

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 773**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/397** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10156084 .5**  
96 Fecha de presentación: **10.03.2010**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2229938**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2010**

54 Título: **Composiciones de ezetimiba**

30 Prioridad:  
**13.03.2009 TR 200901961**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.06.2012**

73 Titular/es:  
**SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.**  
**BÜYÜKDERE CAD. DEREBOYU SOK. ZAGRA**  
**ISMERKEZI C BLOK MASLAK**  
**34398 ISTANBUL, TR**

72 Inventor/es:  
**Cifter, Ümit;**  
**Öner, Levent;**  
**Türkyilmaz, Ali;**  
**Üzer, İbrahim Murat y**  
**Ramazanoglu, Gaye**

74 Agente/Representante:  
**Arias Sanz, Juan**

ES 2 382 773 T3

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

## DESCRIPCIÓN

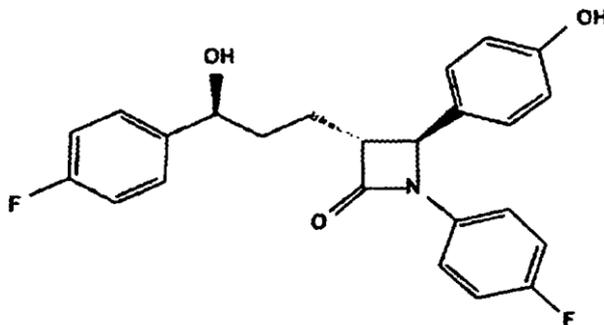
## Composiciones de ezetimiba

Esta invención es una composición farmacéutica novedosa de ezetimiba o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen una alta biodisponibilidad con una solubilidad mejorada y una velocidad de disolución que es estable a lo largo de la vida útil en almacenamiento, procedimientos para su preparación, y procedimientos para el tratamiento usando la misma.

Más específicamente, la composición farmacéutica novedosa de ezetimiba está libre de estearato de magnesio y comprende ezetimiba micronizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula medio menor de o igual a 2  $\mu\text{m}$ . Esta composición farmacéutica novedosa tiene una proporción en peso de ezetimiba micronizada con respecto a polivinilpirrolidona en el intervalo de entre 3:1 a 2:1 (p/p) y estearil fumarato de sodio con respecto a dióxido de silicio coloidal en el intervalo de entre 5:1 a 3:1 (p/p).

## Antecedentes de la invención

La ezetimiba está en una clase de compuestos conocidos como compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol y fitosteroles relacionados. Su nombre químico es (3R, 4S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenil)azetidina-2-ona y tiene una estructura química que se muestra en la fórmula 1.



Fórmula 1

La ezetimiba reduce el colesterol en sangre inhibiendo la absorción de colesterol en el intestino delgado. Su mecanismo de acción difiere de los de otras clases de compuestos que reducen el colesterol, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No inhibe la síntesis del colesterol en el hígado, ni incrementa la excreción de ácidos biliares, sino que inhibe la absorción de colesterol, lo que lleva a una disminución en el suministro de colesterol intestinal al hígado. Este mecanismo es complementario al de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

La ezetimiba se comercializa bajo la marca comercial ZETIA® o EZETROL®, que está disponible como un comprimido para su administración oral conteniendo 10 mg de ezetimiba y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio.

En la técnica anterior, hay muchas patentes que incluyen ezetimiba en diferentes composiciones farmacéuticas, por ejemplo se identifica la ezetimiba por la fórmula estructural que se da a conocer en la patente EP, EP 0720599 B1 (Schering Corporation) 21/09/1993. Otra patente EP, EP 1353696 B1 (Schering Corporation) 26/01/2001 da a conocer la formulación farmacéutica que contiene ezetimiba, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio.

La solicitud EP, EP 1849459 A1 (Teva Pharmaceutical Ind., Ltd.) 06/03/2006, abarca una composición de ezetimiba que comprende ezetimiba molida conjuntamente con al menos un excipiente hidrófilo, tal como sacárido o polisacárido (por ejemplo, almidón). La composición de ezetimiba contiene además estearato de magnesio, celulosa microcristalina y povidona (página 6, ej. 2). La ezetimiba molida conjuntamente tiene un tamaño de partícula d (0,5) menor que o igual a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y d (0,9) menor que o igual a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , (página 3, apartado 22). En esta invención, de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 70% de la composición de ezetimiba se disuelve en 20 minutos, y aproximadamente un 50% o más de la composición de ezetimiba se disuelve en 40 minutos, (página 3, apartado 21).

La solicitud de EE.UU. US 2007/0275052 A1 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.) 24/05/2006, también da a conocer la composición farmacéutica que comprende ezetimiba micronizada de la que un 90% de las partículas no son de más de aproximadamente 7 micrómetros y de la que aproximadamente un 50% de las partículas no son de más de aproximadamente 4 micrómetros (página 1-2, apartado 18). En esta invención, una de las formulaciones farmacéuticas contiene ezetimiba, monohidrato de lactosa, crospovidona, povidona, estearato de magnesio (página 2,

ej.1) y otra formulación farmacéutica contiene ezetimiba, monohidrato de lactosa, glicolato sódico de almidón, lauril sulfato de sodio, povidona y estearato de magnesio (página 2, ej. 2).

La solicitud PCT WO 2008/101723 A2 (Krka) 23/02/2007, se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como ezetimiba en forma amorfa y al menos un polímero hidrófilo. El documento IN804MUM2004 da a conocer una composición farmacéutica que comprende Fenofibrake, Ezetimiba, polivinilpirrolidina, estearil fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal. La ezetimiba se presenta como prácticamente insoluble en agua, lo que provoca que muestre una tasa de disolución baja en medio acuoso tal como fluidos gastrointestinales, lo que puede dar como resultado una baja biodisponibilidad después de la ingestión oral.

En la técnica anterior, se sabe que para mejorar la biodisponibilidad, se usa una reducción del tamaño de partícula para fármacos insolubles en agua. Sin embargo, la reducción del tamaño de partícula no siempre es suficientemente eficaz para incrementar la velocidad de disolución de un fármaco hasta un determinado valor requerido. Muchos fármacos insolubles en agua tienen una fuerte tendencia a aglomerarse en partículas más grandes, con una disminución global en el área superficial eficaz durante el procedimiento de fabricación. Además, se ha informado de que los tamaños extremadamente pequeños (de menos de 10  $\mu\text{m}$ ) pueden ser desaconsejables para algunas sustancias farmacéuticas. (A.R. Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., páginas 591, 1436-1437). El problema técnico de la reducción del tamaño de partícula se puede producir durante el procedimiento de fabricación y de formación de comprimidos, tal como la aglomeración y la mala fluidez debido a que tienen las características deslizantes y lubricantes menores de las sustancias farmacéuticas en forma de polvo.

Como se muestra anteriormente, en la técnica se han dado a conocer muchos enfoques diferentes de cómo mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de proporcionar una mejora en las composiciones farmacéuticas de ezetimiba que supere los problemas de la técnica anterior con una alta biodisponibilidad, con una mejora en la solubilidad y con una velocidad de disolución que sea estable a lo largo de la vida útil en almacenamiento, un procedimiento de fabricación comercialmente de bajo coste y con una instalación sencilla.

## **Descripción de la invención**

Esta invención es una composición farmacéutica novedosa de ezetimiba o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que comprende uno o más excipientes farmacéuticos aceptables que tienen una alta biodisponibilidad con una solubilidad mejorada y una velocidad de disolución que es estable a lo largo de la vida útil en almacenamiento, procedimientos para su preparación, y procedimientos para el tratamiento usando la misma.

La composición farmacéutica novedosa de esta invención está libre de estearato de magnesio y comprende ezetimiba micronizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula medio menor de o igual a 2  $\mu\text{m}$ . Ahora se ha encontrado que la ezetimiba que tiene un tamaño de partícula medio muy pequeño no se puede formular fácilmente en composiciones farmacéuticas sólidas si tiene una distribución de tamaño de partícula estrecha.

Como se usa en el presente documento, "distribución del tamaño de partícula" significa la distribución del tamaño de volumen acumulado que se prueba por cualquier procedimiento convencionalmente aceptado, tal como el procedimiento de difracción láser, "tamaño de partícula medio" significa,  $d(0,5)$ , el tamaño para el que un 50% en volumen de las partículas son más finas y " $d(0,9)$ " significa el tamaño para el que un 90% en volumen de las partículas son más finas.

En la técnica anterior, para mejorar la disolución, se usa una reducción del tamaño de partículas para fármacos insolubles en agua. Sin embargo, la reducción del tamaño de partícula no siempre es suficientemente eficaz para incrementar la velocidad de disolución de un fármaco hasta un determinado valor requerido. Muchos fármacos insolubles en agua tienen una fuerte tendencia a aglomerarse en partículas más grandes, durante el procedimiento de fabricación con una disminución global en el área superficial eficaz. El problema técnico de la reducción del tamaño de partícula se puede producir durante el procedimiento de fabricación y de formación de comprimidos, tal como la aglomeración y la mala fluidez debido a que tienen las características deslizantes y lubricantes menores de los polvos o los gránulos. Además, las propiedades de flujo de los fármacos pueden verse influenciadas por el tamaño de partícula y una reducción del tamaño de partícula hasta tamaños extremadamente pequeños (menos de 10  $\mu\text{m}$ ) pueden ser desaconsejables para algunas sustancias farmacéuticas. Estos efectos actúan como etapas de limitación de la velocidad de disolución, ya que minimizan el contacto superficie del fármaco-líquido máximo.

Se sabe que es muy difícil prensar gránulos o polvos en forma de comprimidos que tengan el tamaño de partícula medio menor de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . La composición farmacéutica de acuerdo con la invención supera el problema que surge de la técnica anterior proporcionando una composición farmacéutica de ezetimiba libre de estearato de magnesio que supera el problema de adherencia del polvo o los gránulos en los punzones en una máquina de prensado de comprimidos durante el procedimiento de fabricación y formación de comprimidos con la ayuda del uso de estearil fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal en una proporción en peso de entre 5:1 a 3:1 (p/p), y del uso de ezetimiba micronizada y polivinilpirrolidona en una proporción en peso de entre 3:1 a 2:1 (p/p). Esta composición farmacéutica de la presente invención también tiene una alta biodisponibilidad con una mejora en la

solubilidad y velocidad de disolución que es estable a lo largo de la vida útil en almacenamiento.

Una de las realizaciones preferidas de esta invención se refiere a la distribución del tamaño de partícula estrecha de la composición de ezetimiba micronizada en la que la proporción entre el tamaño de partícula medio y  $d(0,9)$  es igual a o mayor de 0,30. Preferentemente, la proporción entre el tamaño de partícula medio y  $d(0,9)$  es de entre 0,35 y 0,60, más preferentemente es 0,40 y 0,50.

En una realización, la composición farmacéutica de esta invención comprende partículas de ezetimiba micronizada que tienen un tamaño de partícula medio de menos de o igual a aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . En otra realización, la composición farmacéutica de esta invención comprende partículas de ezetimiba micronizada que tienen un  $d(0,9)$  menor de o igual a aproximadamente 4,5  $\mu\text{m}$ .

Uno de los principales objetos de la presente invención es una composición farmacéutica novedosa de ezetimiba o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que está libre de estearato de magnesio.

Se sabe que el estearato de magnesio presenta algunos inconvenientes a pesar de ser un buen lubricante y debido a esto se usa en pequeñas cantidades durante el procedimiento de fabricación de fármacos. El estearato de magnesio es prácticamente insoluble en agua y debido a esta característica hidrófoba puede retrasar la disolución de un fármaco de una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o una cápsula. La disolución de comprimidos y en especial de cápsulas es sensible tanto a la cantidad de estearato de magnesio en la formulación como al tiempo de mezclado. El tiempo de mezclado debe ser limitado. Los tiempos de mezclado largos pueden dar como resultado la formulación de lechos de polvo hidrófobo que no se dispersan fácilmente y el sobremezclado puede provocar problemas de compactación. La velocidad de disolución del comprimido y la resistencia a la compresión disminuyó al incrementarse el tiempo de mezclado; y el estearato de magnesio también puede incrementar la friabilidad del comprimido. Por lo tanto, los tiempos de mezclado con estearato de magnesio se deben controlar cuidadosamente. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Owen, Sian C., páginas 430-432.).

El estearil fumarato de sodio es un lubricante extremadamente eficaz y menos hidrófobo que el estearato de magnesio y tiene un efecto retardante menor sobre la disolución del comprimido que el estearato de magnesio. El estearil fumarato de sodio, además, no tiene los problemas de sobremezclado vistos con el estearato de magnesio. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición, Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Owen, Sian C., páginas 705-707).

En esta composición farmacéutica de la presente invención, se objeta el uso de estearil fumarato de sodio en combinación con dióxido de silicio coloidal en lugar de estearato de magnesio como lubricante y deslizante para superar los problemas técnicos que se muestran anteriormente.

La presente invención se refiere además al uso de dióxido de silicio coloidal como deslizante y se ha encontrado sorprendentemente que en una proporción en peso específica en combinación con estearil fumarato de sodio tiene un efecto sinérgico sobre la velocidad de disolución y se incrementa la característica deslizante del dióxido de silicio coloidal. Esto también incrementó la calidad del procedimiento de fabricación en formas de dosificación sólidas. La proporción en peso de estearil fumarato de sodio con respecto al dióxido de silicio coloidal es de 5:1 a 3:1 (p/p).

Otra realización de la presente invención es el uso de polivinilpirrolidona con ezetimiba micronizada que está finamente distribuida para obtener una superficie hidrófila para incrementar su solubilidad y para evitar la aglomeración que se puede producir durante la hidrofiliación de la superficie de ezetimiba micronizada hidrófoba, entre las partículas de ezetimiba micronizada hidrófobas de la composición farmacéutica. Hasta este momento, no ha habido un reconocimiento en la técnica anterior del efecto sinérgico de polivinilpirrolidona en el incremento de la solubilidad de ezetimiba micronizada en una proporción en peso preferida. Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando la proporción en peso de polivinilpirrolidona con respecto a ezetimiba es de 3:1 a 2:1 (p/p), se incrementa la solubilidad de ezetimiba.

En la presente solicitud se reivindica que sin usar estearato de magnesio en la composición farmacéutica de ezetimiba, que tiene una distribución del tamaño de partícula estrecha, se llega a una velocidad de disolución mejor, un 85% o más de la ezetimiba se disuelve en 15 minutos (mostrado en la tabla 1). Además, la adición de estearil fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal en una proporción en peso específico, que es de 5:1 a 3:1 (p/p) y la adición de ezetimiba y polivinilpirrolidona en una proporción específica que es de 3:1 a 2:1 (p/p) también mejora la velocidad de disolución.

La composición farmacéutica preferida de la presente invención consiste en;

de un 1 a un 20% de ezetimiba

de un 20 a un 60% de celulosa microcristalina

de un 15% a un 60% de monohidrato de lactosa

de un 1 a un 20% de polivinilpirrolidona

de un 1 a un 20% de croscarmelosa de sodio

de un 0,1 a un 5% de lauril sulfato de sodio

de un 0,1 a un 5% de dióxido de silicio coloidal

de un 0,1 a un 5% de estearil fumarato de sodio

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, tales como polvos, sobres, comprimidos, cápsulas, soluciones, etc. La preparación de formas farmacéuticas de este tipo es muy conocido per se de la técnica anterior.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se refieren a comprimidos. Un procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas para la formación de comprimidos puede ser compresión directa, granulación húmeda o granulación seca que son comúnmente conocidos en la técnica anterior.

- 10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender además uno o más ingredientes activos, tales como otros fármacos hipolipemiantes, por ejemplo, fenofibrato, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como representantes del grupo de estatinas, por ejemplo, atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina o sus sales y cualquier mezcla de las mismas.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes activos de superficie, deslizantes, lubricantes y similares y mezclas de los mismos.

Los diluyentes adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, glucosa y/o mezclas de los mismos. Los diluyentes más preferidos son lactosa y celulosa microcristalina.

- 20 Los aglutinantes adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, polivinilpirrolidona (povidona), derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa (MC) y similares y mezclas de los mismos. El aglutinante más preferido es polivinilpirrolidona.

- 25 Los disgregantes adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, crospovidona, almidón (por ejemplo, maíz, patata) y similares y mezclas de los mismos. El disgregante más preferido es croscarmelosa de sodio.

Los agentes activos de superficie adecuados pueden incluir, pero no limitarse a, lauril sulfato de sodio, éteres de polioxietilenglicol, tensioactivos que contienen sulfato y similares y mezclas de los mismos. El más preferido es lauril sulfato de sodio.

- 30 Los deslizantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y sus mezclas. El deslizante más preferido de esta invención es dióxido de silicio coloidal.

Los lubricantes adecuados son estearil fumarato de sodio, talco, polietilenglicol, ácido esteárico y similares y mezclas de los mismos. El lubricante más preferido de esta invención es estearil fumarato de sodio.

- 35 Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento de fabricación de las composiciones farmacéuticas de ezetimiba de acuerdo con la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de ezetimiba de la presente invención se pueden preparar en un procedimiento rápido, eficaz, comercialmente de bajo coste y con una instalación sencilla.

El procedimiento de fabricación para la preparación de la composición farmacéutica de ezetimiba comprende las etapas;

- a. mezclar ezetimiba con polivinilpirrolidona y con uno o más excipientes farmacéuticos,
- 40 b. formar una mezcla de granulación húmeda,
- c. secar los gránulos,
- d. tamizar los gránulos secos
- e. mezclar los gránulos con dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato de sodio y con uno o más excipientes
- f. comprimir los gránulos en forma de comprimido

- 45 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además uno o más de otros ingredientes activos; estos ingredientes se pueden añadir en cualquier etapa del procedimiento de fabricación como se describe anteriormente.

En una de las realizaciones preferidas de esta invención, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una vida útil en almacenamiento de larga duración de 24 meses o más a temperatura ambiente, en su envase original.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para administración a mamíferos, tales como seres humanos o animales para tratar diversos trastornos lipídicos, tales como la hipercolesterolemia primaria o sitosterolemia homocigótica.

5

La invención se define además por referencia a los ejemplos siguientes. En los siguientes ejemplos, la ezetimiba micronizada tiene la proporción entre el tamaño de partícula medio y  $d(0,9)$  de aproximadamente 0,45. Aunque no se pretende que el ejemplo limite el alcance de la presente invención, debería tomarse en consideración a la luz de la descripción detallada anteriormente. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a materiales como a procedimientos, sin alejarse del alcance de la invención.

10

**Ejemplo 1: composición farmacéutica de ezetimiba (tamaño de partícula de  $d(0,9) = 4,10 \mu\text{m}$  y tamaño de partícula medio  $d(0,5) = 1,85 \mu\text{m}$ )**

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Ezetimiba	10
Celulosa microcristalina	27,7
Monohidrato de lactosa	44,45
Polivinilpirrolidona	4,25
Croscarmelosa de sodio	10
Lauril sulfato de sodio	2
Dióxido de silicio coloidal	0,3
Estearil fumarato de sodio	1,3

**Ejemplo 2:**

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Ezetimiba	10
Celulosa microcristalina	50
Monohidrato de lactosa	22.15
Polivinilpirrolidona	4,25
Croscarmelosa de sodio	10
Lauril sulfato de sodio	2
Dióxido de silicio coloidal	0,3
Estearil fumarato de sodio	1,3

15

**Ejemplo 3 (ejemplo de referencia):**

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Ezetimiba	10
Celulosa microcristalina	28
Monohidrato de lactosa	38,7
Polivinilpirrolidona	10
Croscarmelosa de sodio	10
Lauril sulfato de sodio	2
Dióxido de silicio coloidal	0,3
Estearil fumarato de sodio	1,0

**Ejemplo 4:**

5 Se sometió a prueba la composición farmacéutica de esta invención para determinar su perfil de disolución frente a la composición de ezetimiba que incluye estearato de magnesio en 500 ml de tampón de acetato 0,05 M a pH 4,5, que contiene 0,45 lauril sulfato de sodio a 37°C, usando un procedimiento de paletas de la USP girando a 50 RPM. Los resultados se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1**

Tiempo (min)	Mg de estearato libre (%)	incluyendo estearato de Mg (%)
0	0,0	0,0
5	65,9	47,1
10	86,6	59,6
15	92,4	80,6

10 La composición farmacéutica del ejemplo 4 que se usa en contra para la prueba de disolución, comprende las mismas cantidades del ejemplo 1 pero incluyendo estearato de magnesio en lugar de estearil fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal.

**Ejemplo 5:**

15 Se sometió a prueba la composición farmacéutica de la presente invención para determinar su perfil de disolución en diferentes tamaños de partícula (se usa el ejemplo 1) en 500 ml de tampón de acetato 0,05 M a pH 4,5, que contiene 0,45 lauril sulfato de sodio a 37°C usando un procedimiento de paletas de la USP girando a 50 RPM. Los resultados se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2**

Tiempo (min)	Tamaño de partícula medio d(0,5) = 1,85 µm	Tamaño de partícula medio d(0,5) = 5,00 µm	Tamaño de partícula medio d(0,5) = 10,00 µm
0	0,0	0,0	0,0
5	65,9	43,0	30,0
10	86,6	65,0	52,0
15	92,4	80,0	73,0

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
  - a. ezetimiba micronizada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que está en forma de partículas que tienen un tamaño de partícula medio menor de o igual a 2  $\mu\text{m}$ ,
- 5 b. polivinilpirrolidona en la que la ezetimiba micronizada está finamente distribuida en la proporción en peso de ezetimiba micronizada con respecto a polivinilpirrolidona en el intervalo de entre 3:1 a 2:1 (p/p).
- c. estearil fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal en la que la proporción en peso de estearil fumarato de sodio con respecto a dióxido de silicio coloidal está en el intervalo de entre 5:1 a 3:1 (p/p).
- que está libre de estearato de magnesio.
- 10 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la ezetimiba micronizada tiene una proporción entre el tamaño de partícula medio y d(0,9) que es igual a o mayor de 0,30.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la ezetimiba micronizada tiene una proporción entre el tamaño de partícula medio y d(0,9) que es de entre 0,35 y 0,60.
- 15 4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la ezetimiba micronizada tiene una proporción entre el tamaño de partícula medio y d(0,9) que está entre 0,40 y 0,50.
5. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la ezetimiba micronizada tiene un d(0,9) menor de o igual a 4,5  $\mu\text{m}$ .
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además al menos un excipiente seleccionado del grupo de diluyentes, disgregantes, agentes activos de superficie, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y mezclas de los mismos.
- 20 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el disolvente se selecciona del grupo que comprende lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, glucosa y mezclas de los mismos.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el disgregante se selecciona del grupo que comprende croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, crospovidona, almidón y mezclas de los mismos.
- 25 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el agente activo de superficie se selecciona del grupo que comprende lauril sulfato de sodio, ésteres de polioxiethylenglicol, tensioactivos que contienen sulfato y mezclas de los mismos.
- 30 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el aglutinante se selecciona del grupo que comprende polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio, talco, polietilenglicol, ácido esteárico y mezclas de los mismos.
- 35 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y mezclas de los mismos.
13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
  - a. de un 1 a un 20% de ezetimiba
  - b. de un 20 a un 60% de celulosa microcristalina
  - c. de un 15% a un 60% de monohidrato de lactosa
  - 40 d. de un 1 a un 20% de polivinilpirrolidona
  - e. de un 1 a un 20% de croscarmelosa de sodio
  - f. de un 0,1 a un 5% de lauril sulfato de sodio
  - g. de un 0,1 a un 5% de dióxido de silicio coloidal
  - h. de un 0,1 a un 5% de estearil fumarato de sodio
- 45 14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está libre de estearato de

magnesio.

15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de un polvo, sobre, comprimido o una cápsula.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en forma de un comprimido.
- 5 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que un 85% o más de la ezetimiba se disuelve en 15 min en 500 ml de tampón acetato 0,05 M a pH 4,5 que contiene un 0,45% de lauril sulfato de sodio a 37°C usando un procedimiento de paletas girando a 50 RPM.
18. Un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de
  - 10 a. mezclar ezetimiba con polivinilpirrolidona y con uno o más excipientes farmacéuticos,
  - b. formar una mezcla de granulación húmeda,
  - c. secar los gránulos,
  - d. tamizar los gránulos secos
  - e. mezclar los gránulos con dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato de sodio y con uno o más excipientes
  - 15 f. comprimir los gránulos en forma de comprimido.