



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 263**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07804524 .2**

96 Fecha de presentación : **11.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2063868**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.06.2009**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen rosuvastatina de calcio.**

30

Prioridad: **18.09.2006 HU 0600728**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73

Titular/es: **RICHTER GEDEON NYRT.**
Gyömrői Út 19-21
1103 Budapest, HU

72

Inventor/es: **Virágh, Mária y**
Monostori, Ildikó

74

Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 357 263 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen rosuvastatina de calcio.

5 La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que contiene rosuvastatina cálcica como ingrediente activo e hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio o gluconato de calcio o glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio como agente estabilizante y al proceso para la fabricación de la misma.

Es conocido que la rosuvastatina {sal cálcica de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico} como ingrediente activo así como el proceso para su síntesis fueron descritos por primera vez en la patente EP 521.471.

10 Es también conocido que la composición farmacéutica comercializada (bajo la marca registrada Crestor) se describe, entre otros, en los documentos de patente WO 01/54668, WO 01/54669 o en la patente de Estados Unidos 6.316.460. Según estas descripciones, la fabricación de una composición farmacéutica sólida estable que contiene rosuvastatina no se puede llevar cabo solamente mediante compuestos adyuvantes de pH, sino que se requiere también la presencia de sales inorgánicas de metales multivalentes para impedir la formación de lactona y de productos de descomposición por oxidación. En la composición farmacéutica se utilizan sales inorgánicas de metales multivalentes (Ca, Mg, Zn, Al, Fe y las combinaciones de los mismos) como aditivos estabilizantes tales como aluminio, metasilicato de magnesio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de magnesio tribásico y fosfato de aluminio tribásico. La composición farmacéutica comercializada (bajo la marca registrada Crestor) contiene fosfato de calcio tribásico como agente estabilizante.

20 Existen diversas solicitudes y patentes que tratan los problemas de la formulación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en general denominados estatinas. Son conocidos por la literatura que algunos de entre los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los medicamentos reductores de lípidos, varios compuestos son sensibles a las propiedades microambientales de la composición, de hecho a la luz, al calor y a la humedad. Los siguientes documentos de patente describen composiciones farmacéuticas que contienen estatinas, entre otras rosuvastatina.

25 La WO 02/089788 describe composiciones farmacéuticas que contienen estatina cuya estabilidad es proporcionada por la adición de amino azúcares (por ejemplo N-metilglucosamina). De acuerdo con la descripción, la ventaja de los amino azúcares con respecto a las sales inorgánicas de metales alcalinotérreos consiste en que no irritan la mucosa intestinal.

La WO 00/53173 describe composiciones farmacéuticas de liberación retardada que contienen estatinas como ingredientes activos en las que la liberación del ingrediente activo en el estómago y la formación de lactonas en condiciones ácidas son impedidas por la estructura gelatinizada especial y la forma de dosis recubierta entéricamente.

30 La WO 01/62230 describe un granulado basado en manitol en el que las estatinas, como ingrediente activo, están disueltas en una disolución de NaOH y se añaden junto con la solución granulante a la forma de dosificación farmacéutica.

De acuerdo con el estado de la técnica mencionado anteriormente, existe la necesidad de producir composiciones farmacéuticas estables que contengan estatina - en nuestro caso rosuvastatina -, que sean fácilmente formulables.

35 El objeto de la presente invención consiste en desarrollar una composición farmacéutica estable que contenga rosuvastatina cálcica, cuya fabricación sea sencilla y donde las composiciones elaboradas posibiliten la dosificación del ingrediente activo de forma proporcional a la dosis.

40 Durante nuestros experimentos, se descubrió sorprendentemente que se puede producir una composición farmacéutica estable mediante la utilización de hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio o gluconato de calcio o glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio como excipientes farmacéuticos. Además, las posibles composiciones de las formas farmacéuticas de dosificación se definen de modo tal que aquellas sean adecuadas para la formulación dosis-proporcional de la familia de productos.

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que contiene rosuvastatina cálcica amorfa e hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio o gluconato de calcio o glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio como estabilizantes y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 Según la presente invención, la composición farmacéutica contiene preferentemente hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio como aditivos estabilizantes.

Según la presente invención, la composición farmacéutica contiene materiales diluyentes y/o ligantes y/o disgregantes y/o lubricantes y/o filmógenos como excipientes farmacéuticamente aceptables y, en determinados casos, otros excipientes.

50 La composición farmacéutica contiene lactosa y/o celulosa microcristalina como diluyente, povidona como ligante, crospovidona como disgregante y estearato de magnesio como lubricante.

La nueva composición farmacéutica está recubierta con una película.

5 La presente invención también se refiere al proceso para la producción de la composición farmacéutica según nuestra invención, el cual consiste en las siguientes etapas: tamizar el ingrediente activo y los excipientes, mezclar el ingrediente activo, el aditivo estabilizante, el diluyente, el ligante, el disgregante, añadir el lubricante a la fase interna, mezclar la mezcla, en determinados casos añadir otros excipientes a la mezcla y comprimir en tabletas, finalmente recubrir las tabletas.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplos 1-8:

10 Con el fin de demostrar la estabilidad de las composiciones farmacéuticas según nuestra invención, se estudió la estabilidad de las formas de dosificación que contenían rosuvastatina cálcica de los ejemplos 1-8, las cuales se produjeron mediante el mismo proceso utilizando distintos aditivos estabilizantes en igual cantidad.

Durante el estudio de resistencia-estabilidad, se mantuvieron las composiciones farmacéuticas a 75°C durante 7 días.

Tabla 1

Composición de la forma farmacéutica de dosificación de los Ejemplos 1-8								
Componentes	Composiciones de los Ejemplos (% en peso/peso)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Rosuvastatina cálcica	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93	6,93
Crospovidona	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Lactosa	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0
Celulosa microcristalina	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,00
Estearato de magnesio	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07	1,07
Fosfato de calcio tribásico (ver: US 6.316.460 como estabilizante de referencia)	25,0	-	-	-	-	-	-	-
Hidróxido de magnesio	-	25,0	-	-	-	-	-	-
Acetato de calcio	-	-	25,0	-	-	-	-	-
Trometamol	-	-	-	25,0	-	-	-	-
Gluconato de calcio	-	-	-	-	25,0	-	-	-
Glicerofosfato de calcio	-	-	-	-	-	25,0	-	-
Acetato de magnesio	-	-	-	-	-	-	25,0	-
Hidróxido de aluminio	-	-	-	-	-	-	-	25,0

15 Las composiciones anteriores (Ejemplos 1-8) se obtuvieron de la siguiente manera:

Se tamizaron el ingrediente activo y los excipientes, se mezclaron el ingrediente activo, uno de los aditivos estabilizantes anteriores, el diluyente y el disgregante. Después, se añadió el lubricante a la fase interna, se mezcló la mezcla y se comprimió en tabletas.

Se resumen en la Tabla 2 los resultados del estudio de resistencia-estabilidad.

Tabla 2

Resultados de los experimentos sobre estabilidad de las comp. 1-8		
Ejemplo / Estabilizante	Resultados a 75°C durante 7 días	
	Producto de degradación total (%)	Producto lactona (%)
Ejemplo 1/Fosfato de calcio tribásico	0,5	0,3
Ejemplo 2/Hidróxido de magnesio	0,3	0,2
Ejemplo 3/Acetato de calcio	0,1	0,1
Ejemplo 4/Trometamol	>30	16,6
Ejemplo 5/Gluconato de calcio	0,7	0,4
Ejemplo 6/Glicerofosfato de calcio	0,2	0,1
Ejemplo 7/Acetato de magnesio	>30	26,0
Ejemplo 8/Hidróxido de aluminio	1,2	0,5

5 Según los resultados del estudio de resistencia-estabilidad de las composiciones 1-8, podemos indicar que, de entre las muestras examinadas, el perfil de degradación de las muestras que contenían aditivos estabilizantes tales como hidróxido de magnesio, acetato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio e hidróxido de aluminio era similar al producto comercial (Crestor) que contenía fosfato de calcio tribásico como aditivo estabilizante. Por tanto, estas composiciones son adecuadas para producir formas farmacéuticas estables de dosificación conteniendo rosuvastatina cálcica amorfa.

10 Según los resultados, el acetato de magnesio y el trometamol utilizados en la misma cantidad no son adecuados para estabilizar la forma farmacéutica de dosificación que contiene rosuvastatina cálcica amorfa.

Los ejemplos siguientes describen la composición del corpus y la producción de la familia de productos proporcionales a la dosis (actividad con 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg):

Ejemplo 9

Composición del corpus	Relación (% en peso/peso) en la composición
Rosuvastatina cálcica	6,93
Lactosa	58,00
Celulosa microcristalina	28,74
Hidróxido de magnesio	5,00
Crospovidona	0,33
Estearato de magnesio	1,00

15 Ejemplo 10

Composición del corpus	Relación (% en peso/peso) en la composición
Rosuvastatina cálcica	6,93
Lactosa	55,00
Celulosa microcristalina	27,07
Acetato de calcio	5,00
Crospovidona	5,00
Estearato de magnesio	1,00

Ejemplo 11

Composición del corpus	Relación (% en peso/peso) en la composición
Rosuvastatina cálcica	6,93
Lactosa	54,00
Celulosa microcristalina	26,57
Hidróxido de magnesio	5,00
Crospovidona	5,00
Povidona	1,50
Estearato de magnesio	1,00

Ejemplo 12

Composición del corpus	Relación (% en peso/peso) en la composición
Rosuvastatina cálcica	6,93
Lactosa	55,55
Celulosa microcristalina	29,02
Hidróxido de magnesio	2,50
Acetato de calcio	2,50
Crospovidona	2,50
Estearato de magnesio	1,00

5 Ejemplo 13**Proceso para la producción de tabletas de acuerdo con nuestra invención**

La producción de las tabletas de los Ejemplos 9-12 se compone de las siguientes etapas:

- 1) Se tamizan los excipientes.
- 2) Los ingredientes pueden ser homogeneizados por dos métodos diferentes:

10 2a. Mezcla en un recipiente batidor:

Se mezclan el ingrediente activo y los excipientes de la fase interna (lactosa, celulosa microcristalina, hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio, crospovidona y en caso de necesidad povidona) en el equipo de homogeneización con una velocidad de agitación de 20 r.p.m. (vueltas/ minuto) durante 5 minutos. Luego, se añade el excipiente de la fase externa, estearato de magnesio, a la mezcla en polvo y la mezcla en polvo se mezcla en el recipiente batidor a una velocidad de agitación de 20 r.p.m. durante 2 minutos.

15

2b. Mezcla en un mezclador de alto esfuerzo de cizalladura:

Se mezclan el ingrediente activo y los excipientes de la fase interna (lactosa, celulosa microcristalina, hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio, crospovidona y en caso de necesidad povidona) en dos partes en un mezclador de alto esfuerzo de cizalla, primero durante 3 minutos y luego durante 4 minutos.

20

Valores de referencia:

Agitador: 300 r.p.m.

Triturador: 1.050 r.p.m.

25

Luego se añade el excipiente de la fase externa, estearato de magnesio, a la mezcla en polvo y la mezcla en polvo se mezcla en un mezclador de alto esfuerzo de cizalla (agitador: 300 r.p.m., triturador: 1.050 r.p.m.) o en el recipiente batidor (con una velocidad de agitación de 20 r.p.m.) durante 2 minutos más.

- 3) La mezcla en polvo homogeneizada con la fase externa se comprime en tabletas en una máquina compresora de tabletas giratoria.

Ejemplo 14

Producción de tabletas recubiertas con una película (5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg)

Las tabletas de núcleo de los Ejemplos 9-12 se recubren con una película de una solución acuosa de Opadry II White, 85F18422.

- 5 La cantidad de recubrimiento es ~ del 3% de la cantidad de los corpus individuales.

REIVINDICACIONES

1. Nueva composición farmacéutica que contiene rosuvastatina cálcica amorfa, caracterizada porque contiene hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio o gluconato de calcio o glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio como aditivo estabilizante y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio como aditivo estabilizante.
3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque contiene materiales diluyentes y/o ligantes y/o disgregantes y/o lubricantes y/o filmógenos como excipientes farmacéuticamente aceptables y, caso dado, otros excipientes.
- 10 4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene lactosa y/o celulosa microcristalina como diluyente.
5. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque contiene povidona como ligante.
6. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene crospovidona como disgregante.
- 15 7. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque contiene estearato de magnesio como lubricante.
8. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene un recubrimiento filmógeno.
9. Proceso para la producción de la composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque:
- 20 i) se tamizan el ingrediente activo, el aditivo estabilizante y/o los aditivos estabilizantes así como los excipientes,
ii) se homogeneizan el ingrediente activo, el aditivo estabilizante y/o los aditivos estabilizantes, el diluyente, el ligante y el disgregante,
iii) se añade el lubricante a la fase interna,
iv) se mezcla la mezcla,
- 25 v) en caso dado, se añaden otros excipientes a la mezcla y se comprime en tabletas, finalmente
vi) se recubren las tabletas con una película.