(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 391 812**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **10156610 .7**
(96) Fecha de presentación: **16.03.2010**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2233133**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

(54) Título: **Composiciones estables de rosuvastatina**

(30) Prioridad:

17.03.2009 TR 200902077

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

30.11.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

30.11.2012

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAÇ SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI (100.0%)
Istinye Mah. Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

SEZGIN, ASIYE;
GÜLER, NEHIR;
TÜRKYILMAZ, ALI;
CIFTER, ÜMIT;
ÖNER, LEVENT y
CAKIR, FATIH

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 391 812 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

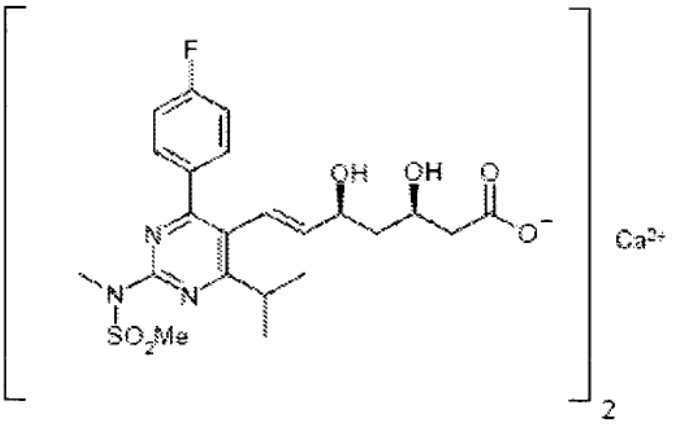
Composiciones estables de rosuvastatina

Aspecto técnico

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas estables de rosuvastatina cálcica, que comprenden fosfato dicálcico anhídrido en el núcleo y polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio en el recubrimiento que está libre de óxido férrico. Más específicamente, las composiciones farmacéuticas de rosuvastatina cálcica comprenden la proporción de fosfato dicálcico anhídrido respecto a polietilenglicol en combinación con óxido de titanio en el intervalo de entre 20:1 a 1:10 en peso.

Antecedentes de la invención

La rosuvastatina cálcica es un agente hipolipemiante sintético que es un inhibidor selectivo y competitivo del inhibidor de HMG-CoA reductasa. Su nombre químico es la sal de calcio del ácido bis[(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxihept-6-enoico] y su estructura química se muestra en la fórmula I.



Fórmula I

La rosuvastatina cálcica se comercializa bajo el nombre de marca CRESTOR® y se administra a una dosis diaria desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 40 mg para el tratamiento de hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia y ateroesclerosis.

La rosuvastatina y la síntesis de la rosuvastatina cálcica se describieron por primera vez en la patente EP-B-521 471, Shionogi, 01.07.1991.

Se sabe que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como la rosuvastatina cálcica es inestable en condiciones de acidez, oxígeno, luz y humedad. La rosuvastatina cálcica se degrada a 3,6-lactona del [ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxihept-6-enoico) (de aquí en adelante denominada “lactona”), un producto de oxidación y cuando se expone a la luz, se transforma en algunos otros isómeros.

El problema subyacente a la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estabilizada de rosuvastatina cálcica, que comprende fosfato dicálcico anhídrido que sea estable a lo largo de todo su periodo de validez, métodos para su preparación y métodos de tratamiento usando la misma.

En el estado de la técnica, hay muchas patentes que incluyen rosuvastatina con estabilidad mejorada, por ejemplo en la patente europea no. EP-B-1 223 918, Astra Zeneca AB 26.01.200 divulga una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina, en donde la estabilidad de la rosuvastatina está mejorada, con una sal inorgánica en la que un catión es multivalente, preferiblemente fosfato de calcio tribásico.

La solicitud PCT no. WO 01/54669 A1, Astrazeneca UK Limited, 26.01.200 divulga que no es suficiente para mejorar la estabilidad solamente controlar el pH en la formulación y sugiere el uso de una sal inorgánica en la composición farmacéutica de rosuvastatina en la que el catión sea multivalente y el catión multivalente no es hidrotalcita sintética.

Otra solicitud PCT no. WO 2007/071357, Lek Pharmaceuticals D.D., 20.12.2005 divulga una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma caracterizada en que contiene menos del 0,5% de lactona y menos del 0,05% de producto de oxidación medido por HPLC.

La solicitud PCT no. WO 2008/062476, Glenmark Pharmaceuticals Limited, 31.10.2006 divulga una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa que es rosuvastatina y una sal inorgánica de un catión monovalente en donde el pH de la composición es menor que o igual a aproximadamente 8,0, y está libre de un estabilizador alcalino.

La sensibilidad de una sustancia activa para la estabilidad a lo largo del periodo de validez también depende de la forma farmacéutica y los excipientes farmacéuticos en ella. Por tanto, hay una necesidad en la técnica para composiciones farmacéuticas de rosuvastatina cálcica con estabilidad mejorada frente sus productos de degradación tales como lactonas, productos de oxidación y otros isómeros.

Descripción de la invención

Se sabe a partir del estado de la técnica que la rosuvastatina cálcica tiene un problema asociado con su degradación en ciertas condiciones tales como acidez, oxígeno, luz y humedad. Esto hace difícil formular un producto farmacéutico y proporcionar una composición farmacéutica que sea estable a lo largo de su periodo de validez. El principal producto de degradación formado es lactona.

Según esto, es importante encontrar una composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica que permanezca estable durante un periodo prolongado. Se ha descubierto ahora una nueva composición farmacéutica estable de rosuvastatina cálcica que tiene propiedades ventajosas y que resuelve uno o más de los problemas en el estado de la técnica asociados con la formulación de la rosuvastatina cálcica.

La forma de realización principal de la invención comprende nuevas composiciones farmacéuticas estables de rosuvastatina cálcica, que comprenden fosfato dicálcico anhídrido en el núcleo y polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio en el recubrimiento que está libre de óxido férrico.

Sorprendentemente se ha encontrado que cuando la relación en peso del fosfato dicálcico anhídrido respecto al polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio es entre 20:1 a 1:10 en peso, reduce la formación del producto de degradación, lactona, a lo largo del periodo de validez.

Preferiblemente la relación de fosfato dicálcico anhídrido respecto al polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio está en el intervalo de entre 16:1 a 14:1 en peso.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas, etc. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se formula como un comprimido. Según esto, una forma de realización adicional de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina cálcica y un fosfato dicálcico anhídrido, y uno o más rellenos, aglutinantes, disgregantes o lubricantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no están limitados a, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes tensioactivos, deslizantes, lubricantes y similares y mezclas de los mismos.

Los rellenos adecuados pueden incluir, pero no están limitados a, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sulfato de calcio, xilitol y similares, y mezclas de los mismos. En la presente invención el relleno más preferido es lactosa.

Los aglutinantes adecuados pueden incluir pero no se limitan a, celulosa microcristalina, azúcares, aglutinantes de cera, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina y alginato de sodio y similares, y mezclas de los mismos. En la presente invención el aglutinante más preferido es celulosa microcristalina.

Los disgregantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, crospovidona, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón y similares, y mezclas de los mismos. En esta presente invención el disgregante más preferido es crospovidona.

Los lubricantes adecuados pueden incluir, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, talco, estearilfumarato de sodio y similares, y mezclas de los mismos. En esta presente invención, el lubricante más preferido es estearato de magnesio.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender además uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables en el recubrimiento. Los conservantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio y ácido benzoico. Los conservantes más preferidos son metilparabeno y propilparabeno.

La composición farmacéutica preferida de la presente invención es una formulación en comprimido y consiste en un núcleo que incluye del 1 al 15% de rosuvastatina, del 15 al 20% de fosfato dicálcico anhídrido, del 5 al 10% de crospovidona, del 15 al 25% de celulosa microcristalina, del 30 al 60% de lactosa y del 0,5 al 5% de estearato de magnesio en peso y esta formulación en comprimido tiene un recubrimiento.

La ganancia de peso proporcionada por el recubrimiento está entre el 1 al 5% (p/p) que consiste del 40 al 70% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y del 5 al 70% de polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio en peso. La cantidad de polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio está presente entre el 30 al 60% en peso del recubrimiento. Preferiblemente es entre el 35 al 40% en peso.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar usando técnicas y procesos de fabricación estándar bien conocidos en la técnica, tales como granulación húmeda y seca o compresión directa. Preferiblemente se usa compresión directa en esta invención.

Una de las principales formas de realización de esta presente invención se dirige al recubrimiento de comprimidos; se puede aplicar, por ejemplo mediante recubrimiento por rociado con una formulación de recubrimiento de película acuoso. El recubrimiento comprende, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y dióxido de titanio, pero está libre de óxido férrico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para la administración a mamíferos tales como seres humanos o animales para el tratamiento de hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia y ateroesclerosis.

La invención se define adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos. Aunque no se pretende que el ejemplo limite el ámbito de la presente invención, se debe considerar a la luz de la descripción detallada descrita anteriormente. Será aparente para los expertos en la materia que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto a los materiales como a los métodos, sin separarse del ámbito de la invención.

Ejemplo 1: Composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica.

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
núcleo	
Rosuvastatina cálcica	20,8
Fosfato dicálcico anhídrido	51,6
Crospovidona	25,0
Celulosa microcristalina	62,0
Lactosa anhídrida	136,8
Estearato de magnesio	3,8
recubrimiento	
HMPC	5,625
Polietilenglicol y dióxido de titanio	3,375

Se hicieron pruebas de estabilidad y algunas de resistencia a las composiciones en comprimidos de rosuvastatina cálcica que están recubiertas según la presente invención.

Los comprimidos recubiertos se probaron frente a la prueba de resistencia a la luz según el método descrito en las directrices de la ICH. Después de la prueba se no observó cambio en el color de las composiciones en comprimido. Por comparación, se probó una formulación similar en la que los comprimidos no estaban recubiertos frente a una prueba de resistencia a la luz. Después de la prueba, los comprimidos sin recubrimiento se volvieron de un color amarillento lo que muestra que el recubrimiento de esta presente invención protege a los comprimidos de la degradación de la luz.

También se midieron las lactonas y las impurezas totales formadas después de la prueba de resistencia a la luz. Los comprimidos con núcleo tienen el 0,21% p/p de lactona pero los comprimidos con recubrimiento tienen solo el 0,08% p/p de lactona. Las impurezas totales también pueden incluir algunos otros productos de degradación producidos por la luz y la oxidación. Se determina que la impureza total de los comprimidos con núcleo es del 4,71% p/p y la impureza total de los comprimidos con recubrimiento es solo del 0,70% p/p.

Los comprimidos con recubrimiento también se almacenaron a 70ºC/80% de humedad relativa durante una semana. Después de una semana se determinó que la lactona era solo del 0,14% p/p y por comparación se almacenaron comprimidos sin blíster para ver el resultado de la oxidación y solo se formó el 0,38% p/p de lactona.

Según los resultados de la prueba de estabilidad de estas composiciones en comprimido de la presente invención, se determina que la máxima cantidad de lactona es del 0,08% p/p después de 1 año a 25ºC/60% de HR y del 0,28% después de 6 meses a 40ºC/75% de HR.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica, que comprende fosfato dicálcico anhídrido en el núcleo y polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio en el recubrimiento que está libre de óxido férrico.

2. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según la reivindicación 1, en donde la relación de fosfato dicálcico anhídrido respecto al polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio está en el intervalo de entre 20:1 hasta 1:10 en peso.

3. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según la reivindicación 2, en donde la relación preferida de fosfato dicálcico anhídrido respecto al polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio está en el intervalo de entre 16:1 hasta 14:1 en peso.

4. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio está presente en una cantidad del 30 al 60% en peso del recubrimiento.

5. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según la reivindicación 4, en donde el polietilenglicol en combinación con dióxido de titanio está preferiblemente presente en una cantidad del 35 al 40% en peso del recubrimiento.

6. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según las reivindicaciones 1 a 5, la forma farmacéutica de la composición es un comprimido.

7. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según las reivindicaciones 1 a 6, que consiste en
   a. el núcleo, que consiste en
      a. del 1 al 15% de rosuvastatina
      b. del 15 al 20% de fosfato dicálcico anhídrido
      c. del 5 al 10% de crospovidona
      d. del 15 al 25% de celulosa microcristalina
      e. del 30 al 60% de lactosa
      f. del 0,5 al 5% de estearato de magnesio.
   b. el recubrimiento, que consiste en
      a. del 40 al 70% de HPMC
      b. del 5 al 60% de polietilenglicol y dióxido de titanio.

8. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además conservantes en el recubrimiento.

9. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según la reivindicación 8, en donde los conservantes se seleccionan del grupo que comprende metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio y ácido benzoico.

10. La composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica según la reivindicación 8, en donde los conservantes son preferiblemente metilparabeno y propilparabeno.