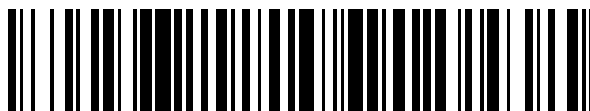


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 881**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2002 E 10183122 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2263655**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica**

30 Prioridad:

14.03.2001 SI 200100069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.08.2013

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
Verovskova 57
1526 Ljubljana, SI**

72 Inventor/es:

**KERC, JANEZ;
MATEJA, SALOBIR y
BAVEC, SASA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 417 881 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica

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

10 La atorvastatina cálcica, la sustancia conocida por el nombre químico de sal hemicálcica del ácido (R-(R*,R*))-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-((fenilamino)carbonil)-1H-pirrol-1-heptanoico, es conocida como inhibidora de la HMG-CoA reductasa y se usa como un agente antihipercolesterolémico. Procesos para la preparación de atorvastatina y productos intermedios clave se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos Números: 5.003.080, 5.097.045, 5.103.024, 5.124.482, 5.149.837, 5.155.251, 5.216.174, 5.245.047, 5.248.793, 5.280.126, 5.342.952 y 5.397.792. La atorvastatina en las composiciones farmacéuticas disponibles en el mercado se prepara habitualmente como su sal cálcica ya que esto permite formular convenientemente la atorvastatina en las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, en tabletas, cápsulas, polvos y similares, para administración oral.

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

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

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

30 Un objetivo de la presente invención es resolver el problema de proporcionar equivalencia terapéutica de atorvastatina cálcica en una forma farmacéutica o comprendida en una composición o en una formulación

farmacéutica independientemente de la forma (cristalina, amorfa, mezcla de ambas) de atorvastatina cálcica que se use para la preparación de la misma. El objetivo de la presente invención también se refiere a una formulación farmacéutica que contenga una sustancia alcalinizante o amortiguadora que mejore la biodisponibilidad de atorvastatina incrementando su solubilidad y velocidad de disolución en soluciones acuosas.

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

El objetivo anterior se logra mediante una formulación farmacéutica como la definida en la reivindicación 1 y un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9.

Objetivos adicionales de la presente invención pueden lograrse por medio de formas de realización preferidas como las expuestas en las reivindicaciones dependientes.

10 Las características de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción de las formas de realización preferidas.

Los inventores encontraron sorprendentemente que la atorvastatina cálcica en una forma farmacéutica de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende atorvastatina capaz de proporcionar un pH igual a o mayor que el pK_a+1 de atorvastatina cálcica a una solución acuosa mejora la solubilidad de la atorvastatina cálcica disuelta en la misma, de tal manera que es insignificante si se disuelve la forma amorfa o la cristalina.

15

Más específicamente, en los experimentos, el solicitante ha encontrado que la solubilidad de la atorvastatina cálcica en soluciones acuosas se mejora notablemente con valores de pH iguales o superiores al pK_a+1 , mientras que sorprendentemente las diferencias entre la atorvastatina cálcica en forma cristalina o amorfa parecen ser insignificantes. El pK_a del grupo carboxilo terminal de la atorvastatina es 4,5. Con base en lo anterior, cuando el pH en el microambiente gástrico es igual o mayor que pK_a+1 , más preferiblemente un pH de 6, es probable que resulten a partir de la composición o de la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención que contiene atorvastatina cálcica, diferencias en la solubilidad que no sean perceptibles entre las diferentes formas de atorvastatina cálcica con diferentes características físicas. Las formas de atorvastatina cálcica que tienen diferentes características físicas que pueden estar presentes en la composición o la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden ser ya sea la forma amorfa, la forma cristalina o ambas formas simultáneamente. Además, la presente invención no se limita a estas formas, pero cualquier forma física de atorvastatina cálcica puede estar presente en la composición o la formulación farmacéutica de la presente invención. Más preferiblemente, la atorvastatina cálcica amorfa puede estar presente en una forma que tenga una gran superficie específica, en particular como atorvastatina cálcica amorfa micronizada. La atorvastatina que tiene una gran superficie específica tiene una característica adicional mejorada de solubilidad.

20

25

30

Con el propósito de ajustar el pH de la solución acuosa en el rango apropiado, la composición o la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene una sustancia para ajustar el pH. La sustancia de ajuste usada adecuadamente en la presente invención se selecciona de entre el grupo que consiste de aminas orgánicas, en particular tris(hidroximetil)metilamina.

35

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

40

Experimentos

45

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

50

Se prepararon cuatro formulaciones diferentes (no de acuerdo con la invención) en forma de tabletas (A1, A2, A3 y A4; su composición se muestra en la Tabla 1), que fueron capaces de proporcionar diferente pH de la solución acuosa (los valores de pH obtenidos de las soluciones se muestran en la Tabla 2). Los resultados de la medición de la cantidad de atorvastatina disuelta en % se muestran en la Tabla 3.

ES 2 417 881 T3

Tabla 1

Composición	A1	A2	A3	A4
Atorvastatina amorfa, micronizada*	20,00	20,00	20,00	20,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH112 o PH102)*	98,60	78,60	72,60	37,10
Lactosa monohidratada (malla 70 - 100)	34,80	34,80	34,80	20,00
Carboximetilcelulosa entrecruzada (Ac-di-sol)	9,60	9,60	9,60	9,60
Polisorbato 80	1,30	1,30	1,30	1,30
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	2,00	2,00	2,00	2,00
MgO	-	20,00	26,00	-
Na ₂ HPO ₄	-	-	-	140,00
Celulosa Microcristalina (Avicel PH112)	71,90	71,90	71,90	48,20
Carboximetilcelulosa entrecruzada (Ac-di-sol)	9,60	9,60	9,60	19,60
Aerosil 200	1,20	1,20	1,20	1,20
Estearato de Mg	1,00	1,00	1,00	1,00
TOTAL	250,00	250,00	250,00	300,00
Agua desmineralizada para granulación	100,00	70,00	70,00	-
Etanol refinado (96%)	-	-	-	50,00
<p>*- Atorvastatina en forma de sal de calcio en una cantidad equivalente, la diferencia se ajusta con una cantidad de celulosa microcristalina.</p> <p>Todas las cantidades requeridas para la preparación de una tableta se dan en miligramos.</p>				

Tabla 2

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

Tabla 3

	A1	A2	A3	A4
10 min	56,5	69,7	74,9	62,2
20 min	66,1	80,1	91,1	99,0
30 min	70,6	85,8	96,3	97,9
40 min	74,4	87,0	98,2	98,3
60 min	75,6	89,6	99,8	98,8

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

10 Además de la mejora de la solubilidad, sorprendentemente pK_{a+1} también niveló la diferencia en solubilidad entre la atorvastatina cálcica en forma cristalina y en forma amorfa. Para probar la afirmación anterior, se prepararon las granulaciones con las adiciones de diferentes agentes alcalinizantes o amortiguadores y diferentes formas físicas de atorvastatina cálcica. Se llevó a cabo la comparación de la velocidad de liberación de la atorvastatina a partir de las granulaciones con adición de agentes alcalinizantes o amortiguadores con respecto a la velocidad de liberación de la atorvastatina de las granulaciones referencia sin adición de sustancias alcalinizantes o amortiguadoras (Tabla 4). Los valores de pH de las soluciones suministradas por diferentes granulaciones se muestran en la Tabla 5. Los resultados de las mediciones de la cantidad de atorvastatina disuelta en % a diferentes intervalos de tiempo se muestran en la Tabla 6.

Tabla 4

Composición	AK1	AK2	AK3	AA1	AA2	AA3
Atorvastatina cristalina*	20,0	20,0	20,0	-	-	-
Atorvastatina amorfa*	-	-	-	20,0	20,0	20,0
Celulosa microcristalina (PH102)*	71,3	71,3	71,3	71,3	71,3	71,3
Lactosa monohidratada (malla 70 - 100)	34,8	34,8	34,8	34,8	34,8	34,8
Carboximetilcelulosa entrecruzada (Ac-di-sol)	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6
Polisorbato 80	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Tris	110,0	-	-	110,0	-	-
Na ₃ PO ₄	-	80,0	-	-	80,0	-
Celulosa microcristalina (Avicel PH112)	67,9	67,9	67,9	67,9	67,9	67,9
Carboximetilcelulosa entrecruzada (Ac-di-sol)	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6

(continuación)

Composición	AK1	AK2	AK3	AA1	AA2	AA3
Aerosil 200	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Agua desmineralizada para granulación	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0

*- Atorvastatina en la forma de sal Ca en una cantidad equivalente, la diferencia se ajusta con una cantidad de celulosas microcristalina.

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

AK2, AK3, AA2 y AA3 no son de acuerdo con la presente invención.

Tabla 5

	AK1	AK2	AK3	AA1	AA2	AA3
pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M) después de 15 min	6,68	6,28	3,14	5,81	6,28	3,20
pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M) después de 30 min	6,95	6,72	3,15	5,68	6,30	3,24

5

Tabla 6

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

10 A partir de los resultados obtenidos, es evidente que la diferencia en porcentaje en la cantidad de atorvastatina cálcica amorfa y cristalina disuelta fue aproximadamente del 20% cuando se usó la granulación sin adición de sustancia alcalinizante o amortiguadora, y apareció una diferencia mínima (< 5%) cuando se añadió una sustancia amortiguadora.

15 Se trató de mejorar adicionalmente la solubilidad de la atorvastatina cálcica amorfa aumentando el área superficial específica de partículas de la sustancia amorfa. Se prepararon seis granulaciones diferentes en la mismas que en el experimento anterior, siendo la única diferencia que en vez de atorvastatina cristalina, se utilizó atorvastatina cálcica amorfa micronizada (muestras AAM1, AAM2 y AAM3) que tienen un área superficial específica varias veces mayor de las partículas comparado con las no micronizadas. Los valores de pH suministrados por las granulaciones se muestran en la Tabla 7. Los resultados de la medición de la cantidad de atorvastatina disuelta en % a diferentes intervalos de tiempo se muestran en la Tabla 8. AAM2 y AAM3 no son de acuerdo con la invención.

Tabla 7

	AAM1	AAM2	AAM3	AA1	AA2	AA3
pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M) después de 15 min	6,80	6,40	3,12	5,81	6,28	3,20
pH (1 tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M) después de 30 min	6,76	6,44	3,30	5,68	6,30	3,24

Tabla 8

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

- 5 A partir de los resultados obtenidos, es evidente que no hubo prácticamente diferencia en la cantidad de atorvastatina amorfa disuelta y atorvastatina micronizada amorfa cuando se utilizó la granulación sin adición de agente amortiguador, y la diferencia se aumentó a más de 15 - 20% cuando se añadió agente amortiguador.

10 Los experimentos anteriormente mencionados mostraron sorprendentemente que era posible proporcionar equivalencia terapéutica de atorvastatina cálcica en una forma farmacéutica, una composición de la misma así como formulaciones farmacéuticas independientemente de qué forma (cristalina, amorfa, mezcla de ambas) de atorvastatina cálcica se utilizó para su preparación. De importancia primordial para proporcionar la equivalencia terapéutica es la capacidad de la atorvastatina cálcica, la composición de la misma y la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, tener la capacidad de incrementar el pH de 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M hasta valores de pH iguales o superiores al pK_{a+1} o más, en particular pH 6 o más.

- 15 El otro hallazgo sorprendente fue que la cantidad disuelta de atorvastatina cálcica amorfa micronizada en la granulación con adición de sustancia alcalinizante o amortiguadora es aproximadamente 15% superior que en el caso de atorvastatina cálcica no micronizada. Aquí, el hecho más sorprendente es que un incremento de una superficie específica de las partículas mismas no tiene un impacto sobre la mejora de la solubilidad, ya que la solubilidad de la atorvastatina cálcica amorfa micronizada y no micronizada en la granulación sin adición de sustancia alcalinizante o amortiguadora es equivalente.

25 La formulación farmacéutica, que es el objetivo de la presente invención, puede contener, además de atorvastatina cálcica, uno o más agentes de relleno tales como celulosa microcristalina, lactosa, azúcares, almidones, almidón modificado, manitol, sorbitol y otros polioles, dextrina, dextrano y maltodextrano, carbonato de calcio, fosfato de calcio y/o hidrógeno fosfato, sulfato, uno o más aglutinantes tales como lactosa, almidones, almidón modificado, dextrina, dextrano y maltodextrina, celulosa microcristalina, azúcares, polietilén glicoles, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, goma de acacia, tragacanto, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio, uno o más agentes desintegrantes tales como carboximetilcelulosa sódica entrecruzada, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilalmidón entrecruzado, almidones y celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, poliacrilina potásica, uno o más deslizantes diferentes tales como estearato de magnesio, de calcio y de cinc, behenato cálcico, estearilfumarato de sodio, talco, trisilicato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, cera carnauba, dióxido de silicio, una o más sustancias amortiguadoras tales como citrato de sodio, fosfato sódico dibásico, carbonato de calcio, hidrogeno fosfato, fosfato o sulfato, carbonato de magnesio, citrato de potasio, sorbato de potasio, ascorbato de sodio, benzoato, hidrogenocarbonato o hidrogenofosfato, o una o más sustancias básicas tales como MgO, MgOH, NaOH, Ca(OH)₂, trometamina, silicato de Al y Mg, lauril sulfato. Si se requiere, la formulación puede incluir también tensoactivos y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas tales como agentes colorantes, lacas, agentes saborizantes y adsorbentes. Como tensoactivos, se pueden utilizar los siguientes: tensoactivos iónicos tales

5 como lauril sulfato de sodio o tensoactivos no iónicos tales como poloxámeros diferentes (copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno), lecitinas naturales o sintéticas, ésteres de sorbitán y ácidos grasos (tales como Span® (Atlas Chemie)), ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos (tales como Tween® (Atlas Chemie)), aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (tal como Cremophor® (BASF)), estearatos de polioxietileno (tales como Myrj® (Atlas Chemie)) o tensoactivos catiónicos tales como cloruro de cetilpiridina o cualquier combinación de los tensoactivos mencionados anteriormente.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse ya sea como formulaciones farmacéuticas sólidas, tales como polvos, gránulos, tabletas o cápsulas, por ejemplo, o como formulaciones farmacéuticas líquidas, preferiblemente dentro de cápsulas.

10 Las formulaciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención, se pueden preparar como se describe a continuación:

15 • La mezcla del ingrediente activo, un agente de relleno, un aglutinante, una sustancia alcalinizante o amortiguadora, un agente desintegrante y, si se requiere, un tensoactivo y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas, se homogeniza empleando mezclas adecuadas, se compacta la mezcla utilizando máquinas de compactación adecuadas o se granulan en máquinas para formación de pellas, las sustancias compactadas o las pellas se trituran y/o se tamizan, se añaden agentes de relleno, agentes desintegrantes, sustancias amortiguadoras, deslizantes, lubricantes y otros ingredientes inactivos convencionales para tabletas o cápsulas, y se homogenizan nuevamente. La mezcla resultante se comprime en tabletas o se introducen en cápsulas.

20 • La mezcla del ingrediente activo, un agente de relleno, un aglutinante, una sustancia alcalinizante o amortiguadora, un agente desintegrante y, si se requiere, un tensoactivo y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas, se homogeniza empleando mezcladores adecuados, se añaden deslizantes y lubricantes, y se homogeniza nuevamente. La mezcla resultante se comprime en tabletas o se introduce en cápsulas.

25 • La mezcla del ingrediente activo, un agente de relleno, un aglutinante, una sustancia alcalinizante o amortiguadora, un agente desintegrante y si se requiere, un tensoactivo y otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas, se homogeniza empleando mezcladores adecuados, se granula con un disolvente adecuado tal como agua, etanol, metanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, acetona, éter dietílico, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, diclorometano, cloroformo, mezclas de estos disolventes tales como etanol y acetona, metanol y acetona, diclorometano y metanol, y las mezclas de los mismos. La granulación resultante se seca en secadores adecuados tales como secadores de bandejas estándar, secadores de lecho fluidizado, secadores al vacío y de microondas, a una temperatura que no exceda de 60°C. A la granulación seca se le añade deslizantes, agentes desintegrantes, sustancias alcalinizantes o amortiguadoras, deslizantes y lubricantes, y si se requiere, otros ingredientes convencionales para formulaciones farmacéuticas sólidas. La mezcla resultante se homogeniza nuevamente y se comprime en tabletas o se introduce en cápsulas.

Opcionalmente, se recubren las tabletas con una película.

La presente invención se ilustra, pero no se limita a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

40 **Ejemplos 1 - 2 (no de acuerdo con la invención)**

Tabletas con adición de MgO o Na₂PHO₄

Los ingredientes, listados en la tabla siguiente, se homogenizaron en una mezcladora y se granularon con agua y etanol, respectivamente. La granulación resultante se secó en un secador al vacío a una temperatura que no excede de 60°C.

45

ES 2 417 881 T3

Composición	A3	A4
Atorvastatina amorfa, micronizada*	20,00	20,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH112 o PH102)*	72,60	37,10
Lactosa monohidratada (malla 70 - 100)	34,80	20,00
Carboximetilcelulosa entrecruzada (Ac-di-sol)	9,60	9,60
Polisorbato 80	1,30	1,30
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	2,00	2,00
MgO	26,00	-
Na ₂ HPO ₄	-	140,00
Agua desmineralizada para granulación	70,00	-
Etanol refinado para granulación (96%)	-	50,00
<p>*- Atorvastatina está en la forma de sal de Ca en una cantidad equivalente, la diferencia se ajusta con una cantidad de celulosas microcristalina.</p> <p>Todas las cantidades se dan en miligramos (para una tableta). La cantidad de la granulación preparada era suficiente para la preparación de 1000 unidades de tabletas de 250 mg.</p>		

A la granulación seca se le añadió lo siguiente:

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

- 5 Se homogenizó nuevamente la mezcla resultante y se comprimó en tabletas. Los valores de pH proporcionados por una tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M fueron los siguientes:

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

Ejemplos 3 - 6

Cápsulas con atorvastatina cálcica amorfa y cristalina, respectivamente, con la adición de Tris y Na₃PO₄, respectivamente

- 5 Los ingredientes, enlistados en la tabla siguiente, se homogeneizaron en una mezcladora y se granularon con agua y etanol, respectivamente. Se secó la granulación resultante en un secador al vacío a una temperatura que no excede de 60°C.

Composición	AK1	AK2	AA1	AA2
Atorvastatina cristalina*	20,0	20,0	-	-
Atorvastatina amorfa*	-	-	20,0	20,0
Celulosa microcristalina (PH102)*	71,3	71,3	71,3	71,3
Lactosa monohidratada (malla 70 - 100)	34,8	34,8	34,8	34,8
Carboximetilcelulosa entrecruzada (Ac-di-sol)	9,6	9,6	9,6	9,6
Polisorbato 80	2,6	2,6	2,6	2,6
Hidroxipropilcelulosa (Klucel EF)	2,0	2,0	2,0	2,0
Tris	110,0	-	110,0	-
Na ₃ PO ₄	-	80,0	-	80,0
Agua desmineralizada para granulación	80,0	80,0	80,0	80,0
Todas las cantidades requeridas para la preparación de la granulación para las cápsulas se dan en miligramos. La cantidad de la granulación preparada era suficiente para rellenar 1000 cápsulas. AK2 y AA2 no son de acuerdo con la invención.				

A la granulación seca se le añadió lo siguiente:

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

- 10 La mezcla resultante se homogenizó nuevamente y se comprimió en tabletas. Los valores de pH proporcionados por una tableta en 900 ml de solución acuosa de HCl 0,001 M fueron los siguientes:

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

Opcionalmente, la atorvastatina utilizada podría ser micronizada o preparada de acuerdo con algunos otros métodos para aumentar el área superficial específica de las partículas (por ejemplo, por medio de molienda).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica como ingrediente activo y una amina orgánica como sustancia para ajustar el pH, en donde la cantidad de la sustancia para ajustar el pH se ajusta en la formulación de tal manera que una sola administración incrementa el pH de 900 ml de una solución acuosa de HCl 0,001 M que tiene un pH de 3 hasta un pH igual o superior al pK_a+1 de la atorvastatina cálcica.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la amina orgánica es Tris(hidroximetil)metilamina.
- 10 3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la atorvastatina cálcica está presente en la formulación en diferentes formas físicas, y en donde la atorvastatina cálcica puede estar presente en la formulación en una forma cristalina y/o amorfa al mismo tiempo.
4. La formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la atorvastatina cálcica comprende atorvastatina cálcica amorfa que tiene una gran superficie específica de las partículas, y en donde la atorvastatina cálcica preferiblemente comprende atorvastatina cálcica amorfa micronizada.
- 15 5. La formulación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la atorvastatina cálcica comprende atorvastatina cálcica cristalina.
6. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación proporciona un pH de 6.
- 20 7. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sustancia para ajustar el pH está contenida en la formulación farmacéutica en una cantidad de 0,2 a 2,0 mmoles, en particular en una cantidad de 0,4 a 1,2 mmoles.
8. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que está en la forma de un polvo, gránulos, una tableta o una cápsula, y/o que comprende además uno o más componentes seleccionados de entre el grupo de agentes de relleno, aglutinantes, sustancias amortiguadoras, sustancias básicas, tensoactivos y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 9. Un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende atorvastatina cálcica como ingrediente activo y una amina orgánica, como sustancia para ajustar el pH,
- caracterizado por**
- las siguientes etapas:
- 30 (a) mezclar el ingrediente activo, con al menos un componente seleccionado de entre el grupo que consiste de sustancias alcalinizantes y/o amortiguadoras, agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, y tensoactivos;
- (b) homogenizar la mezcla anterior;
- (c) añadir ingredientes adicionales a la mezcla anterior;
- (d) homogenizar nuevamente la mezcla resultante; y
- (e) procesar finalmente la mezcla nuevamente homogenizada en una forma que pueda ser administrada,
- 35 en donde la adición de la sustancia para ajustar el pH se ajusta de tal manera que una sola administración incrementa el pH en 900 ml de una solución acuosa de HCl 0,001 M que tiene un pH de 3 hasta un pH igual o superior al pK_a+1 de la atorvastatina cálcica.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la etapa final de procesamiento (e) es comprimir la mezcla nuevamente homogenizada en tabletas, o
- 40 en donde la etapa final de procesamiento (e) es introducir la mezcla nuevamente homogenizada en cápsulas.

11. El proceso de acuerdo con las reivindicación 9 o 10, que comprende además las etapas de:
- (f) compactar la mezcla después de homogenización; y
 - (g) procesamiento adicional que incluyendo trituración y/o porcionamiento de la mezcla compactada antes de añadir ingredientes adicionales.
- 5 12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende además las etapas de:
- (h) granulación del homogenizado obtenido en la etapa (b) con líquido de granulación; y
 - (i) secar el granulado obtenido antes de añadir ingredientes adicionales.
- 10 13. El proceso de acuerdo con las reivindicación 11 o 12, en donde los ingredientes adicionales se seleccionan de entre el grupo que consiste de agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, agentes alcalinizantes, y deslizantes.
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la adición de la sustancia para ajustar el pH se ajusta de modo que una sola administración de la formulación incrementa el pH del ambiente ácido hasta un pH de 5,5 o más.
- 15 15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 para la preparación de una formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la amina orgánica es tris(hidroximetil)metilamina.
- 20 17. Una formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una formulación sólida preparada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16 para uso en el tratamiento de hipercolesterolemia e hiperlipidemia.