo con alto cizallamiento, granulaciones en lecho fluido, granulación con extrusión y granulación en húmedo con bajo cizallamiento (en dispositivos tales como agitadores, mezcladores y homogeneizadores, incluyendo mezcladores con tolva). La cantidad de disolvente de granulación en húmedo añadida se determina en base a una humectación adecuada para aglutinar la mayoría de las partículas finas. La adición de disolvente de granulación en húmedo puede llevarse a cabo empleando cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el líquido puede añadirse en adiciones rápidas únicas o múltiples, pulverizarse sobre un lecho polvo agitado, bombearse directamente sobre el polvo o introducirse en el gas fluidizante. Los tiempos de mezclamiento con el líquido se optimizan generalmente de tal modo que la mayoría de las partículas finas se aglutinen en gránulos, aunque los gránulos por si mismos no estén sobre-endurecidos.

Una vez que se han formado los gránulos, a veces es ventajoso moler, triturar o tamizar el material mientras que está húmedo (reblandecido) como es conocido en la técnica. La composición húmeda se seca preferiblemente antes de usarla en la conformación de las formas de dosificación unitaria. Dicho secado puede realizarse por cualquier método conocido en la técnica. Ejemplos no limitantes de estos métodos incluyen secado por aire, secado en lecho fluido, secado por microondas, secado en horno, secado por radiofrecuencia, secado de horno a vacío, y secado en horno de convección. Hemos encontrado que la temperatura de secado es importante para controlar bajos niveles de impurezas de atorvastatina. Preferiblemente la temperatura de secado no sobrepasa aproximadamente 60°C; más preferiblemente la temperatura no sobrepasa aproximadamente 50°C, más preferiblemente la temperatura no sobrepasa aproximadamente 40°C. Una vez que los gránulos están secos a veces es deseable reducir el tamaño de partículas por molienda, trituración o tamizado, como es conocido en la técnica. Después de este momento se añade típicamente un lubricante seguido por un corto período de tiempo de mezclamiento (aproximadamente 1-10 minutos), llevado típicamente a cabo en un mezclador de bajo cizallamiento, tal como un mezclador de tambor. Ejemplos de dichos mezcladores de tambor incluyen mezcladores de tolva, mezcladores V y mezcladores TurbulaTM. El lubricante preferido es estearato de magnesio. Una vez se obtiene la mezcla, se preparan las formas de dosificación unitaria por métodos co-

68

nocidos en la técnica. Las formas de dosificación unitaria preferidas incluyen comprimidos o cápsulas. Los comprimidos se preparan llenando una matriz con la composición que contiene atorvastatina y luego comprimiendo con un punzón que se acopla con la matriz. Las cápsulas se preparan llenando cubiertas de cápsulas conformadas y luego sellando. Dichas

5 operaciones se llevan a cabo usando una prensa rotatoria para comprimidos o una máquina comercial de llenado de cápsulas. Ejemplos no exclusivos de prensas rotatorias para comprimidos incluyen las producidas por Niro Pharma Systems (Columbia, MD), Kilian and Company (Horsham, PA), Korsch (Berlín, Alemania) y Elizabet-Hata International (North Huntingdon, PA). Ejemplos no exclusivos de equipos comerciales de llenado de cápsulas

10 incluyen los fabricados por Capsugel (Morris Plains, NJ) y CapPlus Technologies (Phoenix, AZ). Los comprimidos así preparados pueden ser revestidos luego opcionalmente para proporcionar facilidad de tragado, un texto con la marca del propietario o de identificación, y/o protección de la forma de dosificación. La forma de dosificación unitaria final se envasa luego empleando métodos conocidos en la técnica. Para la presente invención, el envase

15 tiene preferiblemente la forma de blísteres de forma fría de lámina-lámina, blísteres de plástico o frascos sellados que contienen desecantes. Opcionalmente, el envase puede contener materiales que absorben oxígeno activo como se describe el documento EP-1242524 A2 o EP-1241110 A1, que se incorporan en la presente memoria como referencia.

La atorvastatina experimenta dos vías principales de degradación: lactonización y

20 de oxidación. La lactona se forma por condensación interna (pérdida de agua) del alcohol y el ácido carboxílico para formar un anillo de seis miembros. Esta es la principal degradación de la atorvastatina encontrada en la granulación en húmedo y la conformación de comprimidos, especialmente en ausencia de sales de metales alcalino-térreos. Hemos encontrado que el nivel de lactona en los comprimidos preparados por granulación en húmedo con

25 menos de 5% (en peso /peso) de aditivo constituido por sales de metales alcalino-térreos puede reducirse significativamente por combinación de la elección de excipientes y el proceso de granulación en húmedo.

Cuando la atorvastatina se prepara en forma de comprimidos, es deseable un desintegrante para proporcionar una rápida desintegración del comprimido en el tracto gastroin-

30 testinal y asegurar con ello que el fármaco está rápidamente disponible para absorción. En

la técnica anterior se describe un gran número de desintegrantes para uso con atorvastatina. Por ejemplo. La lista siguiente de desintegrantes se describe en la publicación de patente internacional WO 03/11283A1 en combinación con un agente alcalinizante y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo: carboximetil-celulosa de calcio, carboximetil-celulosa de sodio, sílice, croscarmelosa sodio, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metil-celulosa, polacrilina potasio, celulosa, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón-glicolato de sodio y almidón. En cierto número de patentes, los ejemplos se han enfocado al uso de croscarmelosa sodio (véase por ejemplo las patentes de EE.UU. 5.686.014, 6.126.971, 6.531.507B1, y la solicitud de patente europea publicada EP-1336405 A1). Este desintegrante también se usa en el producto comercial Lipitor®. Aunque muchos de estos desintegrantes proporcionan las adecuadas propiedades de desintegración en granulaciones en húmedo de atorvastatina con menos de 5% (en peso/peso) de aditivos constituidos por agentes alcalinizantes, hemos determinado inesperadamente que solamente algunos de los muchos desintegrantes posibles proporcionan la adecuada pureza del fármaco. De hecho, el desintegrante usado en la mayoría de los ejemplos (croscarmelosa sodio), se encontró inesperadamente que proporcionaba una pobre pureza del fármaco.

Los desintegrantes preferidos proporcionan formulaciones de atorvastatina con un nivel de lactona de atorvastatina menor que aproximadamente 3% (basado en el porcentaje de área de pico de lactona comparado con todos los picos relacionados con el fármaco por integración de HPLC) después de granulación en húmedo y secado; más preferiblemente los desintegrantes proporcionan niveles de lactona menores que aproximadamente 1%; y todavía más preferiblemente los desintegrantes proporcionan niveles de lactona menores que aproximadamente 0,5%.

Los desintegrantes adecuados para la presente invención también proporcionan tiempos de desintegración de los comprimidos producidos de preferiblemente menos que 30 minutos; todavía más preferiblemente menores que 15 minutos; y aún más preferiblemente menores que 8 minutos. Los tiempos de desintegración se miden usando soluciones tampón de fosfato de pH 6,8 con dispositivos de medida de la desintegración comercialmente disponibles.

19/6/2

Los desintegrantes preferidos para las composiciones útiles para la granulación en húmedo de atorvastatina con menos de aproximadamente 5% de aditivos constituidos por agentes alcalinizantes o sales de metales alcalino-térreos incluyen almidones, almidón-glicolato de sodio, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de aluminio y magnesio y polacrilina potasio. Los almidones particularmente preferidos incluyen almidón de maíz y almidón pregelatinizado. Estos desintegrantes se usan preferiblemente en composiciones de atorvastatina a niveles entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% (en peso/peso) de la formulación global; más preferiblemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8% (en peso/peso).

Los disolventes de granulación en húmedo preferidos tiene la propiedad de inducir adherencia entre las partículas sin disolución significativa de la atorvastatina, lo que podría causar que el fármaco cambiara de forma morfológica. Además, es preferible que dichos disolventes sean volátiles y de baja toxicidad, de tal modo que cualquier cantidad traza remanente no sea perjudicial. Como tales los disolventes de granulación preferidos son etanol e isopropanol. En muchos casos la combinación de estos disolventes puede ser ventajosa. Preferiblemente dichas combinaciones implican agua con etanol o isopropanol. Además, puede ser ventajoso añadir ingredientes al disolvente de granulación, como es conocido en la técnica. Por ejemplo, pueden incorporarse agentes aglutinantes, agentes humectantes y estabilizantes como parte del disolvente de granulación y están dentro del alcance de la presente invención.

Hemos encontrado que un aditivo particular para el disolvente de granulación, el agente humectante TweenTM 80 (polisorbato 80) es perjudicial para la estabilidad de la atorvastatina. Esto es sorprendente puesto que este aditivo se usa comúnmente en la mayoría de las formulaciones de la técnica anterior de atorvastatina (véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. números 5.686.104 y 6.6.126.971). Por lo tanto, es preferible que el nivel de Tween 80 usado en composiciones de granulación en húmedo de atorvastatina sea menor que 0,5% (en peso/peso), más preferiblemente menor que 0,2%; y aún más preferiblemente, menor que 0,1%.

Los procesos preferidos para preparar una granulación en húmedo de atorvastatina con menos de aproximadamente 5% de aditivos constituidos por agentes alcalinizantes y

sales de metales alcalino-térreos, con desintegrantes preferidos, comprenden las etapas siguientes:

- 5 (a) mezclar atorvastatina con un desintegrante preferido y opcionalmente algo o todo de excipiente restante necesario para la composición final. Estos otros excipientes pueden incluir diluyentes, aglutinantes y otros materiales necesarios para proceso, fluidez, estabilidad y formación de formas de dosificación unitaria;
- 10 (b) añadir un disolvente de granulación mientras que el material de la etapa (a) está bajo cizallamiento. Los disolventes de granulación preferidos incluyen agua, etanol, isopropanol, y sus combinaciones. Otros ingredientes pueden añadirse al disolvente de granulación como es conocido en la técnica. Ejemplos de dichos aditivos son aglutinantes, agentes humectantes, estabilizantes y tampones. El disolvente puede ser aplicado por cualquier método conocido en la técnica. Los métodos preferidos de aplicar el disolvente al mismo tiempo que imparten cizallamiento, incluyen granulación con alto cizallamiento, granulación con bajo cizallamiento, granulación en lecho fluido granulación por extrusión;
- 15 (c) opcionalmente, el material de la etapa (b) puede molerse, triturarse o tamizarse. Este material húmedo se seca luego, preferiblemente usando secado por aire, secado en lecho fluido, secado en horno o secado en microondas. El secado se realiza preferiblemente de tal modo la temperatura de secado no sobrepase aproximadamente 60°C; más preferiblemente, la temperatura no debe sobrepasar aproximadamente 50°C; más preferiblemente, la temperatura no debe sobrepasar aproximadamente 40°C;
- 20 (d) opcionalmente, este material se muele o tamiza luego;
- 25 (e) el material se mezcla luego con excipientes adicionales; y
- (f) la composición se conforma opcionalmente en una forma de dosificación unitaria, preferiblemente un comprimido o cápsula.

También hemos encontrado que aún cuando se usen desintegrantes que inducen lactonización del fármaco (en ausencia de base) durante una granulación en húmedo, es

64

posible incorporar dichos excipientes mediante un cambio en el proceso para la adición del desintegrante. Más específicamente, hemos encontrado que añadir desintegrantes a la composición después de la etapa de granulación en húmedo, esto es, una adición extragranular, proporciona una mejora inesperada en la estabilidad del fármaco. Las etapas preferidas en

5 este proceso comprenden:

- (a) mezclar la atorvastatina con al menos uno de los excipientes necesarios para la composición final, pero con una cantidad no significativa de un desintegrante. Una cantidad significativa de desintegrante se considera mayor que aproximadamente 2% (en peso/peso) de la formulación: Otros excipientes pueden incluir diluyentes, aglutinantes y otros materiales necesarios para proceso, fluidez, estabilidad o formación de formas de dosificación unitaria;
- 10 (b) añadir un disolvente de granulación mientras que el material de la etapa (a) está bajo cizallamiento. Los disolventes de granulación preferidos incluyen agua, etanol, isopropanol, y sus combinaciones. Otros ingredientes pueden añadirse al disolvente de granulación como es conocido en la técnica. Ejemplos de dichos aditivos son aglutinantes, agentes humectantes, estabilizantes y tampones. El líquido puede ser aplicado por cualquier método conocido en la técnica. Los métodos preferidos de aplicar el líquido al mismo tiempo que imparten cizallamiento, incluyen granulación con alto cizallamiento, granulación con bajo cizallamiento, granulación en lecho fluido, granulación por extrusión;
- 15 (c) opcionalmente, el material de la etapa (b) puede molerse, triturarse o tamizarse. Este material húmedo se seca luego, preferiblemente usando secado por aire, secado en lecho fluido, secado en horno o secado en microondas; dicho secado se realiza preferiblemente de modo la temperatura de secado no sobrepase aproximadamente 60°C; más preferiblemente, la temperatura no debe sobrepasar aproximadamente 50°C; más preferiblemente, la temperatura no debe sobrepasar aproximadamente 40°C;
- 20 (d) opcionalmente, este material se muele, tritura o tamiza;
- 25 (e) esta composición se mezcla luego con uno o más desintegrantes y opcionalmente excipientes adicionales, incluyendo preferiblemente un lubricante, y
- 30

865

(f) la composición final se conforma opcionalmente en una forma de dosificación unitaria, preferiblemente un comprimido o cápsula.

También hemos encontrado otro proceso para mejorar la pureza del fármaco para una granulación en húmedo de atorvastatina, incluso en presencia de desintegrantes que muestran pobre pureza del fármaco. Más específicamente, hemos encontrado que tener una base presente en la composición sólo durante la granulación en húmedo y los procesos de secado proporciona estabilización de la atorvastatina contra la lactonización, aun cuando la base no esté presente en el producto final. En particular, se encontró que las bases volátiles proporcionan granulaciones en húmedo de atorvastatina en ausencia de otras bases añadidas con un grado superior de pureza que en ausencia de dichas bases volátiles. Ejemplos de tales bases volátiles preferidas incluyen: hidróxido de amonio, hidróxidos de tetraalquil-amonio, alquil-aminas y aril-aminas secundarias y terciarias, dietanolamina y monoetanolamina. Particularmente las bases volátiles preferidas incluyen hidróxido de amonio y hidróxido de tetrabutyl-amonio. Estas bases pueden añadirse con el disolvente de granulación (preferiblemente agua, isopropanol o etanol o una de sus combinaciones) en una cantidad seleccionada para ser eficaz en proporcionar buena pureza y estabilidad para la forma de dosificación final de atorvastatina sin que ellas mismas induzcan degradación o decoloración del fármaco de la formulación. Hemos encontrado que la concentración de la base volátil usada en la granulación en húmedo preferiblemente varía entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 50% (en peso/peso); más preferiblemente, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 40% (en peso/peso). La cantidad de solución de granulación de base añadida a la granulación preferiblemente está entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100% (en peso/peso) del material sólido.

La presente invención proporciona composiciones de atorvastatina que están particularmente bien adecuadas para productos de combinación con otras sustancias debido a la mayor es la estabilidad de la atorvastatina impartida por los desintegrantes de la presente invención. Esto es especialmente cierto cuando el segundo fármaco (con sus excipientes asociados) puede desestabilizar la atorvastatina. Ejemplos no limitativos de fármacos que pueden beneficiarse de las combinaciones con la composición de atorvastatina y procesos de la invención incluyen torcetrapib, amlopidina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

66 66

Las composiciones de atorvastatina de acuerdo con la presente invención pueden combinarse con al menos otro fármaco activo para obtener formas de dosificación unitaria. Las formas de dosificación unitaria preferidas incluyen comprimidos y cápsulas. En la combinación de los compuestos de atorvastatina con al menos otro fármaco activo para obtener formas de dosificación unitaria, la lista siguiente no limitativa describe opciones para dichas formas de dosificación unitaria: (a) una mezcla de atorvastatina granulada en húmedo con el otro fármaco activo propiamente dicho (es decir, adición extragranular del otro fármaco a la atorvastatina granulada en húmedo), como una mezcla con excipientes (es decir, adición extragranular del otro fármaco más excipientes a la atorvastatina granulada en húmedo), o como una granulación (es decir, una combinación de la granulación del otro fármaco con la atorvastatina granulada en húmedo), conformada en comprimidos o cápsulas; (b) un solo proceso de granulación de atorvastatina con el otro fármaco, conformado en comprimidos o cápsulas; y (c) un comprimido bicapa que comprende atorvastatina granulada en húmedo en una capa y el otro fármaco y excipientes opcionales en la otra capa.

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades y estados de un sujeto, tal como, hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH), y la enfermedad de Alzheimer, con atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha descrito anteriormente que pueden administrarse en una forma de dosificación sólida que tenga bajos niveles de productos de degradación y/o impurezas contenida en un envase o kit terapéutico. El kit incluye la forma de dosificación sólida y un recipiente. Típicamente el kit incluye consejos para la administración de la forma de dosificación. El recipiente puede tener cualquier forma o configuración conveniente como es conocida en la técnica por ejemplo, una caja de papel, un frasco de vidrio o plástico, un envase blíster con dosificación individual para expulsar por presión por la parte trasera de acuerdo con un programa terapéutico.

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

EJEMPLO 1

MÉTODO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE

ATORVASTATINA AMORFA

Atorvastatina amorfa, un ejemplo de atorvastatina desordenada como se ha descrito previamente y se usa en los siguientes ejemplos se preparó de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud de patente de EE.UU., comúnmente cedida, número del caso del agente PC25825, número de serie _____, disolviendo primeramente atorvastatina calcio (patente de EE.UU. N° 5.273.995) en metanol para preparar una solución al 5% (en peso/peso). Esta solución se pulverizó en un secador de pulverización Niro PSD-1 a un caudal de 170 gramos/minuto (g/min) usando nitrógeno como gas de atomización. La temperatura de entrada fue 195°C y la temperatura de salida fue 60°C. Después de secado por pulverización se secó en bandeja en un horno a 40°C durante 12 horas para proporcionar la atorvastatina amorfa.

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA EMPLEANDO GRANULACIÓN EN HÚMEDO

SIN DESINTEGRANTE

Atorvastatina calcio amorfa, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 (1,3 g), 39,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50,7 de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), y 2,0 g de hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La formulación se granuló luego usando un granulador en húmedo de alto cizallamiento Pro-C-ep T Mi Pro (Pro-C-epT N.V. B-9060 Zelzate, Bélgica) usando una cubeta de 0,9 litros. La formulación se mezcló en seco durante 2 minutos a una velocidad del rotor de 400 revoluciones por minuto (rpm) y una velocidad del triturador de 1000 rpm. El mezclado en húmedo se realizó a una velocidad del rotor de 600 rpm y una velocidad del triturador de 1000 rpm. Se añadió agua en incrementos de 10-30 g a 20-30 g/min para un total de 45 g usando una jeringa estándar de 60 cc. El material se mezcló en húmedo durante un total de 2,5 min. La granulación se tamizó en húmedo a través de un tamiz de malla n° 10 accionado a mano para conseguir un tamaño de gránulo más uniforme antes del secado. La granulación se secó en bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire

68/68

caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA).

La granulación se molió luego usando un molino Fitzpatrick L1A (Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) con una placa rascadora Conidur de 1,01 mm (0,040 pulgadas) a 500 rpm. El material se analizó para determinar la cantidad de lactona de atorvastatina (basada en la

5 relación de la integración del pico de lactona comparada con las áreas integradas de los picos totales usando HPLC) añadiendo 400 mg de la granulación a 50 ml de tampón de citrato amónico 0,05M (pH 7,4) acetonitrilo 1:1 (en volumen/volumen) y agitando durante 20 minutos. El material se filtró luego usando una membrana de politetrafluoroetileno Gelman Acrodisc (tamaño de poros 0,45 μ m), y se analizó usando cromatografía de líquidos a alta
10 presión (HPLC) (Phenomenex, columna Ultremex C18, tamaño de partículas 5 μ m, 25,0 x 4,6 mm HPLC Waters Corp., Milford, MA, volumen de inyección 20 μ l, caudal 1,5 ml/min, fase móvil de citrato amónico (pH 4,0):acetonitrilo:tetrahidrofurano 53:27:30 (v:v:v); usando un detector Waters 2487 a 244 nm). Los resultados se recogen en la Tabla 1. Se prepararon comprimidos en una prensa manual usando una prensa de una sola estación Manesty, F-Press (Manesty, Liverpool, Reino Unido). Se usó un punzón de 10,15 mm
15 (13/32 pulgadas) cóncavo redondeado estándar y su matriz correspondiente para producir comprimidos con pesos de 450 mg cada uno. La dureza diana de los comprimidos era 12 kP con un intervalo de 10-14 kP (la dureza de los comprimidos se ensayó en un aparato de ensayo Schleuniger Tablet Hardness, Dr. Schleuniger, Pharmatron, AG, Solothurn, Suiza).

20

EJEMPLO 3

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON CROSCARMELOSA SODIO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (1,3 g), 39,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50,7 de
25 lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 3,0 g croscarmelosa sodio (Ac-Di-SolTM FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y 2,0 de hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) La formulación se granu-
30 ló luego usando un granulador en húmedo de alto cizallamiento Pro-C-eT Mi Pro (Pro-C-

6969

epT N.V. B-9060 Zelzate, Bélgica) usando una cubeta de 0,9 litros. La formulación se mezcló en seco durante 2 minutos a una velocidad del rotor de 400 revoluciones por minuto (rpm) y una velocidad del triturador de 1000 rpm. El mezclamiento en húmedo se realizó a una velocidad del rotor de 600 rpm y una velocidad del triturador de 1000 rpm. Se añadió
5 agua en incrementos de 10-30 g a 20-30 g/min para un total de 45 g usando una jeringa estándar de 60 cc. El material se mezcló en húmedo durante un total de 5,5 min. La granulación se tamizó en húmedo a través de un tamiz de malla n° 10 accionado a mano para conseguir un tamaño de gránulos más uniforme antes del secado. La granulación se secó en bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire caliente forzado
10 (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). La granulación se molió luego usando un molino Fitzpatrick L1A (Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) con una placa rascadora Conidur de 1,01 mm (0,040 pulgadas) a 500 rpm. El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

EJEMPLO 4

15 PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON ALMIDON-GLICOLATO DE SODIO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (1,3 g), 39,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50,7 de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 3,0 g almidón-glicolato de sodio, (ExplotabTM Penwest Pharmaceutical Co., Cedar Rapids., IA) y 2,0 de hidroxipropilcelulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se
20 combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La formulación se granuló luego usando un granulador en húmedo de alto cizallamiento Pro-C-Et Mi Pro (Pro-C-epT N.V. B-9060 Zelzate, Bélgica) usando una cubeta de 0,9 litros. La formulación se mezcló en seco durante 2 minutos a una velocidad del rotor de 400 revoluciones por minuto (rpm) y una velocidad del triturador de 1000 rpm. El mezclamiento en húmedo se realizó a una velocidad del rotor de 600 rpm y una velocidad del triturador de 1000 rpm. Se añadió agua en incrementos de 10-30 g a 20-30 g/min para un total de 55 g
25 usando una jeringa estándar de 60 cc. El material se mezcló en húmedo durante un total de
30

5,5 min. La granulación se tamizó en húmedo a través de un tamiz de malla n° 10 accionado a mano para conseguir un tamaño de gránulos más uniforme antes del secado. La granulación se secó en bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA).

- 5 La granulación se molió luego usando un molino Fitzpatrick L1A con una placa rascadora Conidur de 1,01 mm (0,040 pulgadas) a 500 rpm. El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

EJEMPLO 5

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON ALMIDON DE MAÍZ

10

- Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (1,3 g), 39,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50,7 de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 3,0 g almidón de maíz, (National Starch and Chemical Corp. Bridgewater, NJ) y 2,0 de hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La formulación se granuló luego usando un granulador en húmedo de alto cizallamiento Pro-C-Et Mi Pro (Pro-C-epT N.V. B-9060 Zelzate, Bélgica) usando una cubeta de 0,9 litros. La formulación se
- 15 mezcló en seco durante 2 minutos a una velocidad del rotor de 400 revoluciones por minuto (rpm) y una velocidad del triturador de 1000 rpm. El mezclado en húmedo se realizó a una velocidad del rotor de 600 rpm y una velocidad del triturador de 1000 rpm. Se añadió agua en incrementos de 10-30 g a 20-30 g/min para un total de 45 g usando una jeringa estándar de 60 cc. El material se mezcló en húmedo durante un total de 2,5 min. La granu-
- 20 lación se tamizó en húmedo a través de un tamiz de malla n° 8 accionado a mano para conseguir un tamaño de gránulos más uniforme antes del secado. La granulación se secó en bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). La granulación se molió luego usando un molino Fitzpatrick L1A con una placa rascadora Conidur de 1,01
- 25

mm (0,040 pulgadas) a 500 rpm. El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

EJEMPLO 6

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA

5 GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON ALMIDON PREGELATINIZADO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (1,3 g), 39,0 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 50,7 de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 3,0 g almidón pregelatinizado, (Starch 1500, Colorcon, West Point, PA) y 2,0 de hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La formulación se granuló luego usando un granulador en húmedo de alto cizallamiento Pro-C-Et Mi Pro (Pro-C-epT N.V. B-9060 Zelzate, Bélgica) usando una cubeta de 0,9 litros. La formulación se mezcló en seco durante 2 minutos a una velocidad del rotor de 400 revoluciones por minuto (rpm) y una velocidad de triturador de 1000 rpm. El mezclado en húmedo se realizó a una velocidad del rotor de 600 rpm y una velocidad del triturador de 1000 rpm. Se añadió agua en incrementos de 10-30 g a 20-30 g/min para un total de 40 g usando una jeringa estándar de 60 cc. El material se mezcló en húmedo durante un total de 3 min. La granulación se tamizó en húmedo a través de un tamiz de malla n° 8 accionado a mano para conseguir un tamaño de gránulos más uniforme antes del secado. La granulación se secó en bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). La granulación se molió luego usando un molino Firtzpatrick L1A con una placa rascadora Conidur de 1,01 mm (0,040 pulgadas) a 500 rpm. El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

EJEMPLO 7

PREPARACION DE ATORVASTATINA AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON ALGINATO DE SODIO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (40,5 mg), 39,0 g
5 de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1,58
mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 93,9 mg de alginato de
sodio (ProtanalTM FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y 62,4 de hidroxipropil-celulosa
(Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron
en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-
10 mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se
granuló luego en un frasco de 30 cc, usando un rotor con micro-espátula curvada con una
hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Micro-Drill
modelo 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes del uso,
la hoja se curvó a un ángulo suficiente para arrastrar el material que se granulaba, y permitir
15 que una porción del este material fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja se curvó
a un ángulo de aproximadamente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se pipeteó
en incrementos de 1,0 a 0,5 ml, se mezcló en húmedo durante 2,5 minutos hasta que se
formó una granulación adecuada basándose en observaciones visuales (total de 1,5 ml añadi-
do). La granulación se secó en bandeja durante 16 horas a 50°C en un secador de aire ca-
20 liente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA).
El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la
Tabla 1.

EJEMPLO 8

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON ÁCIDO ALGÍNICO

25 Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (40,5 mg), 1,22 g
de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1,58
mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 93,9 mg de ácido algínico
(ProtacidTM FMC Biopolymer, Philadelphia, PA) y 62,4 de hidroxipropil-celulosa (Klucel
30 EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un

7/23

frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se granuló luego en un frasco de 30 cc, usando un rotor con micro-espátula curvada con una hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Micro-Drill modelo 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes del uso, la hoja se curvó a un ángulo suficiente para arrastrar el material que se granulaba, y permitir que una porción del este material fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja se curvó a un ángulo de aproximadamente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se pipeteó en incrementos de 1,0 a 0,5 ml, mezclando en húmedo durante 1,5 min hasta que se formó una granulación adecuada basándose en observaciones visuales (total de 1,5 ml añadido). La granulación se secó en bandeja durante 16 horas a 50°C en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

EJEMPLO 9

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON CELULOSA EN POLVO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (40,5 mg), 1,22 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102™, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1,58 mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 93,9 mg de celulosa en polvo (Solka-Floc 40NF™, International Fiber Corp., North Tonawanda, NY) y 62,4 de hidroxipropil-celulosa (Klucel EXF™, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se granuló luego en un frasco de 30 cc, usando un rotor con micro-espátula curvada con una hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Micro-Drill modelo 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes del uso, la hoja se curvó a un ángulo suficiente para arrastrar el material que se granulaba, y permitir que una porción del este material fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja se curvó a un ángulo de aproximadamente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se pipeteó en incrementos de 1,0 a 0,5 ml, mezclando en húmedo durante

2,5 min hasta que se formó una granulación adecuada basándose en observaciones visuales (total de 1,5 ml añadido). La granulación se secó en bandeja durante 16 horas a 50°C en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

EJEMPLO 10

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON HIDROXIPROPIL-CELULOSA

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (40,5 mg), 1,22 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1,58 mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 93,9 mg de hidroxipropil-celulosa (calidad de bajo grado de sustitución Shin-Etsu Chemical Co., Tokio, Japón) y 62,4 de hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se granuló luego en un frasco de 30 cc, usando un rotor con micro-espátula curvada con una hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Micro-Drill modelo 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes del uso, la hoja se curvó a un ángulo suficiente para arrastrar el material que se granulaba, y permitir que una porción del este material fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja se curvó a un ángulo de aproximadamente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se pipeteó en incrementos de 1,0 a 0,5 ml, mezclando en húmedo durante 2,5 min hasta que se formó una granulación adecuada basándose en observaciones visuales (total de 1,5 ml añadido). La granulación se secó en bandeja durante 16 horas a 50°C en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

28/7

EJEMPLO 11

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON SILICATO DE CALCIO Y ALUMINIO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (40,5 mg), 1,22 g
5 de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1,58
mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 93,9 mg de silicato de
calcio y aluminio (Veegum FTM R.T. Vanderbilt Co., Norwalk, CT) y 62,4 de hidroxipro-
pil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se
combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agi-
10 tador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La
mezcla se granuló luego en un frasco de 30 cc, usando un rotor con micro-espátula curvada
con una hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Mi-
cro-Drill modelo 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes
del uso, la hoja se curvó a un ángulo suficiente para arrastrar el material que se granulaba, y
15 permitir que una porción del este material fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja
se curvó a un ángulo de aproximadamente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se
pipeteó en incrementos de 1,0 a 0,5 ml, mezclando en húmedo durante 2,5 min hasta que se
formó una granulación adecuada basándose en observaciones visuales (total de 1,5 ml aña-
dido). La granulación se secó en bandeja durante 16 horas a 50°C en un secador de aire ca-
20 liente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA).
El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la
Tabla 1.

EJEMPLO 12

PREPARACION DE ATORVASTATINA CALCIO AMORFA USANDO UNA GRANULACIÓN EN HÚMEDO CON POLACRILINA POTASIO

Atorvastatina calcio amorfa, como se describe en el Ejemplo 1 (40,5 mg), 1,22 g
25 de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), 1,58
mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 93,9 mg de polacrilina
potasio (Amberlite IRP88TM Rohm and Haas Co., Philadelphia, PA) y 62,4 de hidroxipro-
30 pil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE) se

combinaron en un frasco de 500 cc y se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se granuló luego en un frasco de 30 cc, usando un rotor con micro-espátula curvada con una hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Micro-Drill modelo 164C-7, Cameron Precision Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes del uso, la hoja se curvó a un ángulo suficiente para arrastrar el material que se granulaba, y permitir que una porción del este material fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja se curvó a un ángulo de aproximadamente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se pipeteó en incrementos de 1,0 a 0,5 ml, mezclando en húmedo durante 2,5 min hasta que se formó una granulación adecuada basándose en observaciones visuales (total de 1,5 ml añadido). La granulación se secó en bandeja durante 16 horas a 50°C en un secador de aire caliente forzado (Gruenberg Forced Hot Air Oven, Gruenberg Oven Co. Williamsport, PA). El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 1.

15 **Tabla 1.- Efecto de la pureza del fármaco del material conformado por granulación en húmedo de atorvastatina con desintegrantes intragranulares.**

Ejemplo n°	Desintegrante	% de lactona de atorvastatina (según se determina por HPLC)
2	Control (sin desintegrante)	0,21
3	Croscarmelosa sodio	5,47
4	Almidón-glicolato de sodio	0,41
5	Almidón de maíz	0,25
6	Almidón pregelatinizado	0,20
7	Alginato de sodio	0,52
8	Ácido algínico	15,71
9	Celulosa en polvo	0,41
10	Hidroxipropil-celulosa	0,38
11	Silicato de magnesio y aluminio	0,12
12	Polacrilina potasio	0,29

2777

EJEMPLO 13

PREPARACION DE GRANULACIONES EN HÚMEDO DE ATORVASTATINA Y COMPRIMIDOS DE LA MISMA CON UN PROCESO QUE PROPORCIONA ATORVASTATINA PURA CON UNA GAMA DE DESINTEGRANTES

- 5 A 13, 30 g del material preparado en el Ejemplo 2 se añadieron 0,858 g de uno de los siguientes desintegrantes: (a) almidón-glicolato de sodio; (b) croscarmelosa sodio; (c) almidón de maíz, o (d) almidón pregelatinizado en un frasco de 60 cc. Las mezclas se homogeneizaron durante 5 min empleando un agitador-mezclador Turbula. A esta mezcla se añadió, en cada caso, 0,143 g estearato de magnesio (Mallinckrodt Co., St. Louis, MO).
- 10 Las formulaciones se mezclaron luego 3 minutos usando un mezclador –agitador Turbula. El material se analizó en cuanto el nivel de lactona como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 2. Se prepararon comprimidos en una prensa manual usando una sola estación Manesty F-Press (Manesty, Liverpool, Reino Unido). Se usó un punzón SRC de 9,52 mm (12/32 pulgadas) y su matriz para producir comprimidos con un
- 15 peso de 450 mg cada uno. La dureza diana del comprimido fue 12 kP con un intervalo de 10-14 (la dureza del comprimido se ensayó usando una aparato de ensayo de dureza de comprimidos Schleuinger, Dr. Scchleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza. El material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 y los resultados se recogen en la Tabla 2.

20 **Tabla 2.- Efectos beneficiosos inesperados sobre la pureza del fármaco para granulaciones en húmedo de atorvastatina con desintegrantes extragranulares.**

Ejemplo n°	Desintegrante	% de lactona de atorvastatina (según se determina por HPLC)
2	Control (sin desintegrante)	0,21
13a	Almidón-glicolato de sodio	0,25
13b	Croscarmelosa sodio	0,24
13c	Almidón de maíz	0,24
13d	Almidón pregelatinizado	0,24

78

EJEMPLO 14

CONTROL DE GRANULACIONES EN HÚMEDO DE ATORVASTATINA CON BASES NO VOLÁTILES

Atorvastatina calcio preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 (62,1 mg) ,
5 1772 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia,
PA), 1010,4 mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 62,1 mg de
hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilming-
ton, DE) , y 93,3 de croscarmelosa sodio (Ac-Di-SolTM FMC Biopolymer, Philadelphia,
PA) se combinaron en un frasco de vidrio de 30 cc. Los componentes secos combinados se
10 mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Ba-
choven AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se granuló luego en un frasco de
30 cc, usando un rotor de micro-espátula curvada con una hoja de 12,7 mm (1/2 pulgada) en
una prensa *mini-drill* de velocidad variable (Micro-Drill modelo 164C-7, Cameron Preci-
sion Engineering Co., Sonora. CA 95370). Antes del uso, la hoja se curvó a un ángulo sufi-
15 ciente para arrastrar el material que se granulaba, y permitir que una porción del este mate-
rial fluyera sobre la parte superior de la hoja. La hoja se curvó a un ángulo de aproximada-
mente 30° desde la vertical. El fluido de granulación se pipeteó en incrementos de 0,5 a 1,0
ml, mezclando en húmedo durante 4 min hasta que se formó una granulación adecuada
basándose en observaciones visuales (total de 2,5 ml añadido). La granulación se secó en
20 bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire caliente forzado. El
material se analizó como se describe en el Ejemplo 2 con la modificación de usar 275 mg
de granulación en lugar de 400 mg. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

EJEMPLO 15

PREPARACIÓN DE GRANULACIONES EN HÚMEDO DE ATORVASTATI- NA CON BASES VOLÁTILES

Atorvastatina calcio preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 (62,1 mg) ,
1772 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia,
PA), 1010,4 mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 62,1 mg de
hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilming-
25 ton, DE) , y 93,3 de croscarmelosa sodio (Ac-Di-SolTM FMC Biopolymer, Philadelphia,

2/4/71

PA) se combinaron en un frasco de vidrio de 30 cc. Los componentes secos combinados se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se granuló luego como se describe en el Ejemplo de control anterior usando soluciones de bases volátiles para los ensayos: (a) 2,5 ml de hidróxido de amonio al 30% (J.T. Baker Co.), (b) 2,5 ml de hidróxido de amonio al 3%; (c) 2,5 ml de hidróxido de amonio al 0,00012%, (d) 2,5 ml de hidróxido de tetrabutilamonio al 40% (Mallinkrodt Co.). Las granulaciones en húmedo se secaron en bandeja durante la noche a 50°C durante 16 horas en un secador de aire caliente forzado. Para cada muestra, el material se analizó en cuanto al nivel de lactona como se describe en el Ejemplo 2 con la modificación de usar 150 mg de granulación y el volumen de extracción de 30 ml. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3.- Efectos beneficiosos inesperados sobre la pureza del fármaco para granulaciones en húmedo de atorvastatina con bases volátiles añadidas.

Ejemplo n°	Desintegrante	% de lactona de atorvastatina (según se determina por HPLC)
14	Control sin base	4,35
15a	Hidróxido de amonio al 30%	0,47
15b	Hidróxido de amonio al 3%	0,46
15c	Hidróxido de amonio al 0,00012%	2,75
15d	Hidróxido de tetrabutilamonio al 40%	por debajo del límite de cuantificación (<0,1%) 0,24

EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE GRANULACIONES EN HÚMEDO DE ATORVASTATINA CON SECADO A DIFERENTES TEMPERATURAS

5 Atorvastatina calcio preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 (40,5 mg) ,
1218,8 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM, FMC Biopolymer, Philadelphia,
PA), 1.572,1 mg de lactosa hidratada (Foremost Farms, USA, Rothschild, WI), 62,5 de
hidroxipropil-celulosa (Klucel EXFTM, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilming-
ton, DE) , y 93,8 de almidón-glicolato de sodio (ExplotabTM Penwest Pharmaceutical Co.,
10 Cedar Rapids., IA) se colocaron en un frasco de vidrio de 30 cc. Los componentes secos
combinados se mezclaron durante 10 minutos, empleando un agitador-mezclador Turbula
(Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). El líquido de granulación, prepa-
rado en exceso, se obtuvo combinando 99 g de H₂O con 1 g de polisorbato 80 (Tween
80TM, Spectrum Chemicals & Lab Products, Gardena, CA) en un matraz de 125 ml y se
15 mezcló. La mezcla en polvo se granuló luego como se describe en el Ejemplo 1 usando 2,5
ml de líquido de granulación, mezclando en húmedo durante 4 min. La granulación en
húmedo se dividió luego en tres porciones aproximadamente iguales: Cada porción se secó
bajo las siguientes condiciones durante 16 horas: (a) horno de vacío a 30°C, (b) horno de
convección a 50°C, (c) horno de vacío a 70°C . Para cada material de muestra se analizó el
20 nivel de lactona (basado en la integración del pico de lactona comparada con las áreas inte-
gradas de todos los picos usando HPLC) añadiendo 300 mg de material tampón de acetato
amónico (pH 7,4) : acetonitrilo : tetrahidrofurano 1:2:2 (v:v:v) y agitando durante 20 minu-
tos. Esta mezcla se filtró usando una membrana de politetrafluoroetileno (Whatman) de
0,45 µm desechable y se analizó usando un HPLC (columna HP, Zorbax SB-C8 de 5 µm de
25 tamaño de partículas, de 25,0 cm x 4,6 mm, termostatizada a 35°C, volumen de inyección
20 µl; caudal 1,5 ml/min; detección a 244 nm). La elución usó un gradiente lineal partiendo
de un eluyente formado por acetato amónico 0,005M (pH 7,4):acetonitrilo: tetrahidrofurano
(67:21:12 (v:v:v) y conectando a 54:33.12 (v:v:v) después de 40 minutos (100% de la últi-
ma mezcla después de 55 minutos) . Los resultados se recogen en la Tabla 4.

81
81

Tabla 4.- Efectos beneficiosos inesperados sobre la pureza del fármaco para granulaciones en húmedo de atorvastatina cuando se secó a temperaturas inferiores.

Ejemplo n°	Condiciones de secado	% de lactona de atorvastatina (según se determina por HPLC)
16a.	Horno de vacío a 30°C	0,25
16b.	Horno de convección a 50°C	1,18
16c.	Horno de vacío a 70°C	4,36

8282

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo con me-
nos de aproximadamente 5 por ciento en peso de un aditivo constituido por una sal de metal
5 alcalino- térreo, que comprende:
- (a) atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - (b) un desintegrante o una combinación de desintegrantes, en donde dicha com-
posición farmacéutica de granulada en húmedo, contiene no más de aproximadamente 3%
de lactona de atorvastatina basado en la relación del área del pico de lactona comparada con
10 las áreas integradas de todos los picos relacionados con el fármaco empleando HPLC.
- 2.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 1, en
donde dicha composición incluye menos de aproximadamente 0,5% en peso de Tween 80.
- 15 3.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 2, en
donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desor-
denada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 4.- Una forma de dosificación unitaria preparada a partir de la composición farma-
20 céutica granulada en húmedo de la reivindicación 1.
- 5.- La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 4, en donde dicha forma
de dosificación unitaria es un comprimido o una cápsula.
- 25 6.- La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en donde dicho desin-
tegrante o combinación de desintegrantes está presente en una proporción entre aproxima-
damente 1 y 10% (en peso/peso) de dicha composición.
- 7.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de acuerdo con la reivindi-
30 cación 1, en donde dicho desintegrante o combinación de desintegrantes se selecciona del

83
83

grupo que consiste en almidón-glicolato de sodio, almidón, almidón de maíz, almidón pre-gelatinizado, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de magnesio y aluminio y polacrilina potasio.

- 5 8.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición también contiene al menos un fármaco activo además de la atorvastatina.

- 10 9.- Un método para preparar una composición de atorvastatina granulada en húmedo, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con almidón-glicolato de sodio, almidón, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de aluminio y magnesio o polacrilina potasio o sus combinaciones, y opcionalmente otros excipientes;
- 15 (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
- (c) opcionalmente, moler o tamizar dichos gránulos húmedos;
- (d) secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- 20 (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes; y
- (g) opcionalmente, conformar la composición en formas de dosis unitaria.

- 10.- Un método para preparar una composición de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- 25 (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un diluyente con menos de 2% en peso de un desintegrante;
- (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
- (c) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
- 30 (d) secar dichos gránulos;

84

- (e) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) mezclar en un desintegrante y opcionalmente otros expedientes; y
- (g) opcionalmente conformar la composición en formas de dosificación unitaria.

5 11.- Un método de preparar una composición de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes;
- 10 (b) añadir, bajo cizallamiento, un cantidad suficiente de una solución de una base volátil disuelta en agua, isopropanol o etanol o una de sus mezclas, para generar gránulos ;
- (c) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
- (d) secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- 15 (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes según sea necesario para obtener la composición final; y
- (g) opcionalmente, conformar dicha composición en formas de dosificación unitaria.

20 12.- Un método de preparar una forma de dosificación unitaria que contiene atorvastatina y al menos otro fármaco activo, en donde la composición preparada de acuerdo con el método de las reivindicaciones 9, 10 u 11 se combina con al menos otro fármaco activo y opcionalmente excipientes adicionales.

25 13.- Un método de tratar hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH), y la enfermedad de Alzheimer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 1.

30 14.- El kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 1,

preparada en forma de una forma de dosificación unitaria a partir de dicha composición y un envase para contener dicha forma de dosificación.

- 5 15.- El kit de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende una forma de atorvastatina que es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas cristalina y desordenada de atorvastatina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

Una composición farmacéutica granulada en húmedo que comprende atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con menos de aproximadamente 5% en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino- térreo con un desintegrante, que proporciona la atorvastatina con no más de aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina, basada en la relación del área del pico de lactona comparada con las áreas integradas de todos los picos relacionados con el fármaco, así como dicha composición farmacéutica granulada en húmedo que comprende atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con al menos otro fármaco activo, métodos para preparar dichas composiciones, kits para contener dichas composiciones, y un método de tratar hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH), y la enfermedad de Alzheimer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones farmacéuticas.

87 97

**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 fecha 14 de noviembre de 2005

Fecha de expedición: 07.11.2005

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25685A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001862

Fecha de presentación internacional: 01.06.2004

Fecha de prioridad: 12.06.2003

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

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
D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Morancho Alcaine, N

Tel: + 49 89 2399-7462

99
99

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: PC25685A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001862
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 31/40, A61K 9/16.
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.

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 3 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:

96
20

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|---|
| ☒ | 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: 07.11.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Tardi, C.

Tel: + 49 89 2399-8180

91

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 – 29 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)).

- 2292
- ☐ 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 7, 9-11
	No: Reivindicaciones 1-6, 8, 12, 13
Nivel Inventivo (NI)	Si: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones 1-11, 13
Aplicación Industrial (AI)	Si: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VII Defectos en la Solicitud Internacional

Se han comprobado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Ver hoja separada

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

93
AB

Sección V

Declaración conceptual con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:
D1: EP-A-1 226 818 (PFIZER PROD INC) Julio 31, 2002
D2: US-B-6 242 0031 (KALB OSKAR MICHAEL ET AL) Junio 5, 2001
D3: WO 01/76566A (DOROSSIEV I.; FOX M.; TEVA PHARMA) Octubre 18, 2001
D4: WO 02/072073 A (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH; BAVEC S. (SI); KERC JANEZ (SI); MATEJA S) Septiembre 19, 2002

A menos que se indique lo contrario, los pasajes relevantes son aquellos mencionados en el reporte de búsqueda.

2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

2.1 Puesto que los documentos D1-D3 no mencionan en lo absoluto el estado físico de la atorvastatina en las composiciones divulgadas en ellos, no son perjudiciales para la novedad de las reivindicaciones 1-13.

2.2 D4 divulga composiciones preparadas mediante granulación húmeda, las cuales no contienen aditivos de sales metálicas alcalinotérricas, y que comprenden atorvastatina amorfa, hidroxipropilcelulosa, y aproximadamente 0.5% Tween 80 (ver las Tablas 1 y 4 y los ejemplos 1-6). Estas composiciones poseen todas las características técnicas de la materia de las reivindicaciones 1-6, 8, 12 y 13, y por consiguiente estas reivindicaciones no son novedosas.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

3.1 El problema a ser resuelto por la presente solicitud es presentado en el suministro de una composición de atorvastatina:

- la cual tiene una biodisponibilidad mejorada gracias a una baja cantidad de aditivo de sal metálica alcalinotérrica
- la cual todavía sostiene una buena estabilidad a través de la escogencia del disintegrante y/o del proceso de granulación.

Sin embargo, en la composición de la reivindicación 1, ni se especifica el disintegrante ni queda restringida la reivindicación a composiciones obtenidas a través de uno de los procesos divulgados en las reivindicaciones 8 a 10.

De manera similar, la presencia de una gran cantidad de aditivo de sal metálica alcalinotérrea no se excluye en las reivindicaciones de proceso 8, 9 y 10.

94

Por consiguiente, no se reconoce nivel inventivo para la materia de las reivindicaciones 1 y 8-10.

3.2 La materia de las reivindicaciones dependientes 7 y 11 parece ser novedosa pero no es aparente para cual problema técnico va a ofrecer una solución inventiva.

Sección VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

1) La reivindicación 4 debería rezar obviamente "... la forma de dosis unitaria de la reivindicación 3...".

La reivindicación 11 debería rezar obviamente "... el método de las reivindicaciones 8, 9 ó 10...".

Sección VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

1) Claridad (Artículo 6 del PCT)

1.1 La reivindicación 1 no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT puesto que la materia que busca protección no está definida de manera clara. La reivindicación intenta definir la materia en términos del resultado esperado, es decir, "... una composición que comprende menos del 3% de atorvastatina lactona...", lo cual solamente es una declaración del problema subyacente, sin proporcionar las características técnicas necesarias para lograr este resultado.

105

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo con menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino- térreo, que comprende:

(a) atorvastatina, en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

(b) un desintegrante o una combinación de desintegrantes, en donde dicha composición farmacéutica de granulada en húmedo, contiene no más de aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina basado en la relación del área del pico de lactona comparada con las áreas integradas de todos los picos relacionados con el fármaco empleando HPLC.

2. La composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 1, en donde dicha composición incluye menos de aproximadamente 0,5% en peso de Tween 80.

3. Una forma de dosificación unitaria preparada a partir de la composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 1.

4. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 4, en donde dicha forma de dosificación unitaria es un comprimido o una cápsula.

5. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en donde dicho desintegrante o combinación de desintegrantes está presente en una proporción entre aproximadamente 1 y 10% (en peso/peso) de dicha composición.

6. La composición farmacéutica granulada en húmedo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho desintegrante o combinación de desintegrantes se selecciona del grupo que consiste en almidón-glicolato de sodio, almidón, almidón de

maíz, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de magnesio y aluminio y polacrilina potasio.

96
96

7. La composición farmacéutica granulada en húmedo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición también contiene al menos un fármaco activo además de la atorvastatina.

8. Un método para preparar una composición de atorvastatina granulada en húmedo, que comprende:

(a) combinar atorvastatina en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con almidón-glicolato de sodio, almidón, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de aluminio y magnesio o polacrilina potasio o sus combinaciones, y opcionalmente otros excipientes;

(b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;

(c) opcionalmente, moler o tamizar dichos gránulos húmedos;

(d) secar dichos gránulos;

(e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;

(f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes; y

(g) opcionalmente, conformar la composición en formas de dosis unitaria.

9. Un método para preparar una composición de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

97
A

(a) combinar atorvastatina en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con al menos de 2% en peso de un desintegrante;

(b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;

(c) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;

(d) secar dichos gránulos;

(e) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos;

(f) mezclar en un desintegrante y opcionalmente otros expedientes; y

(g) opcionalmente conformar la composición en formas de dosificación unitaria.

10. Un método de preparar una composición de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:

(a) combinar atorvastatina en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes;

(b) añadir, bajo cizallamiento, un cantidad suficiente de una solución de una base volátil disuelta en agua, isopropanol o etanol o una de sus mezclas, para generar gránulos;

(c) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;

(d) secar dichos gránulos;

98
48

(e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;

(f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes según sea necesario para obtener la composición final; y

(g) opcionalmente, conformar dicha composición en formas de dosificación unitaria.

11. Un método de preparar una forma de dosificación unitaria que contiene atorvastatina en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos otro fármaco activo, en donde la composición preparada de acuerdo con el método de las reivindicaciones 9, 10 ó 11 se combinan con al menos otro fármaco activo y opcionalmente 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, y la enfermedad de Alzheimer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz.

13. El kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, preparada en forma de una forma de dosificación unitaria a partir de dicha composición y un envase para contener dicha forma de dosificación.

PATENT COOPERATION TREATY

99
gh

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

NOV 14 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07.11.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25685A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/001862

International filing date (day/month/year)
01.06.2004

Priority date (day/month/year)
12.06.2003

Applicant
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Morancho Alcaine, N

Tel. +49 89 2399-7462



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

100
100

Applicant's or agent's file reference PC25685A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IB2004/001862		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 A61K31/40, A61K9/16				
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC				
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 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 3 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 607 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 07.11.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Tardi, C Telephone No. +49 89 2399-8180		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/001862

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

1-29 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 filed with telefax on 06.12.2004

- ☐ 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."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/001862

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	7,9-11
	No: Claims	1-6,8,12,13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11,13
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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

10322
International application No.

PCT/IB2004/001862

Re Item V

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

- 1) Reference is made to the following document/s/:
- D1: EP-A-1 226 818 (PFIZER PROD INC) 31 July 2002
 - D2: US-B-6 242 0031 (KALB OSKAR MICHAEL ET AL) 5 June 2001
 - D3: WO 01/76566 A (DOROSSIEV I.; FOX M.; TEVA PHARMA) 18 Oct. 2001
 - D4: WO 02/072073 A (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH ; BAVEC S. (SI); KERC JANEZ (SI); MATEJA S) 19 September 2002

Unless indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the search report.

2) Novelty (Art. 33(2) PCT)

2.1 Since the documents D1-D3 do not make any mention of the physical state of atorvastatin in the compositions they disclosed, they are not prejudicial to the novelty of claims 1-13.

2.2 D4 discloses compositions prepared through wet granulation, containing no alkaline earth metal salt additives, and comprising atorvastatin amorphous, hydroxypropylcellulose, and about 0,5% Tween 80 (see Tables 1, 4 and examples 1-6).

These compositions possess all the technical features of the subject-matter of claims 1-6, 8, 12 and 13, therefore these claims are not new.

3) Inventive step (Art. 33(3) PCT)

3.1 The problem to be solved by the present application is presented as providing a composition of atorvastatin:

- having an improved bioavailability thanks a low amount of alkaline earth metal salt additive
- still having a good stability through the choice of the disintegrant and/or of the granulating process.

104
104

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

International application No.

PCT/IB2004/001862

However, in the composition of claim 1, neither is the disintegrant specified, nor is the claim restricted to compositions obtained through one of the processes disclosed in the claims 8-10.

Similarly, the presence of a high amount of alkaline earth metal salt additive is not excluded in the process claims 8-10.

Therefore, inventive step is not acknowledged for the subject-matter of claims 1 and 8-10.

3.2 The subject-matter of dependent claims 7 and 11 appears to be new but it is not apparent for which technical problem it would provide an inventive solution.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1) * Claim 4 should obviously reads "...the unite dosage form of claim 3...".
Claim 11 should obviously reads "...method of claims 8, 9, or 10...".

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1) Clarity (Art. 6 PCT)
 - 1.1 Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, i.e. "...a composition comprising less than 3% atorvastatin lactone...", which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

Application Number: PCT/IB2
Docket Number: PC 25685A

73462279620

CLAIMS

What is claimed is:

1. A wet granulated pharmaceutical composition of atorvastatin with less than about 5 weight % of an alkaline earth metal salt additive comprising:
 - (a) atorvastatin, wherein said atorvastatin is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) a disintegrant or combination of disintegrants, wherein said wet granulated pharmaceutical composition contains not more than about 3% atorvastatin lactone based on the ratio of lactone peak area compared to the total drug-related peak integrated areas using HPLC.
2. The wet granulated pharmaceutical composition of Claim 1 wherein said composition includes less than about 0.5 weight% of Tween 80.
3. A unit dosage form prepared from the wet granulated composition of Claim 1.
4. The unit dosage form of Claim 4 wherein said unit dosage form is a tablet or capsule.
5. The wet granulated pharmaceutical composition of Claim 1 wherein said disintegrant or combination of disintegrants is present at between about 1 and 10% (w:w) of said composition.
6. The wet granulated pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein said disintegrant or combination of disintegrants is selected from the groups consisting of sodium starch glycolate, starch, corn starch, pregelatinized starch, sodium alginate, powder cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate and polacrillin potassium.
7. The wet granulated pharmaceutical composition according to Claim 1 wherein said composition also contains at least one active drug in addition to the atorvastatin.
8. A method for preparing a wet-granulated composition of atorvastatin comprising:

- 106
108
- (a) combining atorvastatin wherein said atorvastatin is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof with sodium starch glycolate, starch, sodium alginate, powder cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium aluminum silicate or polacrillin potassium or combinations thereof, and optionally other excipients.
 - (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or mixtures thereof to the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate granules;
 - (c) optionally milling or sieving said wet granules;
 - (d) drying said granules;
 - (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
 - (f) optionally mixing in other excipients; and
 - (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.
9. A method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin comprising:
- (a) combining atorvastatin wherein said atorvastatin is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof with less than 2 weight% of a disintegrant;
 - (b) adding sufficient water, isopropanol, ethanol, or mixtures thereof to the atorvastatin blend from step (a) under shear to generate granules;
 - (c) optionally milling or sieving said wet granules;
 - (d) drying said granules;
 - (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
 - (f) mixing in a disintegrant and optionally other excipients; and
 - (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.
10. A method for preparing a wet granulated composition of atorvastatin comprising:
- (a) combining atorvastatin wherein said atorvastatin is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more excipients;

- 107
- 267
- (b) adding, under shear, a sufficient amount of a volatile base dissolved in water, isopropanol or ethanol or a mixture thereof, to generate granules;
 - (c) optionally milling or sieving said wet granules;
 - (d) drying said granules;
 - (e) optionally milling, grinding or sieving said granules;
 - (f) optionally mixing in other excipients as needed to make the final composition; and
 - (g) optionally, forming the composition into unit dosage forms.
11. A method of preparing a unit dosage form containing atorvastatin wherein said atorvastatin is at least somewhat disordered or a mixture of crystalline and disordered forms of atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one other active drug wherein the composition prepared according to the method of Claims 9, 10, or 11 is combined with at least one other active drug and optionally additional excipients.
12. The use of a 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 comprising a therapeutically effective amount.
13. The kit for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition of Claim 1 prepared in the form of a unit dosage form from said composition and a container for containing said dosage form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
IB2004/001862A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/40 A61K9/16

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 226 818 A (PFIZER PROD INC) 31 July 2002 (2002-07-31) page 6, lines 20-40; claims 6,9,12 paragraphs '0036!', '0044!', '0049!	11
X	US 6 242 003 B1 (KALB OSKAR MICHAEL ET AL) 5 June 2001 (2001-06-05) column 6, lines 41-47 column 7, lines 25-53	1,2,4-7, 9,13,14
X	WO 01/76566 A (DOROSSIEV IVO ; FOX MICHAEL (IL); TEVA PHARMA (IL); TEVA PHARMA (US)) 18 October 2001 (2001-10-18) example 8	1,4,5, 13,14
	----- -/--	

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 2004

Date of mailing of the international search report

23/09/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/001862

109

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/072073 A (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH ; BAVEC SASA (SI); KERC JANEZ (SI); MATEJA S) 19 September 2002 (2002-09-19) the whole document	
A	WO 94/16693 A (WARNER LAMBERT CO) 4 August 1994 (1994-08-04) the whole document	

109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001862

110

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 13 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 compound/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/IB2004/001862

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1226818	A	31-07-2002	CA 2369268 A1	26-07-2002
			EP 1226818 A1	31-07-2002
			JP 2002226364 A	14-08-2002
			US 2002142044 A1	03-10-2002
US 6242003	B1	05-06-2001	AU 6219601 A	30-10-2001
			BR 0109943 A	27-05-2003
			CA 2403591 A1	25-10-2001
			CN 1422151 T	04-06-2003
			CZ 20023379 A3	15-01-2003
			WO 0178680 A2	25-10-2001
			EP 1272166 A2	08-01-2003
			HU 0300541 A2	28-07-2003
			JP 2003530422 T	14-10-2003
			NO 20024891 A	05-12-2002
			NZ 521441 A	27-08-2004
			PL 356904 A1	12-07-2004
			SK 14622002 A3	01-04-2003
			US 2003171419 A1	11-09-2003
			US 2001043950 A1	22-11-2001
			ZA 200208163 A	26-08-2003
WO 0176566	A	18-10-2001	AU 5328701 A	23-10-2001
			CA 2406574 A1	18-10-2001
			EP 1274401 A1	15-01-2003
			WO 0176566 A1	18-10-2001
			US 2002035142 A1	21-03-2002
			ZA 200208168 A	10-10-2003
WO 02072073	A	19-09-2002	SI 20848 A	31-10-2002
			BR 0207880 A	02-03-2004
			CA 2440331 A1	19-09-2002
			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 9416693	A	04-08-1994	AT 178794 T	15-04-1999
			CA 2150372 A1	04-08-1994
			CY 2128 A	21-06-2002
			DE 69324504 D1	20-05-1999
			DE 69324504 T2	26-08-1999
			DK 680320 T3	25-10-1999
			EP 0680320 A1	08-11-1995
			ES 2133158 T3	01-09-1999
			GR 3030359 T3	30-09-1999
			JP 3254219 B2	04-02-2002
			JP 8505640 T	18-06-1996
			MX 9400281 A1	29-07-1994
			SG 45369 A1	16-10-1998
			WO 9416693 A1	04-08-1994
			US 5686104 A	11-11-1997
			US 6126971 A	03-10-2000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
- 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.	()	(✓)
- 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



Fecha:

113

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 113

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	05 124741
	Solicitud internacional	IB2004/001862
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	301
	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,

17 ABR. 2006

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

adpal