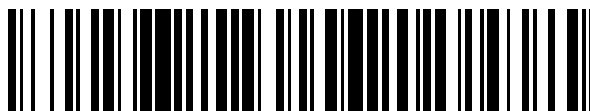


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 492**

51 Int. Cl.:
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08734289 .5**
96 Fecha de presentación: **03.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2117534**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA CON INGREDIENTE ACTIVO ATORVASTATINA.**

30 Prioridad:
02.03.2007 CZ 20070169

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.02.2012

73 Titular/es:
ZENTIVA, K.S.
U KABELOVNY 130
102 37 PRAHA 10, CZ

72 Inventor/es:
PROKOPOVA, Alena;
SEBEK, Pavel;
DUBOVSKA, Michaela;
TOMASEK, Vaclav y
HANOVSKA Anna

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 373 492 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

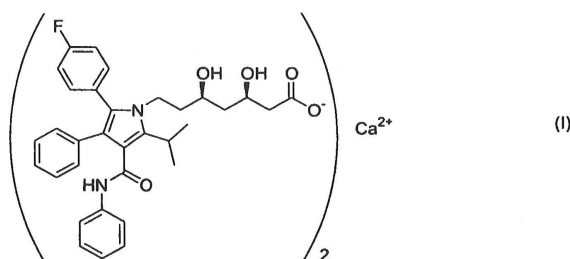
Composición farmacéutica con ingrediente activo atorvastatina

5 **Sector técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sustancia con efectos antihiperlipidémicos bien conocidos: atorvastatina. La composición tiene excelentes propiedades desde el punto de vista de las características físicas y en cuanto a la velocidad de liberación de la sustancia activa o la estabilidad del producto.

10 **Antecedentes técnicos**

La sal de hemi calcio del ácido (3R, 5R) 7-[3-fenil-4-fenilcarbamoil-2-(4-fluorofenil)-5-isopropilpirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico de fórmula I



conocida por la denominación común atorvastatina (I), posiblemente también la sal de calcio de atorvastatina en el texto más adelante, se prepara de acuerdo con las patentes publicadas (Patentes de EE.UU. 4.681.893 y 5.273.995). Este medicamento es un representante importante de medicamentos hipolipidémicos e hipocolestéricos.

La atorvastatina pertenece al grupo de sustancias antihiperlipidémicas eficaces tal como se describe en la memoria de la patente EP 247.633.

25 En particular, la sal de calcio de atorvastatina y su procedimiento específico de preparación se describen en la memoria de la patente EP 409.281.

Varias solicitudes de patente se refieren al procedimiento de preparación de atorvastatina en sus diversas formas cristalinas o amorfas.

30 Vale la pena mencionar las solicitudes de patentes internacionales WO 9703958 y WO 9703959, que describen formas cristalinas estables de la sal de calcio y WO 9703960 A, que describe el proceso de su transformación en una sustancia amorfa.

35 La última solicitud mencionada muestra que el producto amorfo es deseable desde el punto de vista de la velocidad de liberación de la sustancia activa de la composición farmacéutica. Puede ser diferente en el caso de los cristales, lo que puede provocar incertidumbre en el efecto final del producto que contiene atorvastatina.

40 La atorvastatina, incluyendo sus sales, principalmente su sal de calcio, que se utiliza en productos comerciales, ha resultado ser una sustancia con estabilidad problemática. En el caso de la utilización de la forma amorfa de atorvastatina, el problema de la estabilidad es aún más urgente (WO 9703958).

La solicitud de patente internacional WO 9416693 describe varias influencias que pueden tener un impacto negativo en la estabilidad de una composición farmacéutica de atorvastatina, a saber calor, ambiente ácido, humedad y luz.

45 De acuerdo con la solicitud antes mencionada, la estabilización de la composición farmacéutica se logra mediante la adición de sales básicas de iones calcio, magnesio o litio. De esta manera se eliminan las influencias negativas mencionadas anteriormente. Sin embargo, los valores de estabilidad de la composición farmacéutica mencionados en esta solicitud se aproximan al límite de aceptabilidad y no cumplen con los requisitos cada vez mayores de calidad de los productos farmacéuticos.

55 Sin embargo, la solicitud de patente internacional WO 0035425 muestra que la utilización de un reactivo muy básico puede causar irritación local de las membranas mucosas del tracto digestivo, que puede conducir a indigestión en los pacientes. Esta es la razón por la que la solicitud recomienda reemplazar las sales anteriormente conocidas con tampones más finos. La estabilidad de los productos es supuestamente buena y se han encontrado una cantidad

mínima de productos de degradación. La solicitud no contiene datos particulares de su cantidad y los procedimientos para su medición.

Sin embargo, la solicitud de patente internacional WO 02072073 muestra que valores de pH muy bajos impiden la liberación de la sustancia activa. Especialmente, si se considera el ambiente ácido del estómago, los tampones sugeridos en la solicitud anterior tendrían que estar presentes en una concentración muy alta. La composición de acuerdo con la solicitud citada debe, después de la disolución en jugo gástrico simulado, aumentar el pH a $pK_a + 1$ de ácido de atorvastatina. Esto se puede lograr con una gran cantidad de tampón que requiere una tableta muy grande o sustituir el tampón por una base más fuerte, por ejemplo, MgO, lo que, sin embargo, implica la posibilidad de irritación local de las mucosas.

La presente invención se refiere a una composición que reduce la posibilidad de irritación de las mucosas, logra valores excelentes de liberación de la sustancia eficaz, es satisfactoria con respecto a la estabilidad y tiene además otros parámetros físicos aceptables.

Características de la invención

La presente invención tiene como objeto una composición farmacéutica que comprende la sustancia activa atorvastatina en forma de una tableta de forma oblonga con longitud de 5 a 22 mm y anchura de 2 a 11 mm o una tableta redonda con diámetro de 3 a 16 mm, cuyo núcleo está constituido por granulado comprimido y comprende:

- i. Atorvastatina y/o, como mínimo, una sal de la misma fisiológicamente aceptable en la cantidad de un 5% a un 10% en peso, en relación con la atorvastatina pura.
- ii. Una base, que es meglumina, en la cantidad de un 0,01% a un 7% en peso;
- iii. Una carga farmacéuticamente aceptable, en la cantidad de un 20% a un 90% en peso;
- iv. Un disgregante en la cantidad de un 0,5% a un 50% en peso;

provista de un recubrimiento que constituye de un 1% a un 15% del peso del núcleo, estando la base seleccionada distribuida uniformemente en el núcleo de la tableta mediante la pulverización de la misma en la mezcla de sólida en el proceso de preparación de los gránulos.

Otro objeto está representado mediante un proceso de fabricación de dicha composición, que consiste en las siguientes etapas:

- i. Mezclar atorvastatina, una carga y un disgregante,
- ii. Disolver la base en una mezcla de agua y un alcohol C₁ a C₃ en la cantidad de 10:90 a 90:10 (agua/alcohol, en peso),
- iii. Pulverizar la mezcla seca con la solución de base en un dispositivo de trituración o fluidización,
- iv. Adaptar el tamaño de partículas del granulado resultante, la mejor manera mediante el retamizado del tamaño de los gránulos de 0,1 a 1,5 mm;
- v. Añadir otros componentes extragranulares al granulado que mejorarán aún más su capacidad para ser comprimidos en tabletas;
- vi. Comprimir la mezcla, y
- vii. Aplicar un recubrimiento sobre las tabletas comprimidas.

La presente invención también da a conocer una composición preparada mediante este procedimiento, lo que representa una solución ventajosa de la materia objeto de la invención.

Descripción detallada

Los experimentos con varias bases diferentes, utilizadas como agentes estabilizadores, han demostrado que la base preferible debe disolverse muy rápidamente en el fluido gástrico, lo que provoca homogeneización y elimina su concentración local y la irritación posterior de las mucosas. Esto se ha logrado mediante la distribución uniforme de la base en el núcleo de la tableta de la presente invención. Esto se puede obtener mediante la pulverización de la carga con una solución de la base dada.

De la gran cantidad de bases que se han ensayado de esta manera, han resultado ser adecuadas la meglumina o el hidróxido de sodio. Aunque en el caso del hidróxido sería el caso de una base fuerte, se podría utilizar solo una baja concentración y con una distribución uniforme y asegurando una descomposición rápida de la pastilla que elimina la posibilidad de contacto del NaOH con la pared del estómago.

Para la realización de la presente invención, se probó que es ventajosa la forma oblonga de la tableta con longitud de 5 a 22 mm y anchura de 2 a 11 mm. Los beneficios de la forma oblonga son especialmente significativos para las dosis más altas de atorvastatina. Sin embargo, la presente invención también se puede llevar a cabo en tabletas redondas con un diámetro de 3 a 16 mm.

También se probó que es ventajoso en el caso de atorvastatina si se mezcla también la carga con la sustancia activa, el aglutinante y, como mínimo, una parte del disgregante utilizado y esta mezcla se pulveriza en una solución de una base en un dispositivo de trituración o fluidización, generando de esta manera un granulado que puede ser utilizado para la producción de tabletas. El tamaño de los gránulos varía de forma ventajosa entre 0,1 y 1,5 mm. Sin embargo, para la producción exitosa de tabletas, el granulado también debe contener fracciones de polvo con tamaño de partícula inferior a 0,1 mm. Preferentemente, la proporción de gránulos con el tamaño mencionado anteriormente es de un 50 a un 80% del peso total de gránulos y de un 20% a un 50% en peso de las partículas de polvo. Los componentes individuales de la tableta están ubicados dentro de los gránulos o en el espacio entre gránulos.

Al comprimir el granulado y recubrir el mismo se produce una tableta recubierta cuyas propiedades pueden caracterizarse por la dureza de las tabletas de 50 a 300 N, desintegración de 10 a 600 s, y la velocidad de liberación a pH 4,5 a 75 rpm en condiciones definidas por la Farmacopea Europea, en las que se libera más de un 60% de la sustancia activa en 30 minutos.

La cantidad de la base utilizada varía entre un 0,01% y un 7% en peso. Preferentemente, la cantidad de la base se selecciona en el intervalo entre un 0.1% y un 5%, la cantidad de meglumina está en el intervalo entre un 0,5% y un 5%. Por ejemplo, se considera adecuado un 1% de meglumina.

Tal como concluyeron las publicaciones anteriores, la velocidad de liberación de la sustancia activa (atorvastatina) depende de la forma en que está en la tableta. Experimentos con diferentes formas cristalinas de atorvastatina mostraron en la presente invención también que no era posible lograr dicha velocidad de liberación como con atorvastatina amorfa. Por lo tanto, la composición según la presente invención contiene ventajosamente atorvastatina amorfa, en especial preferentemente su sal de calcio.

Como se esperaba, la estabilización de la atorvastatina amorfa ha resultado ser más problemática que en el caso de la forma cristalina. Aunque en ambas las bases aseguran una buena estabilización, el producto mostró ser más estable si se envasa en una atmósfera con una presión parcial de oxígeno más baja. La presión parcial debe ser inferior a, como mínimo, 20 kPa. Se lograron resultados significativamente mejores con reducciones adicionales de la presión parcial por debajo de 5, de forma beneficiosa de 2, preferentemente de 1 kPa. Si la composición farmacéutica se envasa en una atmósfera con presión parcial de oxígeno de 0,4 kPa o inferior, no aparece ningún producto de oxidación.

La necesidad de una descomposición rápida de la tableta, mencionada anteriormente, está relacionada con la cantidad y calidad del disgregante utilizado. Para la realización de la presente invención, es necesario utilizar el disgregante en una cantidad de un 0,5% a un 50%, ventajosamente de un 3% a un 25% (porcentaje en peso).

Además, se demostró que es ventajosa la utilización de una combinación de dos tipos de disgregantes. El primero puede ser seleccionado del grupo de disgregantes clásicos, por ejemplo, almidón, almidón previamente gelatinizado, alginato, celulosa microcristalina o hidroxipropilcelulosa poco sustituida. El otro grupo comprende los denominados súperdisgregantes seleccionados del grupo de croscarmelosa, crospovidona o la sal sódica de carboximetil almidón.

Los súperdisgregantes para la composición se seleccionan en la cantidad de un 0,5% a un 2,5% y los disgregantes clásicos en la cantidad de un 5 a un 25% (porcentaje en peso).

En una realización preferente se selecciona croscarmelosa o crospovidona como el súperdisgregante e hidroxipropilcelulosa poco sustituida como el disgregante clásico, que a la vez sirve como aglutinante para la producción de granulado. En una realización preferente se utiliza el tipo LH21 de hidroxipropilcelulosa.

Para el efecto del objeto de la presente invención también es importante la ubicación del disgregante. Se prevé que esta ubicación sea dentro del gránulo o en la tableta en el espacio entre los gránulos individuales. Mientras que en el primer caso se asegura la desintegración de los gránulos por sí mismos y la liberación de la sustancia activa, en el último caso, es la desintegración de la tableta en gránulos individuales. Es evidente que ambos procesos participan en la liberación exitosa de la sustancia eficaz.

Se ha demostrado que para el caso del objeto de la presente invención, como mínimo, una parte del disgregante utilizado debe estar dentro de los gránulos. Sin embargo, era ventajoso que todo el disgregante, es decir, ambos tipos de disgregantes utilizados mencionados anteriormente se encuentren dentro de los gránulos.

Además del porcentaje total de la base contenida en la tableta, ha resultado ser importante la proporción de peso de esta base en relación con la atorvastatina, que varía en el intervalo de 1:100 a 1:2. En este caso, la proporción seleccionada obviamente depende de la selección de la base particular. La proporción de meglumina con relación a atorvastatina se selecciona en el intervalo de 1:10 a 1:2, mientras que en el caso del hidróxido de sodio, la proporción es de 1:100 a 10:100.

El principio de la presente invención se explica mejor en los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1 (comparativo)

5 Tabletas recubiertas que contienen 10 mg de atorvastatina en forma de sal de calcio amorfa con la composición especificada en la tabla 1.

Tabla 1

	Muestra 010205
	Cantidad (mg)
Sal de calcio de atorvastatina	10,0
Monohidrato de lactosa	40,3
Celulosa microcristalina	70,0
Sal de sodio de croscarmelosa	4,5
Hidroxipropilcelulosa	14,0
Dióxido de silicio	0,5
Estearato de magnesio	0,7

10 A partir de la sal de calcio de atorvastatina, lactosa, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa se preparó un granulado mediante granulación húmeda, al que se le añadieron la sal de sodio de croscarmelosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio de manera extragranular después del secado y tamizado. Este material se comprimió en tabletas con un peso de 140 mg. Posteriormente, las tabletas se recubrieron con barniz estándar en base a hidroxipropilmetilcelulosa. Las tabletas recubiertas se envasaron en blísteres Al / Al en atmósfera de nitrógeno. Las tabletas se almacenaron a una temperatura de 40° C y humedad relativa de 75% durante 6 meses.

15 Resultados de las pruebas de estabilidad

Ensayo – impurezas, HPLC (%)	0 meses	3 meses	6 meses
Lactona	0,11	-	1,07
RTT 1,32	0,12	-	0,20
Suma	0,77		1,63

Ejemplo 2

20 Optimización de la formulación - estabilización de la forma de dosificación utilizando meglumina como sustancia base.

Tabletas recubiertas que contienen 10 mg de atorvastatina en forma de sal de calcio amorfa con la composición especificada en la tabla 2.

25 Tabla 2

	Muestra 020106	Muestra 030106	Muestra 060406
	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Sal de calcio de atorvastatina	10,0	10,0	10,0
Monohidrato de lactosa	38,9	36,1	37,5
Celulosa microcristalina	70,0	70,0	70,0
Sal de sodio de croscarmelosa	4,5	4,5	4,5
Hidroxipropilcelulosa	14,0	14,0	14,0
Meglumina	1,4	4,2	2,8
Dióxido de silicio	0,5	0,5	0,5
Estearato de magnesio	0,7	0,7	0,7

30 La sal de calcio de atorvastatina se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y una parte de la sal de sodio de croscarmelosa en un dispositivo de trituración y se granuló con una solución alcohólica acuosa de meglumina. El granulado producido se mezcló con la sal de sodio de croscarmelosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio después del secado y tamizado. Este material se comprimió en forma de tabletas con un peso de 140 mg. Los comprimidos se recubrieron posteriormente con barniz estándar en base a hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos recubiertos se envasaron en blísteres Al/Al en atmósfera de nitrógeno. Los comprimidos se almacenaron a una temperatura de 40° C y humedad relativa de 75% durante 6 meses.

35 Resultados de ensayos de estabilidad - muestra 020106

Ensayo – impurezas, HPLC (%)	0 meses	3 meses	6 meses
Lactona	0,07	0,18	0,25
RTT 1,32	0,06	0,06	0,06
Suma	0,55	0,61	0,67

Resultados de ensayos de estabilidad - muestra 030106

Ensayo – impurezas, HPLC (%)	0 meses	3 meses	6 meses
Lactona	0,05	0,07	0,12
RTT 1,32	0,06	0,05	0,06
Suma	0,51	0,51	0,58

Resultados de ensayos de estabilidad – muestra 060406

Ensayo – impurezas, HPLC (%)	0 meses	3 meses	6 meses
Lactona	0,05	0,05	0,15
RTT 1,32	0,07	0,08	0,07
Suma	0,50	0,56	0,64

5

Ejemplo 3 (no está dentro del alcance de las reivindicaciones)

10

Optimización de la formulación - estabilización de la forma de dosificación utilizando hidróxido de sodio como sustancia base.

Tabletas recubiertas que contienen 10 mg de atorvastatina en forma de sal de calcio amorfa con la composición especificada en la tabla 3.

15

Tabla 3

	Muestra 040106
	Cantidad (mg)
Sal de calcio de atorvastatina	10,0
Monohidrato de lactosa	39,9
Celulosa microcristalina	70,0
Sal de sodio de croscarmelosa	4,5
Hidroxiopropilcelulosa	14,0
Hidróxido de sodio	0,4
Dióxido de silicio	0,5
Estearato de magnesio	0,7

20

La sal de calcio de atorvastatina se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y una parte de la sal de sodio de croscarmelosa en un dispositivo de trituración y se granuló con una solución alcohólica acuosa de hidróxido de sodio. El granulado producido se mezcló con la sal de sodio de croscarmelosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio después del secado y tamizado. Este material se comprimió en forma de tabletas con un peso de 140 mg. Los comprimidos se recubrieron posteriormente con barniz estándar en base a hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos recubiertos se envasaron en blísteres Al/Al en atmósfera de nitrógeno. Los comprimidos se almacenaron a una temperatura de 40° C y humedad relativa de 75% durante 6 meses.

25

Resultados de ensayos de estabilidad - muestra 040106

Ensayo – impurezas, HPLC (%)	0 meses	3 meses	6 meses
Lactona	0,05	0,18	0,33
RTT 1,32	0,06	0,05	0,09
Suma	0,46	0,63	0,91

Ejemplo 4

30

Optimización de la formulación - aceleración de la liberación de la sustancia activa en la forma de dosificación a pH 4,5.

Tabletas recubiertas que contienen 40 mg de atorvastatina en forma de sal de calcio amorfa con la composición especificada en la tabla 4.

35

Tabla 4

	Muestra 071106	Muestra V/011106	Muestra V/090107
	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Sal de calcio de atorvastatina	40,0	40,0	40,0
Monohidrato de lactosa	155,6	155,6	127,6
Celulosa microcristalina	280,0	280,0	280,0
Sal de sodio de croscarmelosa	6,0 + 12,0	28,0 + 0	56,0 + 0
Hidroxipropilcelulosa	56,0	56,0	56,0
Meglumina	5,6	5,6	5,6
Dióxido de silicio	2,0	2,0	2,0
Estearato de magnesio	2,8	2,8	2,8

5 La sal de calcio de atorvastatina se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y una parte de la sal de sodio de croscarmelosa en un dispositivo de trituración y se granuló con una solución alcohólica acuosa de hidróxido de sodio. El granulado producido se mezcló con la sal de sodio de croscarmelosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio después del secado y tamizado. Este material se comprimió en forma de tabletas con un peso de 560 mg.

10 Los comprimidos preparados de esta manera se sometieron un ensayo de disolución a pH 4,5 y 75 rpm.

Los resultados de la liberación de la sustancia activa de los comprimidos (%) se muestran en la siguiente tabla:

	10 min	20 min	30 min	45 min
Muestra 071106	54,3	59,3	62,7	65,5
Muestra V/011106	74,1	80,6	82,7	84,8
Muestra V/090107	80,5	85,5	87,0	87,9

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende la sustancia activa atorvastatina, diseñada para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, **caracterizada porque** está en forma de tabletas oblongas con longitud de 5 a 22 mm y anchura de 2 a 11 mm o comprimidos redondos con diámetro de 3 a 16 mm, cuyo núcleo está constituido por gránulos comprimidos y comprende:
- i. Atorvastatina y/o, como mínimo, una sal de la misma fisiológicamente aceptable en la cantidad de un 5% a un 10% en peso, en relación con la atorvastatina pura.
 - ii. Una base, que es meglumina, en la cantidad de un 0,01% a un 7% en peso;
 - iii. Una carga farmacéuticamente aceptable, en la cantidad de un 20% a un 90% en peso; y
 - iv. Un disgregante en la cantidad de un 0,5% a un 50% en peso;
- provista de un recubrimiento que constituye de un 1% a un 15% del peso del núcleo, estando la base seleccionada distribuida uniformemente en el núcleo del comprimido mediante la pulverización de la misma en la mezcla de sólida en el proceso de preparación de los gránulos.
2. Composición, según la reivindicación 1, **caracterizada porque** es un comprimido que tiene una forma oblonga.
3. Composición farmacéutica, según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada porque** comprende atorvastatina y/o su sal en forma amorfa.
4. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** de un 50 a un 80% en peso del granulado consiste en gránulos y su tamaño varía en el intervalo de 0,1 a 1,5 mm y de un 20% a un 50% del granulado son fracciones de polvo menores de 0,1 mm.
5. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** su valor de dureza es de 50 a 300 N, el valor de desintegración es de 10 a 600 s y más del 60% de la sustancia activa se libera en 30 minutos a un pH de 4,5 a 75 rpm en condiciones definidas por la Farmacopea Europea.
6. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** está envasada y se mantiene en un envase de tipo blíster o en un vial.
7. Composición farmacéutica, según la reivindicación 6, **caracterizada porque** se mantiene una presión parcial de oxígeno P_o inferior a 20 kPa en el envase correspondiente.
8. Composición farmacéutica, según la reivindicación 7, **caracterizada porque** se mantiene una presión parcial de oxígeno P_o inferior a 5 kPa en el envase correspondiente.
9. Composición farmacéutica, según la reivindicación 8, **caracterizada porque** se mantiene una presión parcial de oxígeno P_o inferior a 2 kPa en el envase correspondiente.
10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, **caracterizada porque** se mantiene una presión parcial de oxígeno P_o inferior a 1 kPa en el envase correspondiente.
11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 10, **caracterizada porque** se mantiene una presión parcial de oxígeno P_o inferior a 0.4 kPa en el envase correspondiente.
12. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** una parte del disgregante utilizado se encuentra dentro de los gránulos comprimidos en la tableta y la segunda parte se encuentra en el espacio entre los gránulos en la tableta.
13. Composición farmacéutica, según las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada porque** todo el disgregante se encuentra dentro de los gránulos comprimidos en las tabletas.
14. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se utiliza una combinación de dos tipos de disgregantes, es decir, disgregantes clásicos del grupo de los almidones, almidones previamente gelatinizados, alginatos, celulosa microcristalina o hidroxipropilcelulosa poco sustituida y los denominados súperdisgregantes del grupo que comprende croscarmelosa, crospovidona o la sal de sodio de carboximetil almidón.
15. Composición farmacéutica, según la reivindicación 14, **caracterizada porque** es una combinación de los disgregantes croscarmelosa o crospovidona y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

16. Composición farmacéutica, según la reivindicación 15, **caracterizada porque** la croscarmelosa o crospovidona está presente en la cantidad de un 0,5% a un 25% en peso y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida está presente en la cantidad de un 5% a un 25% en peso.
- 5 17. Composición farmacéutica, según la reivindicación 16, **caracterizada porque** la croscarmelosa o crospovidona está presente en la cantidad de un 1,5% a un 10% en peso y la hidroxipropilcelulosa poco sustituida está presente en la cantidad de un 7% a un 15% en peso.
- 10 18. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la meglumina está presente en una proporción con respecto a la atorvastatina de 1:2 a 1:10.
19. Composición farmacéutica, según la reivindicación 18, **caracterizada porque** se ha obtenido mediante un procedimiento que comprende:
- 15 i. Mezclar atorvastatina, una carga y un aglutinante,
ii. Disolver meglumina en una mezcla de agua y un alcohol C1 a C3 en una proporción en peso de 10:90 a 90:10;
iii. Pulverizar la mezcla seca con la solución de meglumina en un dispositivo de trituración o fluidización;
- 20 iv. Adaptar el tamaño de partículas del granulado resultante, preferentemente mediante el retamizado del tamaño de los gránulos de 0,1 a 1,5 mm;
v. Añadir otros componentes extragranulares al granulado;
vi. Comprimir de la mezcla;
vii. Aplicar un recubrimiento sobre las tabletas comprimidas.
- 25 20. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** se utilizan en el recubrimiento las sustancias formadoras de película hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sustancias en base de acrilato o sus mezclas.