



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 609**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02702654 .1**

96 Fecha de presentación : **13.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1499297**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54

Título: **Formulación farmacéutica que comprende atorvastanina cálcica.**

30

Prioridad: **14.03.2001 SI 200100069**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

73

Titular/es: **LEK PHARMACEUTICALS D.D.**
Verovskova 57
1526 Ljubljana, SI

72

Inventor/es: **Kerc, Janez;**
Mateja, Salobir y
Bavec, Sasa

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 361 609 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

Formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica

5 La presente invención se refiere a atorvastatina cálcica en una nueva forma farmacéutica, a una nueva composición que comprende atorvastatina cálcica y a una formulación farmacéutica que comprende dicha atorvastatina cálcica o dicha composición de atorvastatina cálcica. Por otra parte, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha formulación farmacéutica y al uso de dicha formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica como un ingrediente activo para el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipidemia y similares.

10 La atorvastatina cálcica, la sustancia conocida por el nombre químico sal hemicálcica de ácido (R-(R*,R*))-(2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-((fenilamino)carbonil)-1H-pirrol-1-heptanoico, es conocida como inhibidor de HMGCoA reductasa y se usa como un agente antihipercolesterolémico. Procedimientos para la preparación de atorvastatina y productos intermedios clave se divulgan en las Patentes de Estados Unidos Número: 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, 5,342,952 y 5,397,792. La atorvastatina en las composiciones farmacéuticas disponibles en el mercado se prepara habitualmente como su sal cálcica ya que esto permite que la atorvastatina se formule convenientemente en las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, en tabletas, cápsulas, polvos y similares para la administración oral.

15 La atorvastatina cálcica puede existir en una forma amorfa o en una de las al menos cuatro formas cristalinas conocidas (Forma I, Forma II, Forma III y Forma IV), que se divulgan en las solicitudes de patente WO 97/3958 y WO 97/3959. Se sabe que las formas amorfas de muchas sustancias farmacéuticas exhiben diferentes características de disolución y patrones de biodisponibilidad en comparación con las formas cristalinas (Konno T, Chem. Pharm. Bull, 1990; 38;2003-2007). La biodisponibilidad es uno de los parámetros clave para muchas indicaciones terapéuticas y depende de la forma de la sustancia que ha de usarse en la formulación farmacéutica. Los procedimientos para la cristalización y la preparación, respectivamente, de la sustancia amorfa a veces son difíciles de realizar y, como producto, proporcionan mezclas amorfas-cristalinas con una relación cambiante de ambas formas, esto es, la forma cristalina en lugar de la forma amorfa y viceversa. Puesto que hay diferencias en la solubilidad entre formas individuales de atorvastatina, como enfatiza particularmente la solicitud de patente WO 20 97/3960, lo que también tiene un impacto indirecto sobre su biodisponibilidad, es muy importante asegurar la uniformidad de la sustancia que se emplea en una formulación farmacéutica. Además, en el experimento, se observó que en un ambiente ácido no toda la atorvastatina cálcica incorporada en una formulación farmacéutica podía disolverse debido a la escasa solubilidad de la atorvastatina cálcica y se hacía imposible preparar una formulación farmacéutica que fuera terapéuticamente equivalente de forma constante.

25 El problema de la uniformidad de la atorvastatina cálcica puede resolverse al emplear en su finalización los procedimientos que proporcionen características físicas constantes del producto. El problema se presenta cuando se usa atorvastatina cálcica de características físicas mutuamente variables para la preparación de una formulación farmacéutica. Opcionalmente, el problema puede resolverse al preparar atorvastatina cálcica solamente como una forma cristalina (WO 97/3958 y WO 97/3959) y solamente una forma amorfa (WO 97/3960, WO 01/42209 y la solicitud de patente eslovena P-9900271), respectivamente, antes de que se incorpore en la formulación, lo que requiere el uso de una operación adicional que da como resultado una pérdida de 5 a 10%. Puesto que debe aportarse al paciente el fármaco que sea terapéuticamente equivalente de forma constante independientemente de la forma de atorvastatina cálcica (en lo que se refiere a las características físicas) incorporada en una formulación farmacéutica, se ha decidido resolver el problema de la solubilidad de las diferentes formas de atorvastatina cálcica y consecutivamente su biodisponibilidad a nivel de la formulación. Un argumento adicional para esta decisión es el hecho de que la atorvastatina cálcica es una sustancia extremadamente costosa y todas las operaciones adicionales en las que es posible una pérdida de la sustancia reducen considerablemente el procedimiento de producción económico.

30 La bibliografía de patentes describe la atorvastatina cálcica como una sustancia inestable y ofrece numerosas soluciones para proporcionar una formulación farmacéutica estable de atorvastatina. Así, por ejemplo, la estabilidad de la formulación puede proporcionarse mediante la adición de un agente básico o tamponador a la formulación (WO 00/35425, WO 94/16603), a saber, al estabilizar la sustancia de acuerdo con un método análogo descrito para la pravadatina sódica en la solicitud de patente WO 01/93860. A fin de preparar una sustancia amorfa estabilizada, puede usarse una combinación de los métodos divulgados en WO 01/93860, la solicitud de patente eslovena P-9900271 y WO 01/42209. Hasta ahora, ninguna de las soluciones descritas sobre las composiciones y formulaciones farmacéuticas de atorvastatina resuelve el problema de la uniformidad de la atorvastatina cálcica referente a los parámetros físicos (forma cristalina y amorfa, respectivamente) y las dificultades asociadas para proporcionar una equivalencia terapéutica de una formulación farmacéutica de atorvastatina cálcica.

35 40 45 50 55 Un objetivo de la presente invención es resolver el problema de proporcionar equivalencia terapéutica de atorvastatina cálcica en una forma farmacéutica o comprendida en una composición o una formulación farmacéutica independientemente de la forma (cristalina, amorfa, mezcla de ambas) de atorvastatina cálcica que se use para la

preparación de la misma. El objetivo de la presente invención también se refiere a una formulación farmacéutica que contiene una sustancia alcalinizante o tamponadora que mejora la biodisponibilidad de atorvastatina al incrementar su solubilidad y velocidad de disolución en soluciones acuosas.

Estos y objetivos adicionales se logran mediante la presente invención según se define en las reivindicaciones.

- 5 El objetivo anterior se logra mediante una formulación farmacéutica definida de acuerdo con la reivindicación 1 y un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9.

Objetivos adicionales de la presente invención pueden alcanzarse mediante realizaciones preferidas como las indicadas en las reivindicaciones dependientes.

- 10 Las características de la presente invención se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas.

Los inventores encontraron sorprendentemente que la atorvastatina cálcica en una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende atorvastatina capaz de proporcionar un pH igual a o mayor que el pKa+1 de la atorvastatina cálcica a una solución acuosa mejora la solubilidad de la atorvastatina cálcica disuelta en la misma, de modo que sea irrelevante que se disuelva la forma amorfa o cristalina.

- 15 Más específicamente, en los experimentos, el solicitante ha encontrado que la solubilidad de la atorvastatina cálcica en soluciones acuosas se mejora notablemente a valores de pH iguales o mayores que el pKa+1, mientras que sorprendentemente las diferencias entre la atorvastatina cálcica en forma cristalina o amorfa parecen ser insignificantes. El pKa del grupo carboxilo terminal de la atorvastatina es 4,5. Basándose en lo anterior, la formulación farmacéutica proporciona un pH en el microambiente gástrico igual o mayor que el pKa+1, más
20 preferiblemente un pH de 6. La atorvastatina cálcica amorfa está presente como atorvastatina cálcica amorfa micronizada. La atorvastatina que tiene una superficie específica grande tiene una característica de solubilidad mejorada adicional.

- A fin de ajustar el pH de la solución acuosa en el intervalo apropiado, la composición o la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende una sustancia de ajuste del pH. La sustancia de ajuste usada
25 adecuadamente en la presente invención es MgO.

- En la presente invención, la formulación farmacéutica, cuando se usa para una sola administración y comprendiendo atorvastatina cálcica como ingrediente activo, comprende preferiblemente la sustancia de ajuste del pH en una cantidad de 0,2 a 2,0 mmol, y más preferiblemente de 0,4 a 1,2 mmol. Si la sustancia de ajuste del pH está comprendida en el intervalo específico anterior, el valor del pH de 900 ml de solución acuosa de HCl, más
30 generalmente el valor del pH de un ambiente gástrico simulado del estómago, puede ajustarse apropiadamente mediante una sola administración de la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Así, puede alcanzarse una característica de solubilidad mejorada de la atorvastatina cálcica contenida en la formulación farmacéutica, independientemente de que la atorvastatina cálcica esté contenida en forma amorfa y/o cristalina.

Experimentos

- 35 Para la simulación in vitro de realizaciones preferidas de formulaciones farmacéuticas de atorvastatina cálcica en el ambiente gástrico ácido del estómago de acuerdo con la presente invención, se realizó la prueba de disolución en un fluido gástrico simulado que tiene un valor de pH de aproximadamente pH 3, y más específicamente en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M. La concentración de atorvastatina disuelta se midió a continuación a intervalos de 10 minutos.

- 40 Se prepararon cuatro formulaciones diferentes en forma de tabletas (A1, A2, A3 y A4; su composición se muestra en la Tabla 1), que eran capaces de proporcionar diferente pH de la solución acuosa (los valores de pH obtenidos de las soluciones se muestran en la Tabla 2). Los resultados de la medida de la cantidad de atorvastatina disuelta en % se muestran en la Tabla 3.

Tabla 1

| Composición | A1 | A2 | A3 | A4 |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Atorvastatina amorfa, micronizada* | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 |

45

(continuación)

| | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|
| Composición | A1 | A2 | A3 | A4 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112 o PH102)* | 98,60 | 78,60 | 72,60 | 37,10 |
| Monohidrato de lactosa (malla 70-100) | 34,80 | 34,80 | 34,80 | 20,00 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,60 | 9,60 | 9,60 | 9,60 |
| Polisorbato 80 | 1,30 | 1,30 | 1,30 | 1,30 |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| MgO | | 20,00 | 26,00 | |
| Na ₂ HPO ₄ | - | - | - | 140,00 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112) | 71,90 | 71,90 | 71,90 | 48,20 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,60 | 9,60 | 9,60 | 19,60 |
| Aerosil 200 | 1,20 | 1,20 | 1,20 | 1,20 |
| Estearato Mg | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| TOTAL | 250,00 | 250,00 | 250,00 | 300,00 |
| Agua desmineralizada para granulación | 100,00 | 70,00 | 70,00 | - |
| Etanol refinado (96%) | - | - | - | 50,00 |
| *- Atorvastatina en forma de sal cálcica en una cantidad equivalente, la diferencia se ajusta con una cantidad de celulosa microcristalina | | | | |

5 Todas las cantidades requeridas para la preparación de una tableta se dan en miligramos.

Tabla 2

| | A1 | A2 | A3 | A4 |
|---|------|------|------|------|
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 15 min | 3,22 | 4,28 | 6,09 | 6,06 |
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 30 min | 3,21 | 4,67 | 8,88 | 6,02 |

Tabla 3

| | A1 | A2 | A3 | A4 |
|--------|------|------|------|------|
| 10 min | 56,5 | 69,7 | 74,9 | 62,2 |
| 20 min | 66,1 | 80,1 | 91,1 | 99,0 |

(continuación)

| | A1 | A2 | A3 | A4 |
|--------|------|------|------|------|
| 30 min | 70,6 | 85,8 | 96,3 | 97,9 |
| 40 min | 74,4 | 87,0 | 98,2 | 98,3 |
| 60 min | 75,6 | 89,6 | 99,8 | 98,8 |

5 Como es evidente a partir de las medidas, toda la atorvastatina se disolvía ventajosamente en caso de que la tableta fuera capaz de incrementar el pH hasta un valor que cumpliera el pKa+1 de la atorvastatina cálcica, más específicamente el pH de 900 ml de una solución acuosa de HCl 0,001M para tres unidades de pH, esto es al menos hasta pH 6. En estos casos, la atorvastatina se disolvía a velocidades mucho más rápidas.

10 Además de la mejora de la solubilidad, el pKa+1 sorprendentemente también nivelaba la diferencia en solubilidad entre atorvastatina cálcica en una forma cristalina y una forma amorfa. Para probar la afirmación anterior, se prepararon las granulaciones con las adiciones de diferentes agentes alcalinizantes o tamponadores y diferentes formas físicas de atorvastatina cálcica. Se llevó a cabo una comparación de la velocidad de liberación de atorvastatina de las granulaciones con agentes alcalinizantes o tamponadores con la velocidad de liberación de atorvastatina de las formulaciones de referencia sin sustancias alcalinizantes o tamponadoras añadidas (Tabla 4). Los valores de pH de soluciones proporcionadas por diferentes granulaciones se muestran en la Tabla 5. Los resultados de medida de la cantidad de atorvastatina disuelta en % a diferentes intervalos de tiempo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 4

| Composición | AK1 | AK2 | AK3 | AA1 | AA2 | AA3 |
|---|-------|------|------|-------|------|------|
| Atorvastatina cristalina* | 20,0 | 20,0 | 20,0 | - | - | - |
| Atorvastatina amorfa* | - | - | - | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| Celulosa microcristalina (PH102)* | 71,3 | 71,3 | 71,3 | 71,3 | 71,3 | 71,3 |
| Monohidrato de lactosa (malla 70-100) | 34,8 | 34,8 | 34,8 | 34,8 | 34,8 | 34,8 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 |
| Polisorbato 80 | 2,6 | 2,6 | 2,6 | 2,6 | 2,6 | 2,6 |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Tris | 110,0 | - | - | 110,0 | - | - |
| Na ₃ PO ₄ | - | 80,0 | - | - | 80,0 | - |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112) | 67,9 | 67,9 | 67,9 | 67,9 | 67,9 | 67,9 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 |
| Aerosil 200 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| Estearato Mg | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

(continuación)

| Composición | AK1 | AK2 | AK3 | AA1 | AA2 | AA3 |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Agua desmineralizada para granulación | 80,0 | 80,0 | 80,0 | 80,0 | 80,0 | 80,0 |
| *- Atorvastatina en forma de sal Ca en una cantidad equivalente, la diferencia se ajusta con una cantidad de celulosa microcristalina | | | | | | |

Todas las cantidades requeridas para cargar una cápsula se dan en miligramos.

5

Tabla 5

| | AK1 | AK2 | AK3 | AA1 A | A2 | AA3 |
|---|------|------|------|-------|------|------|
| pH (1 cápsula en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 15 min | 6,68 | 6,28 | 3,14 | 5,81 | 6,28 | 3,20 |
| pH (1 cápsula en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 30 min | 6,95 | 6,72 | 3,15 | 5,68 | 6,30 | 3,24 |

Tabla 6

| | AK1 | AK2 | AK3 | AA1 | AA2 | AA3 |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| 10 min | 64,6 | 49,9 | 31,8 | 75,9 | 50,8 | 38,7 |
| 20 min | 76,4 | 63,4 | 44,5 | 82,6 | 62,1 | 53,4 |
| 30 min | 81,0 | 72,3 | 51,4 | 83,6 | 68,5 | 61,5 |
| 40 min | 84,2 | 77,3 | 55,8 | 83,9 | 72,8 | 66,6 |

10

A partir de los resultados obtenidos, es evidente que la diferencia de porcentaje en la cantidad de atorvastatina cálcica amorfa y cristalina disuelta era aproximadamente 20% cuando se usaba la granulación sin sustancia alcalinizante o tamponadora añadida, y la diferencia se presentaba mínima (< 5%) cuando se añadía una sustancia tamponadora.

15

Se trató de mejorar adicionalmente la solubilidad de atorvastatina cálcica amorfa al aumentar la superficie específica de partículas de la sustancia amorfa. Se prepararon seis granulaciones diferentes del mismo modo que en el experimento previo, siendo la única diferencia que en lugar de atorvastatina cristalina se usó atorvastatina cálcica amorfa micronizada (muestras AAM1, AAM2 y AAM3) que tenía una superficie específica de las partículas varias veces mayor en comparación con las no micronizadas. Los valores de pH proporcionados por las granulaciones se muestran en la Tabla 7. Los resultados de medidas de la cantidad de atorvastatina disuelta en % a diferentes intervalos de tiempo se muestran en la Tabla 8.

20

Tabla 7

| | AAM1 | AAM2 | AAM3 | AA1 | AA2 | AA3 |
|---|------|------|------|------|------|------|
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 15 min | 6,80 | 6,40 | 3,12 | 5,81 | 6,28 | 3,20 |

(continuación)

| | AAM1 | AAM2 | AAM3 | AA1 | AA2 | AA3 |
|---|------|------|------|------|------|------|
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 30 min | 6,76 | 6,44 | 3,30 | 5,68 | 6,30 | 3,24 |

Tabla 8

| | AAM1 | AAM2 | AAM3 | AA1 | AA2 | AA3 |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| 10 min | 85,9 | 93,9 | 41,5 | 75,9 | 50,8 | 38,7 |
| 20 min | 95,8 | 94,2 | 55,9 | 82,6 | 62,1 | 53,4 |
| 30 min | 98,4 | 93,9 | 63,8 | 83,6 | 68,5 | 61,5 |
| 40 min | 99,3 | 94,0 | 68,9 | 83,9 | 72,8 | 66,6 |

5

A partir de los resultados obtenidos, es evidente que prácticamente no había diferencia en la cantidad de atorvastatina amorfa disuelta y atorvastatina micronizada amorfa cuando se usaba la granulación sin agente tamponador añadido, y la diferencia se incrementaba hasta más de 15-20% cuando se añadía agente tamponador.

10 Los experimentos mencionados anteriormente mostraban sorprendentemente que era posible proporcionar equivalencia terapéutica de atorvastatina cálcica en una forma farmacéutica, una composición de la misma así como formulaciones farmacéuticas independientemente de qué forma (cristalina, amorfa, mezcla de ambas) de atorvastatina cálcica se usara para su preparación. De capital importancia para proporcionar la equivalencia terapéutica es la capacidad de la atorvastatina cálcica, la composición de la misma y la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención para proporcionar un pH igual o mayor que el pK_a+1 de atorvastatina cálcica a una solución acuosa. En una realización, la atorvastatina cálcica, las composiciones y la formulación de la presente invención tienen la capacidad de incrementar el pH de 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M hasta valores de pH iguales o mayores que el pK_a+1 o más, en particular pH 6 o más.

20 El otro hallazgo sorprendente era que la cantidad disuelta de atorvastatina cálcica amorfa micronizada en la granulación con sustancia alcalinizante o tamponadora añadida es aproximadamente 15% mayor que en el caso de atorvastatina cálcica no micronizada. Aquí, el hecho más sorprendente es que un incremento de la superficie específica de las propias partículas no tiene un impacto sobre la mejora de la solubilidad, ya que la solubilidad de la atorvastatina cálcica amorfa micronizada y no micronizada en la granulación sin agente alcalinizante o tamponador añadido es equivalente.

25 La formulación farmacéutica, que es el objetivo de la presente invención, puede contener, además de atorvastatina cálcica, una o más cargas tales como celulosa microcristalina, lactosa, azúcares, almidones, almidón modificado, manitol, sorbitol y otros polioles, dextrina, dextrano y maltodextrano, carbonato cálcico, fosfato y/o hidrogenofosfato cálcico, sulfato, uno o más aglutinantes tales como lactosa, almidones, almidón modificado, dextrina, dextrano y maltodextrina, celulosa microcristalina, azúcares, polietilenglicoles, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, goma arábiga, tragacanto, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio, uno o más agentes desintegrantes tales como carboximetilcelulosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilamidón reticulado, almidones y celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, poliacrilina potásica, uno o más deslizantes diferentes tales como estearato de magnesio, calcio y zinc, behenato cálcico, estearilfumarato sódico, talco, trisilicato magnésico, ácido esteárico, ácido palmítico, cera carnauba, dióxido de silicio, una o más sustancias tamponadoras tales como citrato sódico, fosfato sódico dibásico, carbonato, hidrogenofosfato, fosfato o sulfato cálcico, carbonato magnésico, citrato potásico, sorbato potásico, ascorbato, benzoato, hidrogenocarbonato o hidrogenofosfato sódico, o una o más sustancias tales como MgO, MgOH, NaOH, Ca(OH)₂, trometamina, silicato de Al y Mg, laurilsulfato. Si se requiere, la formulación también puede incluir tensioactivos y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas tales como agentes colorantes, lacas, agentes saborizantes y adsorbentes. Como tensioactivos, pueden usarse los siguientes: tensioactivos iónicos tales como laurilsulfato sódico o tensioactivos no iónicos tales como diferentes poloxámeros (copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno), lecitinas naturales o sintetizadas, ésteres de sorbitán y ácido grasos (tales como Span® (Atlas Chemie)), ésteres de polioxietilensorbitán

40

y ácidos grasos (tales como Tween® (Atlas Chemie)), aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (tal como Cremophor® (BASF)), estearatos de polioxietileno (tales como Myrj® (Atlas Chemie)) o tensioactivos catiónicos tales como cloruro de cetilpiridina o cualquier combinación de los tensioactivos mencionados anteriormente en la presente memoria.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse bien como formulaciones farmacéuticas sólidas, tales como polvos, gránulos, tabletas o cápsulas, por ejemplo, o bien como formulaciones farmacéuticas líquidas, preferiblemente cargadas en cápsulas.

Las formulaciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención pueden prepararse como se describe posteriormente:

- 10 • La mezcla del ingrediente activo, una carga, un aglutinante, una sustancia alcalinizante o tamponadora, un agente desintegrante y, si se requiere, un tensioactivo y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas se homogeneiza empleando mezcladores adecuados, la mezcla se compacta usando máquinas de compactación adecuadas o se forma como pellas en máquinas de formación de pellas, los compactados o las pellas se trituran y/o se tamizan, se añaden cargas, agentes desintegrantes, sustancias tamponadoras, deslizantes, lubricantes y otros ingredientes inactivos convencionales para tabletas o cápsulas, y se rehomogeneiza. La mezcla resultante se comprime en tabletas o se carga en cápsulas.
- 15 • La mezcla del ingrediente activo, una carga, un aglutinante, una sustancia alcalinizante o tamponadora, un agente desintegrante y, si se requiere, un tensioactivo y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas se homogeneiza empleando mezcladores adecuados, se añaden deslizantes y lubricantes, y se rehomogeneiza. La mezcla resultante se comprime en tabletas o se carga en cápsulas.
- 20 • La mezcla del ingrediente activo, una carga, un aglutinante, una sustancia alcalinizante o tamponadora, un agente desintegrante y, si se requiere, un tensioactivo y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas se homogeneiza empleando mezcladores adecuados, se granula con un disolvente adecuado tal como agua, etanol, metanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, acetona, éter dietílico, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, diclorometano, cloroformo, mezclas de estos disolventes, tales como etanol y acetona, metanol y acetona, diclorometano y metanol, y las mezclas de los mismos. La granulación resultante se seca en secadores adecuados tales como secadores de bandejas estándar, secadores de lecho fluidizado, secadores de vacío y microondas, a una temperatura que no supere 60°C. Se añaden a la granulación secada deslizantes, agentes desintegrantes, sustancias alcalinizantes o tamponadoras, deslizantes y lubricantes y, si se requiere, otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas. La mezcla resultante se rehomogeneiza y se comprime en tabletas o se carga en cápsulas.
- 25
- 30

Opcionalmente, las tabletas se revisten con película.

- 35 La presente invención se ilustra, pero de ningún modo se limita, mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplos 1-2

Tabletas con MgO o Na₂PHO₄ añadidos

- 40 Los ingredientes, listados en la tabla posterior, se homogeneizaron en un mezclador y se granularon con agua y etanol, respectivamente. La granulación resultante se secó en un secador de vacío a una temperatura que no superaba 60°C.

An no está de acuerdo con la invención.

| Composición | A3 | A4 |
|--|-------|-------|
| Atorvastatina amorfa, micronizada* | 20,00 | 20,00 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112 o PH102)* | 72,60 | 37,10 |

(continuación)

| Composición | A3 | A4 |
|---|-------|--------|
| Monohidrato de lactosa (malla 70-100) | 34,80 | 20,00 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,60 | 9,60 |
| Polisorbato 80 | 1,30 | 1,30 |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) | 2,00 | 2,00 |
| MgO | 26,00 | - |
| Na ₂ HPO ₄ | - | 140,00 |
| Agua desmineralizada para granulación | 70,00 | - |
| Etanol refinado para granulación (96%) | - | 50,00 |
| *- Atorvastatina en forma de sal Ca en una cantidad equivalente, la diferencia se ajusta con una cantidad de celulosa microcristalina | | |

5 Todas las cantidades se dan en miligramos (para un tableta). La cantidad de la granulación preparada era suficiente para la preparación de 1000 unidades de tabletas de 250 mg.

Se añadió lo siguiente a la granulación secada:

| | | |
|---|-------|-------|
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112) | 71,90 | 48,20 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,60 | 19,60 |
| Aerosil 200 | 1,20 | 1,20 |
| Estearato Mg | 1,00 | 1,00 |

La mezcla resultante se rehomogeneizó y se comprimó en tabletas. Los valores de pH proporcionados por un tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M eran los siguientes:

| | A3 | A4 |
|---|------|------|
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 15 min | 6,09 | 6,06 |
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 30 min | 8,88 | 6,02 |

10

Ejemplos 3-6 (no de acuerdo con la invención)

Cápsulas con atorvastatina cálcica amorfa y cristalina, respectivamente, con Tris y Na₃PO₄ añadidos, respectivamente

15 Los ingredientes, listados en la tabla posterior, se homogeneizaron en un mezclador y se granularon con agua y etanol, respectivamente. La granulación resultante se secó en un secador de vacío a una temperatura que no superaba 60°C.

| Composición | AK1* | Ak2* | AA1* | AA2* |
|--|-------|------|-------|------|
| Atorvastatina cristalina* | 20,0 | 20,0 | - | - |
| Atorvastatina amorfa* | - | - | 20,0 | 20,0 |
| Celulosa microcristalina (PH102)* | 71,3 | 71,3 | 71,3 | 71,3 |
| Monohidrato de lactosa (malla 70-100) | 34,8 | 34,8 | 34,8 | 34,8 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac-di-sol) | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 |
| Polisorbato 80 | 2,6 | 2,6 | 2,6 | 2,6 |
| Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Tris | 110,0 | - | 110,0 | - |
| Na ₃ PO ₄ | - | 80,0 | - | 80,0 |
| Agua desmineralizada para granulación | 80,0 | 80,0 | 80,0 | 80,0 |
| * Ejemplo de Referencia, fuera del alcance de la invención | | | | |

Todas las cantidades requeridas para la preparación de la granulación para una cápsula se dan en miligramos. La cantidad de la granulación preparada era suficiente para cargar 1000 cápsulas.

Se añadió lo siguiente a la granulación secada:

| | | | | |
|--|------|------|------|------|
| Celulosa microcristalina (Avicel PH112) | 67,9 | 67,9 | 67,9 | 67,9 |
| Carboximetilcelulosa reticulada (Ac- di-sol) | 9,6 | 9,6 | 9,6 | 9,6 |
| Aerosil 200 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| Estearato Mg | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

5

La mezcla resultante se rehomogeneizó y se comprimió en tabletas. Los valores de pH proporcionados por un tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M eran los siguientes:

| | AK1 | AK2 | AA1 | AA2 |
|---|------|------|------|------|
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 15 min | 6,68 | 6,28 | 5,81 | 6,28 |
| pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001M) después de 30 min | 6,95 | 6,72 | 5,68 | 6,30 |

10 Opcionalmente, la atorvastatina usada podría micronizarse o prepararse de acuerdo con algún otro método para aumentar la superficie específica de las partículas (p. ej., trituración).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica como ingrediente activo y una sustancia de ajuste del pH, caracterizada porque la atorvastatina cálcica es atorvastatina cálcica amorfa micronizada, y en la que la cantidad de la sustancia de ajuste del pH se ajusta en la formulación de modo que una sola administración de la formulación incremente el pH en 900 ml de una solución acuosa de HCl 0,001 M de pH 3 hasta un pH igual o mayor que el pK_{a+1} de la atorvastatina cálcica, en la que la sustancia de ajuste del pH está contenida en la formulación farmacéutica en una cantidad de 0,2 a 2,0 mmol, y en la que la sustancia de ajuste del pH es MgO.
2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación proporciona un pH de 6,
- 10 3. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la sustancia de ajuste del pH está contenida en la formulación farmacéutica en una cantidad de 0,4 a 1,2 mmol.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la forma de un polvo, gránulos, una tableta o una cápsula.
- 15 5. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además uno o más componentes seleccionados del grupo de cargas, aglutinantes, sustancias tamponadoras, sustancias básicas, tensioactivos y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables.
6. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por las siguientes etapas:
- 20 (a) mezclar el ingrediente activo, en la forma de atorvastatina cálcica amorfa micronizada, con la sustancia de ajuste del pH y, opcionalmente, al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en cargas, aglutinantes, desintegrantes y tensioactivos;
- (b) homogeneizar la mezcla anterior;
- (c) añadir ingredientes adicionales a la mezcla anterior;
- (d) rehomogeneizar la mezcla resultante; y
- (e) procesar finalmente la mezcla rehomogeneizada en forma administrable, y
- 25 en donde la adición de la sustancia de ajuste del pH se ajusta de modo que una sola administración de la formulación incremente el pH en 900 ml de una solución acuosa de HCl 0,001 M de pH 3 hasta un pH igual o mayor que el pK_{a+1} de la atorvastatina cálcica.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la etapa de procesamiento final (e) es comprimir la mezcla rehomogeneizada en tabletas.
- 30 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la etapa de procesamiento final (e) es cargar la mezcla rehomogeneizada en cápsulas.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que comprende además las etapas de:
- (f) compactar la mezcla después de la homogeneización; y
- 35 (g) procesar adicionalmente, incluyendo triturar y/o tamizar, la mezcla compactada antes de añadir ingredientes adicionales.
10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende además las etapas de:
- (h) granular el homogeneizado obtenido en la etapa (b) con líquido de granulación; y
- (i) secar el granulado obtenido antes de añadir ingredientes adicionales.
- 40 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la adición de la sustancia de ajuste del pH se ajusta de modo que una sola administración de la formulación incremente el pH del ambiente ácido hasta un pH de 5,5 o más.

12. El uso de una formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o de una formulación sólida preparada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la hiperlipidemia.