

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 643**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/20** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06822589 .5**  
96 Fecha de presentación: **30.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1944029**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **PREPARACIÓN FARMACÉUTICA QUE PRESENTA EXCELENTE FOTOESTABILIDAD.**

30 Prioridad:  
**31.10.2005 JP 2005316758**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.03.2012**

73 Titular/es:  
**KOWA COMPANY, LTD.**  
**6-29, NISHIKI 3-CHOME**  
**NAKA-KU NAGOYA-SHI, AICHI-KEN 460-8625, JP**  
**y**  
**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.**

72 Inventor/es:  
**KOZAKI, Masato;**  
**TANIZAWA, Yoshio y**  
**KAWASHIMA, Hiroyuki**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

**ES 2 375 643 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**

Preparación farmacéutica que presenta excelente fotoestabilidad

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica de elevada fotoestabilidad que contiene pitavastatina, que es un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una sal de pitavastatina o un éster de pitavastatina.

**10 Técnica anterior**

La pitavastatina, una de sus sales o uno de sus ésteres (en lo sucesivo estas especies son denominadas como compuestos de pitavastatina) exhiben un excelente efecto inhibidor de HMG-CoA reductasa y, por tanto, son fármacos útiles para el tratamiento de la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, arterioesclerosis, etc. (JP-A-1-279866). Con el fin de mitigar el sabor amargo de la pitavastatina, se producen preparaciones farmacéuticas comerciales sólidas mediante la incorporación de pitavastatina al material de base y el revestimiento de la base del fármaco con una película.

**20 Divulgación de la invención****Problemas a resolver por la invención**

Los estudios anteriores llevados a cabo por los presentes inventores han revelado que los compuestos de pitavastatina presentaron una pobre estabilidad, es decir, pobre fotoestabilidad. Actualmente, como se mencionan a continuación en el presente documento, los compuestos de pitavastatina se descomponen por medio de la luz para formar productos de descomposición que incluyen una forma 1 de anillo cerrado, una forma 2 de anillo cerrado y una forma de cet-5. Sobre la base de los estudios, los inventores reconocieron que también se puede impartir un material de base de una preparación farmacéutica de pitavastatina con estabilidad frente a la luz por medio de un determinado tratamiento, ya que la pitavastatina presente en la preparación farmacéutica (por ejemplo, en forma de comprimido ranurado, destinado a ser tomado tras división) se descompone cuando la superficie queda expuesta a la luz. De manera general, los comprimidos ranurados facilitan un control óptimo de la dosificación de los pacientes y garantizan flexibilidad en la prescripción. Por tanto, se demanda el desarrollo de una forma de comprimido ranurado de preparación farmacéutica de pitavastatina desde el punto de vista de la mejora del cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Se incorpora un fármaco inestable frente a la luz a una preparación farmacéutica sólida, por medio de una técnica conocida tal como encapsulado o revestimiento, con el fin de mejorar la fotoestabilidad de la preparación. Por ejemplo, el documento JP-A-2002-212104 describe una preparación farmacéutica resistente a la luz revestida con un agente protector de luz tal como talco o sulfato de bario; el panfleto de la publicación internacional N<sup>o</sup>. 97/39752 describe una preparación farmacéutica que contiene sertindol en la que los gránulos de base se encuentran revestidos con unas cubiertas que contienen óxido de titanio; el documento JP-A-2003-104887 describe una composición que contienen arandipina que presenta una preparación farmacéutica dispersada sólida que presenta una superficie pulverizada con un agente protector de luz y un colorante.

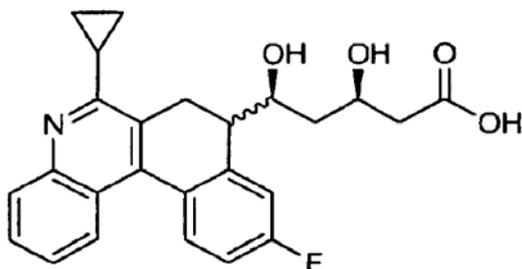
En lugar de revestimiento, una técnica conocida para mejorar la fotoestabilidad es por medio de la incorporación de una sustancia específica en un material de base de una preparación farmacéutica sólida. De manera específica, el documento JP-A-2000-7583 describe un agente que presenta un fármaco soluble en lípidos que tiene una pobre estabilidad frente a la luz, en el que la fotoestabilidad del fármaco soluble en lípidos se mejora por medio de la incorporación de un colorante amarillo o rojo. El documento JP-A-2000-191516 divulga un agente que presenta fotoestabilidad mejorada, en el que el fármaco que presenta pobre estabilidad frente a la luz es mejorado en cuanto a su fotoestabilidad mediante la incorporación de un colorante. El documento de patente también divulga que, cuando el agente además contiene óxido de titanio, el efecto de mejora de la fotoestabilidad se puede potenciar más. Otra técnica anterior relevante comprende el documento JP 200191516 y el documento WO 2004071403.

No obstante, hasta ahora, únicamente se conoce el revestimiento de película de los comprimidos como técnica para evitar la foto-descomposición de los compuestos de pitavastatina, y actualmente, no se conocen preparación farmacéutica alguna que contenga el compuesto de pitavastatina apropiada para ser servida en forma de comprimidos ranurados, gránulos o gránulos finos, ni tampoco se conoce ningún método para ello.

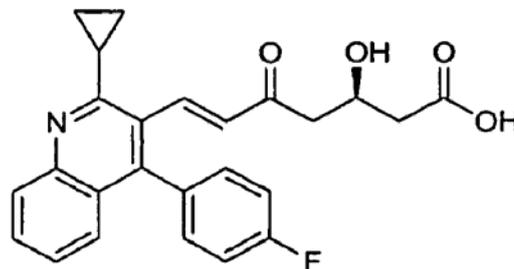
En estas circunstancias, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica que contenga el compuesto de pitavastatina y que presente una excelente fotoestabilidad.

**Medios para resolver los problemas**

Como se ha mencionado anteriormente, los presentes inventores han encontrado previamente que los compuestos de pitavastatina modifican sus estructuras químicas bajo la exposición a la luz, formando de este modo productos de descomposición representados por medio de las fórmulas siguientes:



Forma 1,2 de anillo cerrado



Forma 5-ceto

De manera más específica, se ha encontrado que la irradiación de los compuestos de pitavastatina con luz forma los tres productos de descomposición siguientes: ácido (3R, 5S)-5-[(8R)-6-ciclopropil-7,8-dihidro-10-fluorobenzo[k]fenantridina-8-il]-3,5-dihidroxipentanoico (en lo sucesivo denominado forma 1 de anillo cerrado), ácido (3R, 5S)-5-[(8S)-6-ciclopropil-7,8-dihidro-10-fluorobenzo[k]fenantridin-8-il]-3,5-dihidroxipentanoico (en lo sucesivo denominado como forma 2 de anillo cerrado) y ácido (3R, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3-hidroxi-5-oxo-6-heptanoico (denominado como forma 5-ceto).

Cuando se forman los compuestos anteriores, no se puede mantener el nivel de pitavastatina de la preparación farmacéutica, produciéndose posiblemente el fallo en cuanto a obtener los suficientes efectos de tratamiento.

Con el fin de resolver el problema, los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensos sobre el enfoque de evitar la formación de los tres productos de descomposición anteriores, y han encontrado que el uso de óxido de titanio, que se emplea ampliamente como agente protector de luz, puede evitar la generación de formas de anillo cerrado, pero no puede evitar de forma suficiente la generación de la forma 5-ceto. A través de otros estudios, los inventores han encontrado que la incorporación de un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm a la preparación farmacéutica se puede evitar de forma satisfactoria la generación de la forma 5-ceto. Los inventores han encontrado que el uso de una combinación de óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm puede evitar la generación tanto de formas de anillo cerrado de pitavastatina como de la forma 5-ceto en la preparación farmacéutica. La presente invención se ha logrado sobre la base de estas observaciones.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación farmacéutica que contiene un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm. La presente invención también proporciona una preparación farmacéutica que comprende gránulos que contienen un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

La presente invención también proporciona una preparación farmacéutica que comprende gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm, y

una cubierta de revestimiento que contiene óxido de titanio y que recubre cada una de las partículas granuladas.

La presente invención también proporciona una preparación farmacéutica que comprende gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina,

una cubierta intermedia que contiene un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre cada una de las partículas granuladas, y una cubierta de revestimiento que contiene óxido de titanio y que recubre la cubierta intermedia.

La presente invención también proporciona una preparación farmacéutica que comprende gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina y óxido de titanio, y una cubierta de revestimiento que contiene un colorante que presenta una longitud de onda máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre cada una de las partículas granuladas.

La presente invención también proporciona una preparación farmacéutica que comprende gránulos que incluyen

partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina, una cubierta intermedia que contiene óxido de titanio y que recubre cada una de las partículas granuladas, y una cubierta de revestimiento que contiene un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre la cubierta intermedia.

5 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir gránulos que comprende producir partículas granuladas que contienen cada una un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

10 La presente invención también proporciona un método para producir gránulos que comprende producir partículas granuladas que contienen cada una un compuesto de pitavastatina y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm, y posteriormente, revestir cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contienen óxido de titanio.

15 La presente invención también proporciona un método para producir gránulos que comprende producir partículas granuladas que contienen cada una un compuesto de pitavastatina, posteriormente, revestir cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm, y posteriormente, revestir la partícula revestida con un líquido de revestimiento que contiene óxido de titanio.

20 La presente invención también proporciona un método para producir gránulos que comprende producir partículas granuladas cada una de las cuales contiene un compuesto de pitavastatina y óxido de titanio, y posteriormente, revestir cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

25 La presente invención también proporciona un método para producir gránulos que comprende producir partículas granuladas cada una de las cuales contiene un compuesto de pitavastatina, posteriormente, revestir cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contiene óxido de titanio, y posteriormente, revestir la partícula revestida con un líquido de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

#### Efectos de la invención

35 De acuerdo con la presente invención, se mantiene la fotoestabilidad del compuesto de pitavastatina presente en la preparación farmacéutica. Por tanto, se puede evitar la foto-descomposición del compuesto de pitavastatina presente en, por ejemplo, comprimidos ranurados, que se dividen tras ser usados, dando lugar a que se pueda llevar a cabo un tratamiento altamente eficaz de la hiperlipidemia y de la hipercolesterolemia.

#### Modo de llevar a cabo la invención

40 El compuesto de pitavastatina empleado en la presente invención incluye pitavastatina (ácido (3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico): USP N°. 5856336 y JP-A-1-279866), una sal de pitavastatina y un éster de pitavastatina (incluyendo especies de anillo formado de lactona). Además, también se incluyen sus hidratos y sus solvatos con un disolvente aceptable farmacéuticamente. Como se ha mencionado anteriormente, se conoce que los compuestos de pitavastatina sirven como excelente inhibidor de HMG-CoA reductasa y como fármaco útil para el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, etc.

45 Ejemplos de sal de pitavastatina incluyen sales de metales alcalinos tales como sodio y potasio, sales de metales alcalino térreos tales como calcio o magnesio, sales de amina orgánica tales como fenetilamina y sales de amonio. Ejemplos de éster de pitavastatina incluyen ésteres de alquilo inferior C1 a C6, y ejemplos específicos incluyen ésteres metílicos, ésteres etílicos ésteres i-propílicos y ésteres n-propílicos. Entre éstos, se prefieren las sales de pitavastatina, prefiriéndose de forma particular su sal de calcio.

50 Se pueden producir los compuestos de pitavastatina por medio de los métodos divulgados en USP N°. 5.856.336 o JP-A-1-279866.

55 No se impone limitación particular sobre el contenido de compuesto de pitavastatina de la preparación farmacéutica de la presente invención, y el contenido es preferentemente de 0,01 a 15 % en masa, con respecto a la cantidad total de la preparación farmacéutica, más preferentemente de 0,1 a 8 % en masa, y en particular preferentemente de 0,5 a 4 % en masa.

60 El óxido de titanio empleado en la presente invención puede presentar una forma de cristal de rutilo o una forma de cristal de anatasa. Ejemplos de productos comerciales de óxido de titanio incluyen óxido de titanio NA-65 (forma de rutilo, producto de Toho Titanium) y óxido de titanio A-HR (forma de anatasa, producto de TIÓXIDE).

65 Con el fin de evitar la descomposición del compuesto de pitavastatina, el contenido de óxido de titanio de la

preparación farmacéutica de la presente invención es preferentemente de 0,01 a 25 % en masa, con respecto a la cantidad total de preparación farmacéutica, más preferentemente de 0,1 a 20 % en masa, en particular preferentemente de 0,5 a 15 % en masa.

5 El colorante empleado en la presente invención presenta una longitud de onda máxima de absorción de 400 nm a 500 nm en el espectro de absorción UV. En particular, se prefiere un colorante que presente un máximo de absorción de 450 nm a 500 nm. Ejemplos de colorante incluyen Amarillo de Alimentos N° 5 (longitud de onda de absorción máxima:  $482 \pm 2$  nm) y Amarillo de Alimentos N° 4 (longitud de onda de absorción máxima:  $428 \pm 2$  nm). De estos, se prefiere particularmente el Amarillo de Alimentos N°. 5. Se pueden determinar las longitudes de onda  
10 de absorción máximas en el espectro de absorción UV por medio de un espectrofotómetro (U-3010: producto de Hitachi Corporation) o un dispositivo similar.

Preferentemente, el contenido de colorante de la preparación farmacéutica de la presente invención es de 0,001 a 4 % en masa, con respecto a la cantidad total de preparación farmacéutica, más preferentemente de 0,005 a 2 % en masa, en particular preferentemente de 0,01 a 1 % en masa, desde el punto de vista de evitar la descomposición del compuesto de pitavastatina.

Como se ha mencionado anteriormente, la preparación farmacéutica de la presente invención contiene un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm. No se impone limitación particular sobre la forma del fármaco de la preparación farmacéutica con tal de que la preparación sea un sólido peroral. Ejemplo de la forma del fármaco incluyen gránulos, gránulos finos, comprimidos y cápsulas. La preparación puede ser un fármaco revestido de película producido por medio de un método común de revestimiento de película. Los comprimidos pueden ser comprimidos de liberación rápida o comprimidos de liberación retardada. De estos, se prefieren los comprimidos de liberación rápida.

De manera específica, se pueden producir los comprimidos por medio de mezcla de los ingredientes anteriores con un vehículo aceptable farmacológicamente y por medio de formación de pellas de la mezcla resultante.

Se pueden producir los fármacos con forma de cápsula rellenando las cápsulas con el contenido del fármaco. Con el fin de facilitar la ruptura de los comprimidos, se puede proporcionar cada comprimido con al menos un línea de ranura (es decir, hendidura), dando lugar de este modo a comprimidos ranurados, que se pueden dividir antes de ser usados. De acuerdo con la presente invención, incluso cuando dichos comprimidos ranurados se dividen antes de su uso y se expone a la luz la superficie de división de cada fragmento de comprimido, los comprimidos han sido estabilizados por medio del procedimiento mencionado anteriormente. En la presente invención, los comprimidos ranurados resultan particularmente preferidos.

Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, la preparación farmacéutica se puede producir mezclando o granulando el compuesto de pitavastatina y el óxido de titanio, o un compuesto de pitavastatina y un colorante que presente una longitud de onda de absorción máxima de 450 nm a 500 nm; sometiendo la mezcla a formación de pellas o las partículas granuladas por medio de un método común; y posteriormente, revistiendo las pellas con un líquido de revestimiento que contiene el colorante y/o el óxido de titanio. De manera alternativa, se puede producir la preparación encapsulada mezclando o granulando un compuesto de pitavastatina y óxido de titanio, o un compuesto de pitavastatina y el colorante; y rellenando las cápsulas de manera que cada una contenga el colorante y/o el óxido de titanio con la mezcla o con las partículas granuladas.

Preferentemente, la preparación farmacéutica de la presente invención se obtiene en forma de gránulos, que posteriormente son conformados para dar lugar a fármacos encapsulados, comprimidos y fármacos de otras formas, desde el punto de vista de mantener la estabilidad del compuesto de pitavastatina.

50 Ejemplos de preparación farmacéutica en forma de gránulos de la presente invención incluyen (1) partículas granuladas (gránulos) que contienen un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm; (2) gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina y un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y una cubierta de revestimiento que contiene óxido de titanio y que recubre cada una de las partículas granuladas; (3) gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina, una cubierta intermedia que contienen un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre cada una de las partículas granuladas, y una cubierta de revestimiento que contiene óxido de titanio y que recubre la cubierta intermedia; (4) gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina y óxido de titanio y una cubierta de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 450 nm a 500 nm y que recubre cada una de las partículas granuladas; y (5) gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen un compuesto de pitavastatina, una cubierta intermedia que contiene óxido de titanio y que recubre cada una de las partículas granuladas y una cubierta de revestimiento que contiene un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre la cubierta intermedia.

65 Entre estos gránulos, se pueden producir los gránulos (1) por medio de granulado de un compuesto de pitavastatina,

óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

Se pueden producir los gránulos (2) por medio de granulado de un compuesto de pitavastatina con un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm, y posteriormente, revistiendo cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contiene óxido de titanio.

Se pueden producir los gránulos (3) por medio de granulado de un compuesto de pitavastatina, posteriormente, revistiendo cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y, posteriormente, revistiendo la partícula revestida con un líquido de revestimiento que contiene óxido de titanio.

Se pueden producir los gránulos (4) por medio de granulado de un compuesto de pitavastatina con óxido de titanio y, posteriormente, revistiendo cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

Se pueden producir los gránulos (5) por medio de granulado de un compuesto de pitavastatina y, posteriormente, revistiendo cada una de las partículas granuladas con un líquido de revestimiento que contiene óxido de titanio y, posteriormente, revistiendo la partícula revestida con un líquido de revestimiento que contiene un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

El granulado se puede llevar a cabo por medio de técnicas conocidas tales como granulado de lecho fluidizado, granulado por volteo, granulado por agitación y granulado por pulverización. El revestimiento se puede llevar a cabo por medio de métodos tales como revestimiento por lavado, revestimiento por volteo y revestimiento por fluidización. El granulado de lecho fluidizado es particularmente preferido, ya que el granulado, el revestimiento y el secado se pueden llevar a cabo en un único aparato.

Los gránulos de la invención pueden contener un vehículo aceptable farmacéuticamente de acuerdo con las necesidades. Dicho vehículo se puede añadir de forma apropiada sobre los gránulos por medio de mezcla con al menos un componente escogido entre un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.

Se pueden emplear los propios gránulos anteriormente mencionados como preparación farmacéutica en forma de gránulos. De manera alternativa, se pueden mezclar de forma apropiada los gránulos con un vehículo aceptable farmacéuticamente, y se puede conformar la mezcla para dar lugar a una variedad de formas de preparaciones farmacéuticas por medio de un método común.

En la presente invención, ejemplos de vehículo que se puede mezclar con los gránulos o con al menos un componente escogido entre un compuesto de pitavastatina, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 450 nm a 500 nm incluyen vehículos (agentes formadores de volumen) tales como lactosa, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, celulosa de madera, celulosa microcristalina y carbonato de calcio; aglutinantes tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico) (producto parcialmente saponificado); desintegrantes tales como hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carmelosa, carboxialmidón de sodio, carmelosa de calcio, almidón de maíz,  $\alpha$ -almidón parcial, carmelosa cruzada de sodio y povidona cruzada; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio y talco. Se pueden usar estos vehículos de manera sencilla o en combinación. De acuerdo con estas necesidades, se pueden incorporar otros ingredientes tales como un edulcorante, un agente aromatizante, un colorante y un perfume en los gránulos.

También se pueden emplear los siguientes otros aditivos: azúcares tales como lactosa, fructosa, glucosa, sacarosa, maltosa, sorbitol, xilitol, maltitol, manitol, trehalosa, ciclodextrina, eritritol, palatinosa reducida y lactitol; derivados de celulosa tales como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa e hidroxipropil celulosa de baja sustitución; poli(derivados de vinilo) tales como polivinilpirrolidona, poli(dietilaminoacetato de vinil acetal) y poli(alcohol vinílico) (productos parcialmente saponificados); polímeros de óxido de alquileo tales como polietilenglicol y polipropilenglicol; grasas y aceites tales como ésteres de ácido graso de sacarosa y poli(estearato de oxilo).

Sobre la preparación farmacéutica de la presente invención, preferentemente se añade una sustancia básica que puede elevar el pH de la disolución acuosa o de la dispersión acuosa de los gránulos hasta 6,8 o más, en particular de 6,8 a 7,8, de manera que mejore la estabilidad dependiente del tiempo del compuesto de pitavastatina. Ejemplos de sustancia básica incluyen supresores de ácido tales como aluminato metasilicato de magnesio, aluminato silicato de magnesio, aluminato de magnesio, hidróxido de aluminio seco, hidrotalcita sintética, silicato de aluminio sintético, carbonato de magnesio, carbonato de calcio precipitado, óxido de magnesio, hidróxido de aluminio e hidrogeno carbonato de sodio; y modificadores de pH tales como L-arginina, fosfato de sodio, hidrogeno fosfato de disodio, dihidrógeno fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidrogeno fosfato de dipotasio, dihidrógeno fosfato de potasio, citrato de disodio, succinato de sodio, cloruro de amonio y benzoato de sodio. De estos, preferentemente, se usan en particular aluminato metasilicato de magnesio, L-arginina e hidrogeno fosfato de dipotasio.

Según se usa en el presente documento, el "pH" se refiere a de una suspensión de 5 % en peso/volumen (sobre la base de dosificación unitaria) de la preparación farmacéutica de la presente invención.

5 Ejemplos de ingredientes del líquido de revestimiento empleado en la presente invención para recubrir las partículas granuladas o para proporcionar la película de revestimiento sobre los granos de la preparación farmacéutica incluyen polímeros bio-degradables, derivados de celulosa, (co)polímeros (met)acrílicos, polímeros de óxido de alquileno, grasas y aceites, siliconas, quitina, quitosano, caseína, goma de tragacanto, goma guar, goma gelán y goma arábiga.

10 Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen poli(ácido láctico), poli(ácido glucólico), poli(ácido hidroxiláctico), poli(ésteres de  $\alpha$ -cianoacrilato), poliortoésteres, poli(aminoácido) y gelatina.

15 Ejemplos de derivados de celulosa incluyen metil celulosa, etil celulosa, propil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, carboxipropil celulosa, acetilftalato de celulosa, diacetilftalato de celulosa, triacetilftalato de celulosa, poli(ftalato de oxietil celulosa), ftalato de hidroxietil celulosa, ftalato de hidroxipropil celulosa, acetil celulosa y sus sales.

20 Ejemplos de (co)polímeros (met)acrílicos incluyen polímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de cloruro de trimetiletildamonio, copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo, polímero de ácido acrílico, polímero de acrilato de metilo y polímero de metacrilato de éter de dimetilaminoetilo.

Ejemplos de polímeros de óxido de alquileno incluyen polietilenglicol y polipropilenglicol.

25 Ejemplos de grasas y aceites incluyen aceite hidrogenado, monoglicéridos, triglicéridos, ceras, ácidos grasos superiores, ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de glicerina de ácidos grasos superiores.

30 Ejemplos de siliconas incluyen siliconas tales como dimetilpolisiloxano, metilpolisiloxano y aceite de silicona; mezclas de dimetilpolisiloxano-dióxido de silicio; agentes desespumantes de silicona y mezclas de dimetilpolisiloxano tales como una emulsión de resina de silicona.

35 El líquido de revestimiento puede además contener un ingrediente de liberación retardada. Ejemplos de ingredientes de liberación retardada incluyen polímeros bio-degradables, almidones, dextranos, derivados de celulosa, (co)polímeros (met)acrílicos, polímeros de óxido de alquileno, grasas y aceites, carragenina, quitina, quitosano, caseína, goma de tragacanto, goma guar, goma de gelán, parafinas, siliconas, goma arábiga, poli(ácido glutámico), poli(ácido aspártico), poli(lisina), poli(arginina), ácido algínico, ácido péctico y goma xantán.

40 Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen poli(ácido láctico), poli(ácido glucólico), poli(ácido hidroxiláctico), ésteres de poli- $\alpha$ -cianoacrilato, poliortoésteres, poli(amino ácido), gelatina, colágeno, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, albúmina, caseína, globulina y gluten.

Ejemplos de almidones incluyen  $\alpha$ -amiloalmidón, almidón gelatinizado, almidón de carboximetilo, almidón de carboxietilo, almidón fosfatado, almidón tratado con ácido, almidón oxidado, almidón de dialdehído, almidón desleído por ebullición y dextrina.

45 Ejemplos de derivados de celulosa incluyen metil celulosa, etil celulosa, propil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboxietil celulosa, carboxipropil celulosa, acetilftalato de celulosa, diacetilftalato de celulosa, triacetilftalato de celulosa, poli(ftalato de oxietil celulosa), ftalato de hidroxietil celulosa, ftalato de hidroxipropil celulosa, acetil celulosa y sus sales.

50 Ejemplos de (co)polímeros (met)acrílicos incluyen copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de cloruro de trimetiletildamonio, copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo, polímero de ácido acrílico, polímero de acrilato de metilo y polímero de metacrilato de éter de dimetilaminoetilo.

Ejemplos de polímeros de óxido de alquileno incluyen polietilenglicol y polipropilenglicol.

55 Ejemplos de grasas y aceites incluyen aceite hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de oliva, monoglicéridos, triglicéridos, ceras, ácidos grasos superiores, ésteres de ácido graso de sacarosa, alcoholes superiores y ésteres de glicerina de ácidos grasos superiores.

60 Ejemplos de siliconas incluyen siliconas tales como dimetilpolisiloxano, metilpolisiloxano y aceite de silicona; mezclas de dimetilpolisiloxano-dióxido de silicio; agentes desespumantes de silicona y mezclas de dimetilpolisiloxano tales como una emulsión de resina de silicona.

65 Esto hace que la preparación farmacéutica de la presente invención se pre-determine de forma apropiada de acuerdo con el peso corporal, edad, sexo, tipo de trastorno y síntomas del paciente. La preparación de la invención puede ser administrada en una dosificación, reducida a un compuesto de pitavastatina, de 0,1 a 40 mg por día,

preferentemente de 1 a 20 mg por día de manera única o dividida.

### Ejemplos

5 A continuación, se describe la presente invención con más detalle por medio de los ejemplos.

#### Ejemplo 1

10 Se mezclaron pitavastatina de calcio (200 g), aluminato silicato de magnesio (250 g), lactosa (4,778 g), D-manitol (5.000 g), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (1.200 g) y óxido de titanio (Óxido de Titanio NA-65: producto de Toho Titanium) (240 g), para preparar una mezcla uniforme en forma de polvo. Se granuló la mezcla por medio de un granulado de lecho fluidizado en el que se había disuelto hidroxipropilmetil celulosa 2910 (200 g) por adelantado en agua purificada (4.000 ml) y se pulverizó Sunset Yellow FCF (Amarillo de Alimentos No. 5: producto de San-Ei-Gen F.F.I.) (12 g) sobre la mezcla. Se mezclaron los gránulos producidos de este modo con estearato de magnesio (120 g) y se sometió la mezcla a formación de pellas, para producir de este modo comprimidos ranurados (120 mg/comprimido, diámetro: 7,0 mm) que contenían pitavastatina de calcio. Se revistieron con película los comprimidos ranurados por medio de un método convencional que empleaba una disolución que había sido preparada disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (480 g) y citrato de trietilo (100 g) en agua pura (6.000 ml) y dispersando óxido de titanio (60 g) y dióxido de silicio hidratado (60 g), produciendo de este modo comprimidos revestidos con películas (127 mg/comprimido, diámetro: 7,1 mm).

#### Ejemplo 2

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se usaron Sunset Yellow FCF (1,2 g) y lactosa (4.788,8 g) para preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 3

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se usaron Sunset Yellow FCF (120 g) y lactosa (4.670 g) para preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 4

35 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se usaron dióxido de titanio (60 g) y lactosa (4.958 g) para preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 5

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se usaron dióxido de titanio (120 g) y lactosa (4.898 g) para preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 6

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se usaron dióxido de titanio (600 g) y lactosa (4.418 g) para preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 7

50 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se usaron dióxido de titanio (1.200 g) y lactosa (3.818 g) para preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 8

55 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se cambió el óxido de titanio por óxido de titanio A-HR (forma de anatasa, producto de TIOXIDE), con el fin de preparar comprimidos revestidos con película.

#### Ejemplo 9

60 Se mezclaron pitavastatina de calcio (200 g), aluminato silicato de magnesio (250 g), lactosa (4,778 g), D-manitol (5.000 g), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (1.200 g) para preparar una mezcla uniforme en forma de polvo. Se granuló la mezcla por medio de un granulado de lecho fluidizado en el que se había disuelto hidroxipropilmetil celulosa 2910 (200 g) por adelantado en agua purificada (2.000 ml) y se pulverizó Sunset Yellow FCF (12 g) sobre la mezcla. Sobre los gránulos formados de este modo, se pulverizó un líquido en un granulador de lecho fluidizado, para preparar de este modo los gránulos objeto de formación de pellas. Se preparó el líquido disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (100 g) en agua pura (2.000 ml) y dispersando óxido de titanio (240 g) en la disolución. Se mezclaron los gránulos revestidos con estearato de magnesio (120 g) y se sometió la mezcla a

5 formación de pellas, para producir comprimidos ranurados (120 mg/comprimido, diámetro: 7,0 mm) que contenían pitavastatina de calcio. Se revistieron con película los comprimidos ranurados por medio de un método convencional que empleaba una disolución que había sido preparada disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (480 g) y citrato de trietilo (100 g) en agua pura (6.000 ml) y dispersando óxido de titanio (60 g) y dióxido de silicio hidratado (60 g) produciéndose de este modo comprimidos revestidos con película (127 mg/comprimido, diámetro: 7,1 mm).

**Ejemplo Comparativo 1**

10 Se usó una preparación farmacéutica comercial que contenía un compuesto de pitavastatina (Livalo Comprimido 2 mg (Lot: DC5A producida y distribuida por Kowa Co., Ltd.).

**Ejemplo Comparativo 2**

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que no se usó Sunset Yellow FCF, para preparar comprimidos revestidos con película.

**Ejemplo Comparativo 3**

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, exceptuando que se cambió Sunset Yellow FCF por eritrosina (longitud de onda de absorción máxima: 526 ± 2 nm, Rojo de Alimentos N°. 3, producto de Kishi Kasei), para preparar comprimidos revestidos con película.

**Ejemplo Comparativo 4**

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 exceptuando que no se usó óxido de titanio, para preparar los comprimidos revestidos con película.

**Ejemplo de Ensayo**

30 Se cortó cada uno de los comprimidos ranurados producidos en los Ejemplos 1 a 9 y Ejemplos Comparativos 1 a 4 a lo largo de la línea de ranurado en dos mitades. Inmediatamente después de cortar, se irradió el comprimido con luz usando un lámpara fluorescente de luz solar a una dosificación de 100.000 lx·h ó 200.000 lx·h. Se determinaron las cantidades (% en masa) de forma 1 de anillo cerrado, forma 2 de anillo cerrado y 5-ceto generadas por medio de la irradiación. Se determinaron las cantidades de los productos de descomposición por medio de HPLC (LC2010C: producto de Shimadzu Corporation). La Tabla 1 muestra los resultados.

35

Tabla 1

Unidad (%)														
Componente		Ejemplos									Ejemplos Comparativos			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Forma 1 de anillo cerrado	Inicial	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	100.000 lx:h	0,06	0,07	0,05	0,11	0,09	0,04	0,02	0,06	0,07	0,35	0,11	0,11	0,14
	200.000 lx:h	0,10	0,10	0,06	0,13	0,13	0,05	0,03	0,07	0,08	0,46	0,14	0,16	0,17
Forma 1 de anillo cerrado	Inicial	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	100.000 lx:h	0,06	0,07	0,05	0,10	0,09	0,04	0,02	0,06	0,07	0,34	0,10	0,11	0,13
	200.000 lx:h	0,09	0,10	0,05	0,13	0,13	0,05	0,03	0,07	0,08	0,45	0,14	0,16	0,17
Forma 5-ceto	Inicial	0,04	0,04	0,04	0,03	0,03	0,05	0,05	0,03	0,02	0,03	0,04	0,06	0,03
	100.000 lx:h	0,09	0,10	0,06	0,06	0,06	0,10	0,12	0,06	0,07	0,09	0,15	0,20	0,05
	200.000 lx:h	0,10	0,12	0,07	0,07	0,07	0,12	0,14	0,07	0,09	0,11	0,18	0,24	0,05

40

Se consideró con inestable a la luz el caso en el que se detectaron los productos de descomposición en cantidades de 0,15 % o más tras la irradiación con luz usando una lámpara fluorescente de luz solar a una dosificación de 200.000 lx·h.

5 La actual preparación farmacéutica (Ejemplo Comparativo 1), la preparación farmacéutica libre de Sunset Yellow FCF (Ejemplo Comparativo 2), la composición farmacéutica que contenía eritrosina (Rojo de Alimentos N<sup>o</sup>. 3, producto de Kishi kasei) en lugar de Sunset Yellow FCF (Ejemplo Comparativo 3) y la preparación farmacéutica que no contenía óxido de titanio (Ejemplo Comparativo 4) mostraron todas, tras la irradiación con la luz a una dosificación de 200.000 lx·h, al menos una de forma 1 de anillo cerrado, forma 2 de anillo cerrado y forma 5-ceto de la preparación farmacéutica correspondiente en una cantidad mayor que 0,15 %. En otras palabras, el uso de óxido de titanio solo (Ejemplo Comparativo 2) evitó la generación de las formas de anillo cerrado, pero no evitó la generación de la forma 5-ceto. El uso de Amarillo de Alimentos N<sup>o</sup>. 5 solo (Ejemplo Comparativo 4) evitó la generación de la forma 5-ceto, pero no evitó la generación de las formas de anillo cerrado. El uso de la combinación de óxido de titanio y Rojo de Alimentos N<sup>o</sup>. 3 (Ejemplo Comparativo 3) no evitó la generación de la forma 5-ceto.

15 Por el contrario, todas las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 a 8 exhibieron, tras la irradiación con luz a una dosificación de 200.000 lx·h, una forma 1 de anillo cerrado, forma 2 de anillo cerrado y la forma 5-ceto de la correspondiente preparación farmacéutica en una cantidad de 0,15 % o menor, indicando una excelente fotoestabilidad. Entre las preparaciones farmacéuticas de los Ejemplos, la preparación del Ejemplo 9 exhibió la fotoestabilidad más elevada.

### Ejemplo de Producción 1

25 Se mezclaron pitavastatina de calcio (200 g), aluminato metasilicato de magnesio (250 g), lactosa (4,778 g), D-manitol (5.000 g), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (1.200 g) para preparar una mezcla uniforme en forma de polvo y se granuló la mezcla por medio de un granulado de lecho fluidizado. Sobre los gránulos formados de este modo, se pulverizó un líquido que contenía Sunset Yellow FCF (Amarillo de Alimentos N<sup>o</sup>. 5: producto de San-Ei Gen F.F.I.) (12 g) dispersado en hidroxipropilmetil celulosa 2910 (100 g) que se había disuelto en agua pura (2.000 ml) en un granulador de lecho fluidizado, para preparar gránulos revestidos. Sobre los gránulos revestidos formados de este modo, se pulverizó un líquido en un granulador de lecho fluidizado, para preparar los gránulos objeto de formación de pellas, en los que el líquido que contenía hidroxipropilmetil celulosa 2910 (100 g) se había disuelto por adelantado en agua pura (2.000 ml) y dióxido de titanio (Óxido de Titanio NA-65: producto de Toho Titanium) (240 g). Se mezclaron los gránulos con estearato de magnesio (120 g) y se sometió la mezcla a formación de pellas, para producir de este modo comprimidos (120 mg/comprimido, diámetro: 7,0 mm) que contenían pitavastatina de calcio.

35 Se revistieron con película los comprimidos por medio de un método convencional que empleaba una disolución que había sido preparada disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (480 g) y citrato de trietilo (100 g) en agua pura (6.000 ml) y dispersando óxido de titanio (60 g) y dióxido de silicio hidratado (60 g) en la disolución de celulosa, produciéndose de este modo comprimidos revestidos con película (127 mg/comprimido, diámetro: 7,1 mm).

### Ejemplo de Producción 2

45 Se mezclaron pitavastatina de calcio (200 g), aluminato metasilicato de magnesio (250 g), lactosa (4,778 g), D-manitol (5.000 g), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (1.200 g), óxido de titanio (Óxido de Titanio NA-65: producto de Toho Titanium) (240 g), para preparar una mezcla uniforme en forma de polvo y se granuló la mezcla por medio de un granulado de lecho fluidizado. Sobre los gránulos formados de este modo, se pulverizaron hidroxipropilmetil celulosa 2910 (200 g) que había sido disuelta por adelantado en agua pura (2.000 ml) y Sunset Yellow FCF (Amarillo de Alimentos N<sup>o</sup>. 5: producto de San-Ei Gen F.F.I.) (12 g) para preparar los gránulos objeto de formación de pellas. Se mezclaron los gránulos con estearato de magnesio (120 g) y se sometió la mezcla a formación de pellas, para producir de este modo comprimidos (120 mg/comprimido, diámetro: 7,0 mm) que contenían pitavastatina de calcio. Se revistieron con película los comprimidos por medio de un método convencional que empleaba una disolución que había sido preparada disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (480 g) y citrato de trietilo (100 g) en agua pura (6.000 ml) y dispersando óxido de titanio (60 g) y dióxido de silicio hidratado (60 g) en la disolución de celulosa, produciéndose de este modo comprimidos revestidos con película (127 mg/comprimido, diámetro: 7,1 mm).

### Ejemplo de Producción 3

55 Se mezclaron pitavastatina de calcio (200 g), aluminato metasilicato de magnesio (250 g), lactosa (4,778 g), D-manitol (5.000 g) e hidroxipropil celulosa de baja sustitución (1.200 g), para preparar una mezcla uniforme en forma de polvo y se granuló la mezcla por medio de un granulado de lecho fluidizado. Sobre los gránulos revestidos formados de este modo, se pulverizó un líquido en un granulador de lecho fluidizado, para preparar los gránulos revestidos. Se preparó el líquido disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (100 g) por adelantado en agua pura (2.000 ml) y dispersando dióxido de titanio (Óxido de Titanio NA-65: producto de Toho Titanium) (240 g) en la disolución de celulosa. Sobre los gránulos revestidos de este modo, se pulverizaron Sunset Yellow FCF (Amarillo de Alimento N<sup>o</sup>. 5: producto de San-Ei-Gen F.F.I.) (12 g) e hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (100 g) que había sido disuelta por adelantado en agua pura (2.000 ml) en un granulador de lecho fluidizado, para preparar de este modo

- 5 los gránulos objeto de formación de pellas. Se mezclaron los gránulos con estearato de magnesio (120 g) y se sometió la mezcla a formación de pellas para producir de este modo comprimidos (120 mg/comprimido, diámetro: 7,0 mm) que contenían pitavastatina de calcio. Se revistieron con película los comprimidos por medio de un método convencional que empleaba una disolución que había sido preparada disolviendo hidroxipropilmetil celulosa 2910 (480 g) y citrato de trietilo (100 g) en agua pura (6.000 ml) y dispersando óxido de titanio (60 g) y dióxido de silicio hidratado (60 g) en la disolución de celulosa, produciéndose de este modo comprimidos revestidos con película (127 mg/comprimido, diámetro: 7,1 mm).

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido ranurado que comprende
  - 5 (a) pitavastatina, una de sus sales o uno de sus ésteres,
  - (b) dióxido de titanio, y un
  - (c) colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.
- 10 2. El comprimido ranurado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende gránulos que contienen pitavastatina, una de sus sales, o uno de sus ésteres, óxido de titanio y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm.
- 15 3. El comprimido ranurado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen pitavastatina, una de sus sales, o uno de sus ésteres, y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm, y una cubierta de revestimiento que contiene óxido de titanio y que recubre cada una de las partículas revestidas.
- 20 4. El comprimido ranurado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende gránulos que incluyen partículas granuladas que contienen pitavastatina, una de sus sales, o uno de sus ésteres, una cubierta de intermedio que contiene un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre cada una de las partículas granuladas y una cubierta de revestimiento que contiene óxido de titanio y que recubre la cubierta de intermedio.
- 25 5. El comprimido ranurado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende gránulos que incluyen partículas que contienen pitavastatina, una de sus sales, o uno de sus ésteres, y óxido de titanio, y una cubierta de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre cada una de las partículas granuladas.
- 30 6. El comprimido ranurado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende incluir partículas granuladas que contienen pitavastatina, una de sus sales, o uno de sus ésteres, una cubierta de intermedio que contiene óxido de titanio y que recubre cada una de las partículas granuladas, y una cubierta de revestimiento que contiene un colorante que tiene una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm y que recubre la cubierta de intermedio.
- 35 7. El comprimido ranurado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende pitavastatina, una de sus sales, o uno de sus ésteres en una cantidad de 0,01 a 15 % en masa, óxido de titanio en una cantidad de 0,01 a 25 % en masa y un colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm en una cantidad de 0,001 a 4 % en masa
- 40 8. El comprimido ranurado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende pitavastatina de calcio.
- 45 9. El comprimido ranurado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el colorante que presenta una longitud de onda de absorción máxima de 400 nm a 500 nm es Amarillo de Alimentos N°. 5.
- 50 10. El comprimido ranurado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es un comprimido de liberación rápida.
11. Un comprimido revestido con película con una línea de ranura, que se obtiene por medio de revestimiento con película del comprimido ranurado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con un líquido de revestimiento que contiene óxido de titanio.