

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 460**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22	(2006.01) A61K 47/38	(2006.01)
A61K 31/366	(2006.01) A61P 3/06	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	
A61K 31/405	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	
A61K 31/47	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	
A61K 47/36	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/EP2012/074600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083674**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12806375 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2787987**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica de estatina**

30 Prioridad:

08.12.2011 EP 11192673

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

14.11.2016

73 Titular/es:

**HEXAL AG (100.0%)
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, DE**

72 Inventor/es:

**TAEUBRICH, THERESA y
ROTHER, PATRICK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 589 460 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

Nueva composición farmacéutica de estatina

La invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que comprende al menos una sustancia farmacéuticamente efectiva de la clase biofarmacéutica II, principalmente al menos una estatina. En la composición de la invención puede prescindirse de sustancias con efecto antioxidante sin desventajas sobre la estabilidad del, al menos un ingrediente activo.

Sustancias con efecto farmacéutico de la clase biofarmacéutica II (BCS clase II) y, en este caso principalmente estatinas, son consideradas inestables en aspectos farmacéuticos y particularmente son propensas a degradación por oxidación. Con el fin de evitar esto, se conocen diferentes métodos y procedimientos. Estos incluyen la elección adecuada de la forma de administración, la formulación con adyuvantes adecuados así como la elección de un empaque adecuado.

Con el fin de reducir la tasa de degradación por oxidación de sustancias de clase biofarmacéutica II, en particular las estatinas, estas se formulan conjuntamente con sustancias de efecto antioxidante (antioxidantes). El ingrediente activo se estabiliza de manera suficiente por parte de los antioxidantes, así como también por otros adyuvantes, en la composición farmacéutica, habitualmente una forma oral.

En este caso es desventajoso que para estabilizar el ingrediente activo en ciertas circunstancias se toman medidas redundantes. A manera de ejemplo, las formas de administración conocidas del estado de la técnica tienen una cantidad de sustancia adyuvante que, debido a su magnitud, puede tener un efecto desventajoso en el peso y el volumen de la forma de administración así como en los costes de producción. Mientras mayor sea el contenido de adyuvantes, menor es la concentración del ingrediente activo en la formulación. Las bajas concentraciones de ingrediente activo tienen en este caso el efecto de que el contenido de impurezas, por ejemplo productos de degradación del ingrediente activo, se eleve desventajosamente en proporción con el ingrediente activo. Por lo tanto, en términos generales se aspira a una alta concentración de ingrediente activo, es decir a un contenido bajo de sustancias adyuvantes en la formulación.

En cambio, en el caso de las sustancias de la clase biofarmacéutica II, principalmente de las estatinas, como un importante aspecto se añade que se incrementa la solubilidad o la velocidad de disolución de estas sustancias en el sistema fisiológico cuanto mayor sea el contenido de sustancias adyuvantes que se usan en la forma de administración.

En relación con la presente invención, como estatinas se entienden sustancias con efecto farmacéutico que pertenecen a las clases de sustancias farmacológicas de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutarilo-coenzima-A-reductasa (HMGCoA-reductasa). Las estatinas se usan principalmente como hipocolesterolemiantes en desórdenes del metabolismo de la grasa y tienen la más alta potencia respecto de todos los medicamentos que influyen en el metabolismo de lípidos.

Hasta ahora los medicamentos de estatinas han estado disponibles en forma de tabletas que tienen un recubrimiento (las llamadas tabletas recubiertas con película). Para estabilizar las estatinas, éstas se formulan conjuntamente con sustancias que tienen efecto antioxidante, las cuales pueden clasificarse principalmente como terminadores de cadena, agentes de reducción, trampas de radicales libres o formadores de complejos. De esta manera, las formulaciones conocidas del estado de la técnica contienen la mayoría de las veces ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido salicílico), fenoles y éteres de fenol (por ejemplo, butilhidroxianisol) para proteger el ingrediente activo frente a la degradación por oxidación.

Los documentos WO 03/092729, DE 102 22 326, WO 2006/054307, EP 2 347 758 y WO 2011/001450 se refieren a preparados que contienen estatinas y sustancias de carga y adyuvantes y contemplan respectivamente la adición de sustancias con efecto antioxidante como necesarias a fin de lograr una estabilidad suficiente del ingrediente activo.

Las estatinas que pueden usarse en las composiciones descritas en relación con la presente invención se definen por medio de su clase biofarmacéutica. El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) clasifica la sustancias farmacéuticamente activas con respecto a su biodisponibilidad esperada. Las estatinas utilizadas en las composiciones de la invención se clasifican en la clase biofarmacéutica II y tienen una baja solubilidad en el sistema fisiológico a la vez que una alta capacidad de permeación. La resorción se controla por medio de la solubilidad y/o la velocidad de disolución de los medicamentos.

El objeto de la presente invención es superar las desventajas de las composiciones farmacéuticas conocidas y proporcionar una composición farmacéutica en la cual el ingrediente activo o los ingredientes activos de la clase II del BCS y principalmente una o más estatinas se encuentran presentes con una estabilidad y biodisponibilidad/solubilidad comparables, es decir farmacéuticamente aceptables. Simultáneamente, la forma de administración farmacéutica, preferiblemente sólida, ha de tener un peso o volumen bajos. Principalmente, es objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente activo de la

clase II del BCS y a este respecto principalmente una o varias estatinas, en la cual el tipo y la cantidad de las sustancias adyuvantes así como la proporción de cantidades ingrediente activo-adyuvante frente a las formulaciones conocidas se seleccionan de tal manera que sea óptima la proporción de la estabilidad del ingrediente activo y la biodisponibilidad/solubilidad del ingrediente activo. Además, es objeto de la invención proporcionar un procedimiento simplificado y económico para producir una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo o varios ingredientes activos de la clase II del BCS y en este caso principalmente una o varias estatinas.

Los objetos previamente mencionados se logran proporcionando una composición farmacéutica que comprende o se compone de:

(i) 10 a 30 % en peso, de al menos una cantidad farmacéuticamente efectiva de una sustancia farmacéuticamente efectiva de la clase biofarmacéutica II (clase II del BCS),

(ii) 30 a 70 % en peso de hidrato de lactosa,

(iii) 2 a 15 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 5 a 25 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble,

(v) 0,2 a 4 % en peso de al menos una sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo de ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico.

De acuerdo con la invención está previsto que la sustancia farmacéuticamente activa de la clase biofarmacéutica II se seleccione del grupo compuesto por estatinas, ante todo estatinas hidrofóbicas, degradables mediante oxidación y, en este caso, preferiblemente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina o combinaciones de las mismas. En relación con la presente invención particularmente se prefiere simvastatina.

La invención se caracteriza además porque la composición no contiene sustancias con efecto oxidante tales como terminadores de cadena, agentes de reducción, trampas de radicales libres y formadores de complejos, como por ejemplo butilhidroxianisol, ácido cítrico y ácido salicílico, sin restringir a esto la invención.

La estabilidad y la biodisponibilidad del ingrediente activo, comparables con los medicamentos conocidos del estado de la técnica, en la composición de la invención son sorprendentes puesto que la composición de la invención puede estar libre de antioxidantes. A partir de las formulaciones conocidas hasta ahora con al menos un ingrediente activo de la clase II del BCS, particularmente con al menos una estatina, se suponía que las sustancias con efecto antioxidante, tales como butilhidroxianisol, ácido cítrico y ácido salicílico eran imprescindibles para la estabilización farmacéuticamente suficiente del ingrediente activo.

Se ha encontrado que otra ventaja de la composición según la invención es que evitando contenidos altos y/o innecesariamente altos de sustancias farmacéuticas adyuvantes, se minimiza el peso total de la composición farmacéutica, preferiblemente sólida y por consiguiente puede incrementarse el contenido porcentual posible del ingrediente activo en la composición farmacéutica frente a las formulaciones conocidas. Debido al peso reducido también puede lograrse una reducción del tamaño o del volumen de la forma de administración a la vez que al mismo tiempo de cantidad superior en la forma de administración. Esto incrementa a su vez el cumplimiento por parte del paciente.

Los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica, es decir de (i) la sustancia farmacéuticamente activa de la clase biofarmacéutica II (clase II del BCS), del (ii) hidrato de lactosa, de (iii) la celulosa microcristalina, del (iv) almidón parcialmente hidrosoluble y de (v) la sal, al menos una, del metal alcalino o/y alcalinotérreo del ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico se encuentran preferiblemente, de manera conjunta, en 90 a 100 % en peso, más preferiblemente en 95 a 100 % en peso, particularmente preferible en 99 a 100 % en peso y principalmente en 99,8 a 100 % en peso.

La composición (vi) comprende opcionalmente al menos otro aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v).

Además, la invención comprende un procedimiento para producir la composición farmacéutica.

De manera inesperada se ha establecido que un ingrediente activo de la clase II del BCS, principalmente una estatina, puede formularse de una manera simple y, por lo tanto, económica en la composición de la invención. La estabilidad del ingrediente activo en la composición farmacéutica de la invención corresponde a la estabilidad que se logra con las formulaciones de estatina conocidas del estado de la técnica. Además, un ingrediente activo formulado en la composición de la invención después de aplicación muestra una velocidad de disolución, que garantiza una

biodisponibilidad del sistema fisiológico la cual es equivalente a, o incluso supera, la de las formulaciones conocidas de estatina.

- Ha demostrado ser ventajoso cuando la fracción de la sustancia, al menos una, con efecto farmacéutico, tal como se ha definido previamente, se encuentra en la composición farmacéutica en 11 a 25 % en peso, preferiblemente entre 11 y 20 % en peso, más preferiblemente entre 13 y 20 % en peso y particularmente preferible entre 15 y 17 % en peso. En los intervalos mencionados, la proporción de estabilidad y biodisponibilidad del ingrediente activo ha sido optimizada en la formulación de la invención, es decir que tanto la velocidad de degradación como también la solubilidad del ingrediente activo, particularmente una estatina como la simvastatina, se encuentran en el intervalo farmacéuticamente aceptable y dentro de los requisitos aplicables para la autorización como medicamento.
- 10 Las propiedades ventajosas, inesperadas, previamente mencionadas de la composición farmacéutica de la invención pueden atribuirse a una combinación específica de aditivos, conocidos como tales, para formulaciones sólidas. Junto con los componentes (ii) a (v) previamente definidos, en la composición según la invención, en los límites indicados para sus respectivas fracciones en la formulación, pueden estar contenidos otros aditivos o
- 15 adyuvantes (vi) conocidos por el experto en la materia. Los aditivos o adyuvantes (vi) conocidos por el experto en la materia pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo compuesto de materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes.

En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención se compone de los componentes (i) a (v) tal como se han definido en la presente, es decir que la composición contiene otros componentes además de estos componentes.

- 20 Una modalidad ventajosa de la composición farmacéutica prevé que esta se presente en forma de una tableta comprimida. Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, una tableta que puede obtenerse comprimiendo la composición de la invención. La tableta puede tener un recubrimiento con película. Sin embargo, un recubrimiento de tableta no es imprescindible en la tableta de la invención. Por lo tanto, como una modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica se comprime en una tableta que no está recubierta con película por aspectos
- 25 relacionados con costes.

Como una alternativa a comprimir tabletas, existe la posibilidad de que la composición se presente envasada como una cápsula de gelatina dura o como polvo o como granulado. La composición de la invención puede seguir procesándose en otras formas de administración conocidas por el experto en la materia.

- 30 Para preparar la composición farmacéutica de la invención, el hidrato de lactosa preferiblemente se selecciona de al menos un hidrato de lactosa con una proporción molar de lactosa agua entre 0,25 : 1 y 4:1. La proporción de lactosa a agua se encuentra de manera particularmente preferible entre 0,5 : 1 y 2 : 1; principalmente, la proporción de lactosa a agua es esencialmente de 1 : 1. Es decir que como componente (ii) de la composición según la invención se prefiere particularmente monohidrato de lactosa. En la composición de la invención resulta ser particularmente ventajoso utilizar Granulac®230 como componente de hidrato de lactosa.
- 35 El contenido de hidrato de lactosa en la composición farmacéutica es preferiblemente de 45 a 70 % en peso, en cuyo caso se prefieren contenidos de 50 a 65 % en peso, principalmente de 55 a 62,5 % en peso. En una modalidad considerada como particularmente preferida, el contenido de hidrato de lactosa es de 57,5 a 60 % en peso.

- Para producir la composición farmacéutica de la invención preferiblemente se utiliza MCC 90µ en calidad de componente de celulosa microcristalina, aunque también son adecuados otros productos de celulosa microcristalina, aprobados farmacéuticamente, conocidos por el experto en la materia.
- 40

El contenido de la celulosa microcristalina en la composición farmacéutica es preferiblemente de 5 a 15 % en peso, principalmente de 5 a 13 % en peso. En una modalidad considerada particularmente preferida, el contenido de celulosa microcristalina es de 6 a 10 % en peso, en cuyo caso aquí se considera particularmente ventajoso un intervalo de 7 a 8 % en peso.

- 45 Es esencial para la invención que el almidón utilizado para producir la composición de la invención, por ejemplo almidón de maíz, sea un almidón parcialmente hidrosoluble. El experto en la materia conoce métodos para generar un producto de almidón parcialmente hidrosoluble de uso farmacéutico y dichos métodos pueden comprender modificaciones químicas y/o físicas de almidón. Ejemplos de modificaciones químicas para generar la hidrosolubilidad parcial de almidón son las mezclas del almidón con aditivos químicos y/o tensioactivos. En la
- 50 presente invención se prefieren productos de almidón que se hayan modificado físicamente con el fin de lograr la hidrosolubilidad parcial. Un ejemplo de modificaciones físicas para generar la hidrosolubilidad parcial de almidón es la pre-gelatinización del almidón. Un producto de almidón parcialmente hidrosoluble, particularmente adecuado para producir la composición de la invención es almidón (de maíz) parcialmente pre-gelatinizado, tal como el producto de almidón de maíz parcialmente pre-gelatinizado Starch1500® de la compañía Colorcon®.

El contenido del almidón parcialmente hidrosoluble en la composición farmacéutica es preferiblemente de 7 a 18 % en peso, principalmente de 8 a 16 % en peso o de 10 a 15 % en peso. En una modalidad considerada particularmente preferida, el contenido de almidón es de 14 a 15 % en peso.

- 5 En la composición de la invención las sales de metal alcalino o/y de metal alcalinotérreo del ácido esteárico o/y del ácido estearilfumárico se selecciona preferiblemente de estearato de magnesio o/y estearilfumarato de sodio.

El contenido de la sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo del ácido esteárico o/y del ácido estearilfumárico en la composición farmacéutica es preferiblemente de 0,25 a 3 % en peso, principalmente 0,75 a 2,75 % en peso. En una modalidad considerada particularmente preferida, el contenido de la sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo del ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico es de 1,0 a 2,5 % en peso.

- 10 La composición farmacéutica de la invención se caracteriza por un contenido bajo de agua. De esta manera, el contenido de agua en la composición farmacéutica es a lo sumo de 5 % en peso, preferiblemente de máximo 4 % en peso, más preferiblemente de máximo 3 % en peso o de máximo 2 % en peso. El bajo contenido de agua se logra excluyendo agua durante la producción de la composición según la invención. El tipo preferido de producción de la composición según la invención es compactación en seco o briquetado en seco de una mezcla que contiene los componentes (i) a (v) y opcionalmente (vi).
- 15

Como una modalidad preferida con respecto a la proporción de estabilidad y biodisponibilidad de ingrediente activo, ha probado ser ventajosa una composición farmacéutica que comprende o que se compone de

- (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- 20 (ii) 45 a 70 % en peso de hidrato de lactosa, principalmente de monohidrato de lactosa,
- (iii) 5 a 13 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 7 a 18 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente almidón parcialmente pre-gelatinizado como Starch1500® de Colorcon®,
- 25 (v) 0,25 a 3 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferible de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente de 99,8 a 100 % en peso, y en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), en cuyo caso los componentes (ii) a (vi) son tal como se han definido previamente.
- 30

Una modalidad particularmente preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende o se compone de

- (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- 35 (ii) 50 a 65 % en peso de hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,
- (iii) 7 a 16 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 8 a 15 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente almidón parcialmente pre-gelatinizado, tal como Starch1500® de Colorcon®,
- 40 (v) 0,75 a 2,75 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferiblemente de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente de 99,8 a 100 % en peso, y en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v) y los componentes (ii) a (vi) son tal como se han definido previamente.
- 45

Otra modalidad particularmente preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende o se compone de

- (i) 15 a 17 % en peso de al menos una estatina, principalmente simvastatina,

(ii) 57,5 a 60 % en peso de hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,

(iii) 7 a 8 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 14 a 16 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente almidón parcialmente pre-gelatinizado tal como Starch1500® de Colorcon®,

- 5 (v) 1,0 a 2,5 % en peso estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferiblemente de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente de 99,8 a 100 % en peso, y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v) y los componentes (ii) a (vi) son tal como se han definido previamente.
- 10

- 15 La composición de la invención previamente descrita se presenta como una forma sólida de administración y es adecuada principalmente para tratamiento posterior para producir tabletas; pero también puede presentarse como granulado o polvo. La composición de la invención preferiblemente se comprime como tableta. La tableta que puede obtenerse comprimiendo la composición de la invención puede estar provista de un recubrimiento con película. Sin embargo, es posible prescindir de un recubrimiento superficial de este tipo tal como se conoce en la actualidad a partir de todas las formulaciones aprobadas para tabletas de estatina, sin efecto alguno en la estabilidad (a largo plazo) del ingrediente activo a favor de una producción más económica. Por lo tanto, la formulación de tableta según la invención, de manera favorable, está libre de un recubrimiento con película.

- 20 Las propiedades positivas de la composición según la invención pueden mejorarse aún más si la densidad de la composición farmacéutica se encuentra en un intervalo de 0,3 g/ml a 1 g/ml, preferiblemente de 0,5 g/ml a 0,75 g/ml y particularmente preferible entre 0,55 g/ml y 0,65 g/ml, o/y la composición tiene una distribución de tamaño de grano con los valores:

Tamaño de grano > 500 µm: <10%,

- 25 Tamaño de grano de 500 µm a 250 µm: <45%,

Tamaño de grano de 250 µm a 100 µm: >35%,

Tamaño de grano <100 µm: <10%

en cuyo caso la suma de los contenidos porcentuales de todos los tamaños de grano es de 100 %.

- 30 Si la composición de la invención se comprime para formar una tableta, la densidad de la composición o/y la distribución de tamaño de grano pueden ser diferentes de los valores indicados arriba.

En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención se compone de los componentes (i) a (v) tal como se han definido en la presente, es decir que aparte de estos componentes la composición no contiene otros componentes y los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 100 % en peso.

- 35 En otra modalidad asimismo comprendida por la invención, la composición farmacéutica de la invención se compone de los siguientes componentes:

(i) 10 a 30 % en peso, de al menos una sustancia con efecto farmacéutico de la clase biofarmacéutica II (clase II del BCS), principalmente una estatina,

(ii) 30 a 70 % en peso de hidrato de lactosa,

- 40 (iii) 2 a 15 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 5 a 25 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble,

(v) 0,2 a 4 % en peso de al menos una sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo de ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico,

- 45 en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 100% en peso.

En otra modalidad preferida, la composición farmacéutica de la invención se compone de los siguientes componentes:

- (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- 5 (ii) 45 a 70 % en peso de hidrato de lactosa, principalmente de monohidrato de lactosa,
- (iii) 5 a 13 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 7 a 18 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente de almidón parcialmente pre-gelatinizado tal como Starch1500® de Colorcon®,
- 10 (v) 0,25 a 3 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y estearato de magnesio o/y estearilfumarato de magnesio, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 100 % en peso.

En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención se compone de los siguientes componentes:

- 15 (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- (ii) 50 a 65 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente de monohidrato de lactosa,
- (iii) 6 a 10 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 8 a 15 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente un almidón parcialmente pre-gelatinizado tal como Starch1500® de Colorcon®,
- 20 (v) 0,75 a 2,75 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 100 % en peso.

Una modalidad particularmente preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende

- (i) 15 a 17 % en peso de al menos una estatina, principalmente simvastatina,
- 25 (ii) 57,5 a 60 % en peso de hidrato de lactosa, principalmente de monohidrato de lactosa,
- (iii) 7 a 8 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 14 a 16 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente un almidón parcialmente pre-gelatinizado como Starch1500® de Colorcon®,
- 30 (v) 1,5 a 2,5 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 100 % en peso.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para producir una composición farmacéutica tal como se ha definido previamente, en cuyo caso el procedimiento comprende los siguientes pasos:

a.) Mezclar

- 35 (i) 10 a 30 % en peso, de al menos una sustancia farmacéuticamente activa de la clase biofarmacéutica II (clase II del BCS), principalmente una estatina,
- (ii) 30 a 70 % en peso de un hidrato de lactosa,
- (iii) 2 a 15 % en peso de celulosa microcristalina, y
- (iv) 5 a 25 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble,
- 40 y opcionalmente (vi) al menos otro aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de fluido, desintegrantes y lubricantes,

b.) Compactar la mezcla que puede obtenerse del paso a.) a una presión de 10 a 40 bar para formar cuerpos compactados,

c.) Triturar los cuerpos compactados que pueden obtenerse del paso b) para formar un polvo o un granulado o una mezcla de los mismos hasta el tamaño deseado de grano o de distribución de granos,

- 5 d.) Adicionar y mezclar el componente (v) 0,2 a 4 % en peso de al menos una sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo de ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico, para formar el polvo o el granulado que pueden obtenerse del paso c) o una mezcla de los mismos, y opcionalmente e.) comprimir la mezcla que puede obtenerse del paso d) para formar tabletas, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición que puede obtenerse del paso d) o en la tableta que puede obtenerse del paso e) son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferible de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente de 99,8 a 100 % en peso, y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v).

15 El procedimiento se realiza en el paso b) preferiblemente a una presión de 12,5 a 27,5 bar, particularmente preferible a 15 hasta 25 bar, principalmente a 18 hasta 22, en cuyo caso el paso b) es preferiblemente una compactación en seco o briquetado en seco, es decir que la compactación se efectúa excluyendo agua o solventes que contienen agua.

Además, está previsto que los pasos a) a d) se efectúen a 15 a 30 °C, preferiblemente a 18 a 25 °C, principalmente a temperatura ambiente.

El paso de granulación c) del procedimiento de la invención se realiza preferiblemente sin solventes y principalmente sin agua o solventes que contienen agua, es decir en una forma de una granulación en seco.

- 20 Los componentes (i) a (iv), y opcionalmente (vi), empleados en el paso procedimental a) son tal como se han definido previamente para la composición de acuerdo con la invención.

Los componentes utilizados en el procedimiento de la invención tienen preferiblemente los siguientes contenidos porcentuales en peso:

- 25 (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,

(ii) 45 a 70 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente de monohidrato de lactosa,

(iii) 5 a 13 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 7 a 18 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente almidón parcialmente pre-gelatinizado, tal como Starch1500® de Colorcon®,

- 30 (v) 0,25 a 3 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente

- 35 (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de fluido, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferiblemente de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente 99,8 a 100 % en peso, y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), y los componentes (ii) a (vi) son tal como se han definido previamente.

De manera particularmente preferida, los contenidos porcentuales en peso de los componentes utilizados en el procedimiento de la invención se distribuyen tal como sigue:

- 40 (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,

(ii) 50 a 65 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,

(iii) 6 a 10 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 8 a 15 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente almidón parcialmente pre-gelatinizado como Starch1500® de Colorcon®,

- 45 (v) 0,75 a 2,75 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente

(vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferible de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente de 99,8 a 100 % en peso, y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), y los componentes (ii) a (vi) son tal como se han definido previamente.

De manera particularmente preferida, los contenidos porcentuales en peso de los componentes utilizados en el procedimiento de la invención se distribuyen tal como sigue:

(i) 15 a 17 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,

(ii) 57,5 a 60 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente de monohidrato de lactosa,

(iii) 7 a 8 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 14 a 16 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, preferiblemente almidón parcialmente pre-gelatinizado como Starch1500® de Colorcon®,

(v) 1,0 a 2,5 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, preferiblemente de 95 a 100 % en peso, particularmente preferible de 99 a 100 % en peso y principalmente de 99,8 a 100 % en peso, y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), y los componentes (ii) a (vi) son tal como se han definido previamente.

Con el fin de obtener la densidad aparente y la distribución de tamaños de grano tal como se han descrito previamente es ventajoso adicionar los componentes (i) a (iv) y opcionalmente (vi) antes del paso a) a través de un tamiz con un diámetro de 0,5 mm a 2 mm. Un diámetro de tamiz de 1 mm ha demostrado ser particularmente adecuado. De modo adicional o alternativo, el polvo o los gránulos, o la mezcla de los mismos, que pueden obtenerse del paso c) pueden homogeneizarse antes del paso d) mediante un método conocido por el experto en la materia.

Los pasos a) a d) y opcionalmente e) del procedimiento de la invención se realizan sin adición de solventes. Principalmente se prescinde de la donde agua o de solventes que contienen agua en todo el procedimiento.

Los pasos procedimentales a) a d) de la invención se diseñan ventajosamente de tal manera que la composición que puede obtenerse del paso d) tiene preferiblemente la siguiente distribución de tamaño de grano:

Tamaño de grano > 500 µm: <10%,

Tamaño de grano 500 µm a 250 µm: <45%,

Tamaño de grano 250 µm a 100 µm: >35%,

Tamaño de grano <100 µm: <10%,

en cuyo caso la suma de los contenidos porcentuales de todos los tamaños de grano es de 100 %.

Además, los pasos procedimentales a) a d) se diseñan ventajosamente de tal manera que la composición que puede obtenerse del paso d) tiene preferiblemente una densidad aparente en un intervalo de 0,3 g/ml a 1 g/ml, preferiblemente de 0,5 g/ml a 0,75 g/ml y particularmente preferible entre 0,55 g/ml y 0,65 g/ml.

La composición que puede obtenerse al final del paso d) del procedimiento de la invención es particularmente adecuada para un tratamiento posterior para formar tabletas. De esta manera, el procedimiento de la invención comprende preferiblemente de manera adicional el paso e) comprimir la composición que puede obtenerse del paso d) para formar tabletas, en cuyo caso el paso e) se realiza sin adición de solventes tales como, por ejemplo, agua.

Pudo mostrarse que las tabletas producidas de esta manera tienen perfiles de disolución y estabilidades de ingrediente activo que son comparables con los de los productos de tableta de estatina conocidos en el estado de la técnica y disponibles en el mercado.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica y una tableta que puede obtenerse mediante un procedimiento tal como el previamente descrito. La tableta preferiblemente no tiene recubrimiento superficial.

Otro objeto de la invención es la utilización de una composición farmacéutica o de una tableta tal como se ha definido en la presente en medicina, principalmente como inhibidor de HMG-CoA-reductasa, preferiblemente para el tratamiento de desórdenes en el metabolismo de la grasa.

Ejemplos de realización

- 5 A continuación la invención se representa por medio de ejemplos. Los ejemplos de realización mostrados sirven sólo para ilustrar la invención pero la invención no se limita a las modalidades mostradas en los ejemplos de realización.

Ejemplo 1: Producción de la composición farmacéutica para una administración oral de acuerdo con la presente invención

Tabla 1

Componentes de la composición farmacéutica	Cantidad en mg	% en peso de la composición
Simvastatina	40,00	16,00
Granulac230® (Monohidrato de lactosa)	149,50	59,80
MCC90 µ (Celulosa microcristalina)	18,00	7,20
Starch1500® (Almidón parcialmente hidrosoluble)	37,50	15,00
Estearato de magnesio	5,00	2,00
Peso total de la composición	250,00	100,00

- 10 Todos los componentes listados en la tabla 1, excepto estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio, se hicieron pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla 1,0 mm y luego se mezclaron entre sí. La mezcla obtenida se puso en un compactador de rodillos y con una presión de 15 a 25 bar y una dosificación continua se comprimió para formar hojuelas. Luego, estas hojuelas se trituran moliendo varias veces hasta el tamaño deseado de grano. Después se homogeneizó la composición y se adicionó a la mezcla el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio. La composición obtenida de esto pudo comprimirse para formar tabletas.

Todo el procedimiento se efectuó a temperatura ambiente en condiciones de BPM.

Ejemplo 2: Producción de la composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la presente invención

Tabla 2

Componentes de la composición farmacéutica	Cantidad en mg	% en peso de la composición
Simvastatina	40,00	20,00
Granulac230® (Monohidrato de lactosa)	109,0	54,50
MCC 90µ (Celulosa microcristalina)	0	5,00
Starch1500® (Almidón parcialmente hidrosoluble)	10,00	18,00
Estearilfumarato de sodio	36,00	2,50
	5,00	
Peso total de la composición	200,0 0	100,00

- 25 Todos los ingredientes listados en la tabla 1, aparte del estearato de magnesio y del estearilfumarato de sodio se hicieron pasar por un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm y a continuación se mezclaron entre sí. La mezcla obtenida se puso en un compactador de rodillos y se comprimió a 15 hasta 25 bar de presión y una dosificación continua para formar hojuelas. Las hojuelas se trituran moliendo varias veces hasta obtener el tamaño deseado de grano. Después se homogeneizó la composición y se adicionó en mezcla el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio. La composición obtenida de esto pudo comprimirse para formar tabletas.

Todo el procedimiento se efectuó a temperatura ambiente en condiciones de BPM.

Ejemplo 3: Producción de la composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la presente invención

Tabla 3

Componentes de la composición farmacéutica	Cantidad en mg	% en peso de la composición
Simvastatina	40,00	11,11
Granulac230® (Monohidrato de lactosa)	233,60	64,89
MCC90µ (Celulosa microcristalina)	36,00	10,00
Starch1500® (Almidón parcialmente hidrosoluble)	46,80	13,00
Estearilfumarato de sodio	3,60	1,00
Peso total de la composición	360,00	100,00

Todos los componentes listados en la tabla 3, excepto estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio se hacen pasar a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm y a continuación se mezclan entre sí. La mezcla obtenida se puso en un compactador de rodillos y con 15 a 25 bar de presión y una dosificación continua se comprimió para obtener hojuelas. Las hojuelas se trituraron moliendo varias veces hasta el tamaño deseado de grano. A continuación se homogeneizó la composición y se adicionaron a la mezcla el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio. La composición obtenida de esto pudo comprimirse para formar tabletas.

Todo el procedimiento se efectuó a temperatura ambiente en condiciones de BPM.

- 10 **Ejemplo 4:** Producción de la composición farmacéutica para administración oral de acuerdo con la presente invención

Tabla 4

Componentes de la composición farmacéutica	Cantidad en mg	% en peso de la composición
Simvastatina	40,00	13,99
Granulac230® (Monohidrato de lactosa)	171,64	60,01
MCC90µ (Celulosa microcristalina)	37,18	13,00
Starch1500® (almidón parcialmente hidrosoluble)	31,46	11,00
Estearilfumarato de sodio	5,72	2,00
Peso total de la composición	286,00	100,00

Todos los componentes listados en la tabla 4, excepto el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio se hicieron pasar a través de un tamiz con 1,0 mm de tamaño de malla y a continuación se mezclaron entre sí. La mezcla obtenida se puso en un compactador de rodillos y con 15 a 25 bar de presión y una dosificación continua se comprimió para formar hojuelas. Las hojuelas se trituraron moliendo varias veces hasta el tamaño deseado de grano. A continuación se homogeneizó la composición y se adicionaron a la mezcla el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio. La composición obtenida de esto pudo comprimirse para formar tabletas.

- 20 Todo el procedimiento se efectuó a temperatura ambiente en condiciones de BPM.

La invención comprende los objetos listados a continuación

Una composición farmacéutica que comprende o está compuesta de

- 25 (i) 10 a 30 % en peso, de al menos una cantidad farmacéuticamente efectiva de una sustancia con efecto farmacéutico seleccionada del grupo compuesto por estatinas, principalmente estatinas hidrofóbicas, degradables por oxidación, preferiblemente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina o combinaciones de las mismas,

(ii) 30 a 70 % en peso de un hidrato de lactosa,

(iii) 2 a 15 % en peso de celulosa microcristalina,

(iv) 5 a 25 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, y

- 30 (v) 0,2 a 4 % en peso de al menos una sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo de ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico,

en cuyo caso la composición farmacéutica no contiene sustancias con efecto antioxidante tales como terminadores de cadena, trampas de radicales libres y formadores de complejos.

- 35 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica es conjuntamente de 100 % en peso.

Principalmente la composición farmacéutica comprende además:

(vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v).

5 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual las sustancias con efecto farmacéutico es simvastatina.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido de la al menos una sustancia con efecto farmacéutico en la composición farmacéutica es de 11 a 20 % en peso, principalmente 13 a 20% en peso, preferible de 15 a 17% en peso.

10 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el hidrato de lactosa tiene una proporción molar de lactosa agua entre 0,25 : 1 y 4 : 1, principalmente entre 0,5 : 1 y 2 : 1, preferiblemente de 1 : 1.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el hidrato de lactosa es monohidrato de lactosa.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el hidrato de lactosa es Granulac®230.

15 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido del hidrato de lactosa en la composición farmacéutica se encuentra entre 45 y 70 % en peso, principalmente entre 50 y 65 % en peso, preferiblemente entre 55 y 62,5 % en peso o 57,5 a 60 % en peso.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la celulosa microcristalina es MCC 90µ.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido de la celulosa microcristalina en la composición farmacéutica se encuentra entre 5 y 15 % en peso, principalmente entre 5 y 13% en peso, preferiblemente entre 6 y 10 % en peso o entre 7 y 8 % en peso.

20 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el almidón parcialmente hidroinsoluble es un almidón parcialmente pre-gelatinizado, principalmente un almidón de maíz parcialmente pre-gelatinizado, preferiblemente Starch1500® de Colorcon®.

25 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido del almidón en la composición farmacéutica se encuentra entre 7 y 18 % en peso, principalmente entre 8 y 16 % en peso, preferiblemente entre 10 y 15 % en peso o entre 14 y 15 % en peso.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo de ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico es estearato de magnesio o/y estearilfumarato de sodio.

30 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido de la sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido esteárico o ácido estearilfumárico en la composición farmacéutica se encuentra entre 0,25 y 3% en peso, principalmente entre 0,75 y 2,75 % en peso, preferiblemente entre 1,0 y 2,5 % en peso.

La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual el contenido de agua en la composición farmacéutica es a lo sumo de 5 % en peso, principalmente a lo sumo de 4 % en peso, preferiblemente a lo sumo de 3% en peso, principalmente preferible a lo sumo de 2 % en peso.

35 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica comprende o se compone de:

(i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,

(ii) 45 a 70 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa, (iii) 2 a 15 % en peso de celulosa microcristalina,

40 (iv) 7 a 18 % en peso de al menos un almidón parcialmente hidroinsoluble, de manera principal almidón parcialmente pre-gelatinizado, y

(v) 0,25 a 3 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso.

45 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica comprende además:

- (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), principalmente en cuyo caso el contenido del, al menos uno, aditivo en la composición farmacéutica se encuentra entre 0 y 10 % en peso.
- 5 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica comprende o se compone de
- (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- (ii) 50 a 65 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,
- 10 (iii) 6 a 10 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 8 a 15 % en peso de un almidón parcialmente hidrofóbico, de manera principal almidón parcialmente pre-gelatinizado, y
- (v) 0,75 a 2,75 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, en la cual los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso.
- 15 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica además comprende o se compone de:
- (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), principalmente en cuyo caso el contenido del, al menos uno, aditivo en la composición farmacéutica se encuentra entre 0 y 10 % en peso.
- 20 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica comprende o se compone de:
- (i) 15 a 17 % en peso de al menos una estatina, principalmente cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- 25 (ii) 57,5 a 60 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,
- (iii) 7 a 8 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 14 a 16 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, principalmente almidón parcialmente pre-gelatinizado, y
- 30 (v) 1,0 a 2,5 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, en la cual los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso.
- La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica además comprende:
- (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes, en cuyo caso el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v), principalmente en cuyo caso el contenido del, al menos uno, aditivo en la composición farmacéutica se encuentra entre 0 y 10 % en peso.
- 35 La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición se encuentra comprimida en forma de tableta.
- 40 La composición farmacéutica previamente mencionada, en cuyo caso la tableta no tiene recubrimiento superficial.
- La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la densidad de la composición farmacéutica es de 0,3 g/ml a 1 g/ml principalmente 0,5 g/ml a 0,75 g/ml preferiblemente de 0,55 g/ml a 0,65 g/ml.
- La composición farmacéutica previamente mencionada, en la cual la composición farmacéutica se forma como una composición farmacéutica sólida y tiene una distribución de tamaño de grano con los valores
- 45 Tamaño de grano > 500 µm: <10%,

Tamaño de grano 500 µm a 250 µm: <45%,

Tamaño de grano 250 µm a 100 µm: >35%,

Tamaño de grano <100 µm: <10%,

en la cual la suma de los contenidos porcentuales de todos los tamaños de grano es de 100 %.

- 5 Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica tal como se ha descrito antes, el cual comprende los pasos de:

a.) Mezclar los componentes (i) a (iv), y opcionalmente (vi), tal como se han definido en la presente,

b.) compactar la mezcla a una presión de 10 a 40 bar para formar cuerpos compactados,

c.) triturar los cuerpos compactados para formar un polvo, un granulado y/o una mezcla de polvo o granulado,

- 10 d.) adicionar y mezclar el componente (v) para formar el polvo, el granulado y/o la mezcla de polvo-granulado.

El procedimiento previamente descrito en cuyo caso el procedimiento comprende adicionalmente el paso de:

e.) Comprimir la mezcla obtenida en el paso d) para formar tabletas.

- 15 El procedimiento descrito previamente, en el cual como paso b) está prevista una compactación en seco o un briquetado en seco, y en cuyo caso la compactación en seco o el briquetado en seco se realizan a una presión entre 12,5 y 27,5 bar, principalmente entre 15 y 25 bar o 18 a 22 bar.

El procedimiento previamente descrito, en el cual como paso c) está prevista una granulación en seco.

El procedimiento previamente descrito en el cual los pasos a) a d) se realizan a una temperatura entre 15 y 30 °C, principalmente entre 18 y 25 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.

- 20 El procedimiento previamente descrito en el cual los componentes (i) a (iv) y opcionalmente (vi) antes del paso a) se hacen pasar por un tamiz con un tamaño de malla entre 0,5 mm y 2 mm, preferiblemente de 1 mm.

El procedimiento previamente descrito, en el cual se homogenizar el polvo o el granulado o la mezcla de polvo-granulado que puede obtenerse del paso c) antes del paso d).

El procedimiento previamente descrito, en el cual los pasos a) a d) se realizan sin adición de agua o solventes que contienen agua.

- 25 El procedimiento previamente descrito, en el cual la mezcla que puede obtenerse del paso d) tiene la siguiente distribución de tamaño de grano:

Tamaño de grano > 500 µm: <10%,

Tamaño de grano 500 µm a 250 µm: <45%,

Tamaño de grano 250 µm a 100 µm: >35%,

- 30 Tamaño de grano <100 µm: <10%,

en cuyo caso la suma de los contenidos porcentuales de todos los tamaños de grano es de 100%.

El procedimiento previamente descrito, en el cual la mezcla que puede obtenerse del paso d) tiene una densidad de 0,3 g/ml a 1 g/ml, principalmente de 0,5 g/ml a 0,75 g/ml, preferiblemente de 0,55 g/ml a 0,65 g/ml.

- 35 El procedimiento previamente descrito, que comprende el paso e) comprimir la mezcla que puede obtenerse del paso d) para formar tabletas.

El procedimiento previamente descrito, en el cual el paso e) se realiza sin adición de agua o solventes que contienen agua.

Una composición farmacéutica, que puede obtenerse en un procedimiento tal como se ha descrito previamente.

- 40 Una composición farmacéutica que puede obtenerse en un procedimiento tal como se ha descrito previamente, en el cual la composición farmacéutica se presenta en forma de una tableta y la tableta no tiene recubrimiento superficial.

Un uso de la composición farmacéutica, tal como se ha descrito previamente, en la medicina, principalmente como inhibidor de HMG-CoA-reductasa, preferiblemente para el tratamiento de desórdenes de metabolismo de grasas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende o está compuesta de:
 - (i) 10 a 30 % en peso de al menos una cantidad farmacéuticamente efectiva de una sustancia farmacéutica seleccionada del grupo compuesto por estatinas hidrofóbicas, degradables por oxidación, seleccionadas de cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina o combinaciones de las mismas,
 - (ii) 30 a 70 % en peso de un hidrato de lactosa,
 - (iii) 2 a 15 % en peso de celulosa microcristalina,
 - (iv) 5 a 25 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble,
 - (v) 0,2 a 4 % en peso de al menos una sal de metal alcalino o/y alcalinotérreo de ácido esteárico o/y ácido estearilfumárico,

en cuyo caso la composición no contiene sustancias con efecto antioxidante seleccionadas de terminadores de cadena, agentes de reducción, trampas de radicales libres y formadores de complejos.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el contenido de la, al menos una, sustancia con efecto farmacéutico en la composición farmacéutica es de 11 a 20 % en peso o de 13 a 20 % en peso o de 15 a 17 % en peso.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el hidrato de lactosa tiene una proporción de lactosa agua entre 0,25 : 1 y 4 : 1 o entre 0,5 : 1 y 2 : 1 o 1 : 1 y el contenido del hidrato de lactosa en la composición farmacéutica es de 45 a 70 % en peso o 50 a 65 % en peso o 55 a 62,5 % en peso o 57,5 a 60 % en peso.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido de la celulosa microcristalina en la composición farmacéutica es de 5 a 15 % en peso o 5 a 13 % en peso o 6 a 10 % en peso o 7 a 8 % en peso.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el almidón parcialmente hidrofóbico es un almidón parcialmente pre-gelatinizado, preferiblemente un almidón de maíz parcialmente pre-gelatinizado tal como Starch1500® de Colorcon® y/o caracterizada porque el contenido de almidón en la composición farmacéutica es de 7 a 18 % en peso o 8 a 16 % en peso o 10 a 15 % en peso o 14 a 15 % en peso.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido de la sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido esteárico o ácido estearilfumárico en la composición farmacéutica es de 0,25 a 3 % en peso o 0,75 a 2,75 % en peso o 1,0 a 2,5 % en peso.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el contenido de agua en la composición farmacéutica es de máximo 5 % en peso o de máximo 4 % en peso o de máximo 3 % en peso o de máximo 2 % en peso.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes que comprende o está compuesta de:
 - (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina seleccionada de cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
 - (ii) 45 a 70 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,
 - (iii) 5 a 13 % en peso de celulosa microcristalina,
 - (iv) 7 a 18 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, principalmente un almidón parcialmente pregelatinizado,
 - (v) 0,25 a 3 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente
 - (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes,

en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v).

9. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes que comprende o está compuesta de:

- 5 (i) 13 a 20 % en peso de al menos una estatina seleccionada de cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, preferiblemente simvastatina,
- (ii) 50 a 65 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,
- (iii) 6 a 10 % en peso de celulosa microcristalina,
- 10 (iv) 8 a 15 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, principalmente un almidón parcialmente pre-gelatinizado,
- (v) 0,75 a 2,75 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente
- (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes, agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes,

- 15 en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso, y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v).

10. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes que comprende o está compuesta de:

- (i) 15 a 17 % en peso de simvastatina,
- 20 (ii) 57,5 a 60 % en peso de un hidrato de lactosa, principalmente monohidrato de lactosa,
- (iii) 7 a 8 % en peso de celulosa microcristalina,
- (iv) 14 a 16 % en peso de un almidón parcialmente hidrosoluble, principalmente un almidón parcialmente pre-gelatinizado,
- 25 (v) 1,0 a 2,5 % en peso de estearato de sodio o/y de estearilfumarato de sodio o/y de estearato de magnesio o/y de estearilfumarato de magnesio, y opcionalmente
- (vi) al menos un aditivo del grupo compuesto por materiales de carga, aglutinantes como agentes de regulación de flujo, desintegrantes y lubricantes,

en cuyo caso los contenidos de los componentes (i) a (v) en la composición farmacéutica son conjuntamente de 90 a 100 % en peso y el aditivo (vi) es diferente de los componentes (ii) a (v).

- 30 11. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la composición farmacéutica es una composición farmacéutica sola cuya densidad es de 0,3 g/ml a 1 g/ml o 0,5 g/ml a 0,75 g/ml o 0,55 g/ml a 0,65 g/ml, y tiene una distribución de tamaños de grano con los valores:

Tamaño de grano > 500 µm: <10%,

Tamaño de grano 500 µm a 250 µm: <45%,

- 35 Tamaño de grano 250 µm a 100 µm: >35%,

Tamaño de grano <100 µm: <10%,

en cuyo caso la suma de los contenidos porcentuales de todos los tamaños de grano es de 100 %.

12. Procedimiento para producir una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, en cuyo caso el procedimiento comprende los pasos de:

- 40 a.) Mezclar los componentes (i) a (iv) definidos en una de las reivindicaciones 1 a 11 y opcionalmente (vi),
- b.) Compactar la mezcla obtenida del paso a.) A una presión de 10 a 40 bar para formar cuerpos compactados,

- c.) Triturar los cuerpos compactados para obtener un polvo o granulado o una mezcla de los mismos,
- d.) Adicionar y mezclar el componente (v) al polvo o granulado, o una mezcla de los mismos, obtenidos del paso c.), y opcionalmente
- 5 e.) Comprimir la mezcla obtenida del paso d) para obtener tabletas, en cuyo caso los pasos a) a d) y opcionalmente e) se realizan preferiblemente sin adición de agua o solventes que contienen agua.
13. Composición farmacéutica, que puede obtenerse en un procedimiento según la reivindicación 12.
14. Composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque la composición farmacéutica está presente en forma de una tableta y la tableta no tiene recubrimiento superficial.
- 10 15. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en la medicina, principalmente como inhibidores de HMG-CoA reductasa, preferiblemente en el tratamiento de desórdenes de metabolismo de grasa.