

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 537**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2004 PCT/SI2004/000009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2004 WO04071403**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2004 E 04710142 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 1594474**

54 Título: **Partículas recubiertas y formas farmacéuticas.**

30 Prioridad:

12.02.2003 SI 200300041

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2017

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:

**HUMAR, VLASTA;
BURJAK, MATEJA;
GRAHEK, ROK;
SALOBIR, MATEJA;
KEREC, JANEZ y
KOCEVAR, KLEMEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 636 537 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

Partículas recubiertas y formas farmacéuticas

Campo de la invención

5 La presente invención está definida por las reivindicaciones y se refiere al campo de la industria farmacéutica, más específicamente a partículas recubiertas y formas farmacéuticas de dosificación que comprenden las sustancias activas sensibles a las influencias ambientales.

10 Las partículas recubiertas de la presente invención son las partículas del principio activo o las partículas del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos en forma de partículas de formas regulares o irregulares, tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, dichas partículas están protegidas contra la oxidación por recubrimiento. Dichas partículas se incrustan ya sea en una forma farmacéutica de dosificación no recubierta o en una forma farmacéutica de dosificación recubierta en la que el recubrimiento de la presente invención proporciona protección y consecuentemente estabilidad del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos de la oxidación. Cuando las partículas recubiertas se incrustan en una forma farmacéutica de dosificación recubierta, dicho recubrimiento podría ser también cualquier otro en el recubrimiento conocido de la técnica anterior.

15 Las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención son las formas farmacéuticas no revestidas o recubiertas.

Las formas farmacéuticas de dosificación no recubiertas de la presente invención comprenden las partículas recubiertas de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticos en los que el recubrimiento de tales partículas proporcionan protección del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos de la oxidación.

20 Las formas farmacéuticas de dosificación recubiertas de la presente invención comprenden partículas recubiertas de la presente invención y/o partículas no recubiertas del principio activo o del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos y el recubrimiento que proporciona protección al principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos de la oxidación. Cuando las partículas recubiertas se incrustan en una forma farmacéutica de dosificación recubierta, dicho recubrimiento podría ser también cualquier otro en el recubrimiento conocido de la técnica anterior.

25 Las partículas recubiertas y las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención son estables a las influencias del ambiente, es decir, proporcionan estabilidad del principio activo, que es sensible a las influencias ambientales, y uno o más excipientes farmacéuticos a influencias ambientales protegiendo el principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos de la oxidación.

30 La presente invención también se refiere a las partículas recubiertas y a las formas farmacéuticas de dosificación que comprenden el principio activo que es inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

La presente invención también se refiere a los métodos y a los procedimientos para la preparación de las partículas recubiertas y las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención.

35 La presente invención se refiere además al uso del principio activo para la preparación de las partículas recubiertas y/o formas farmacéuticas de dosificación de dicha invención para el tratamiento y a los métodos de tratamiento para una variedad de enfermedades mediante la administración de las partículas recubiertas y/o formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención, en las que las enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria arterial, enfermedad coronaria, trastornos vasculares, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad del cáncer, enfermedad viral (WO 0158443), estados óseos anormales, (WO 0137876), trastornos de procesamiento de proteínas precursoras -(β -amiloide tales como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down (WO 0132161).

Antecedentes de la invención

45 Muchas sustancias terapéuticas son sensibles a las influencias ambientales y debido a estos impactos sus formas activas se transforman en productos de degradación que a menudo son menos eficaces que las formas activas. Además de una menor eficacia, los productos de degradación también pueden provocar efectos indeseables que afectan de este modo al uso seguro de un medicamento. Ya un porcentaje muy bajo de impurezas o productos de degradación del principio activo puede perjudicar significativamente la seguridad de un fármaco. Por lo tanto, es importante que la sustancia terapéutica sea lo más pura posible cuando se administra, es decir, el porcentaje de productos de degradación e impurezas debe ser mínimo.

50 Los procedimientos para la preparación de un principio activo *per se* (por ejemplo, procedimientos de aislamiento y purificación) y fases provisionales de almacenamiento del principio activo y/o sus intermedios durante la producción y las fases de almacenamiento del principio activo hasta el procedimiento y durante el curso de la producción de la forma

- farmacéutica de dosificación tienen una influencia sobre el porcentaje de impurezas y productos de degradación del principio activo. Al mismo tiempo, los excipientes farmacéuticos comprendidos en la forma farmacéutica de dosificación tienen una influencia sobre el porcentaje de productos de degradación e impurezas en el principio activo. Dichos excipientes farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste en agentes de carga o diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, colorantes, sabores, adsorbentes, plastificantes y similares.
- 5 No sólo un principio activo experimenta degradación por influencias ambientales, sino que también se pueden degradar excipientes en una forma farmacéutica de dosificación. Los productos de degradación de estos últimos actúan como sitios reactivos que desencadenan reacciones de degradación del principio activo en una forma farmacéutica de dosificación.
- 10 Entre los factores ambientales que tienen un impacto sobre un principio activo están, por ejemplo, la temperatura, la humedad, la luz (por ejemplo, luz UV) y los gases, presentes en el ambiente, tales como, por ejemplo, oxígeno o dióxido de carbono. Un factor importante es también el ambiente del pH, es decir, la presencia de sustancias que tienen influencia sobre la acidez o alcalinidad del ambiente (por ejemplo, ácidos, álcalis, sales, óxidos metálicos) y la reactividad del ambiente o principio activo (radicales libres, metales pesados), etc.
- 15 La mayoría de las sustancias terapéuticas activas son sensibles a la temperatura, en particular a alta temperatura. El aumento de la temperatura acelera las reacciones químicas y, de este modo, se forman más productos de degradación en un período de tiempo más corto. En ciertos casos a temperatura elevada se producen reacciones que no se producirían a temperatura normal. De este modo, la temperatura tiene un impacto en los parámetros cinéticos y termodinámicos de las reacciones químicas que conducen a la aparición de productos de degradación.
- 20 Muchas sustancias activas son sensibles a la humedad. Al aumentar la humedad, el agua está unida al propio principio activo y/o a los excipientes farmacéuticos que rodean al principio activo. El agua asociada con una o más influencias ambientales pueden de este modo desencadenar reacciones de degradación del principio activo. Por ejemplo, las sustancias conocidas en la técnica anterior para ser sensibles a la humedad son:
- 25 - inhibidor de la β -lactamasa clavulanato de potasio (Finn, M. J. et al, J. Chem. soc. Perkin. Trans 1, 1984, 1345-349; Haginaka J. et al, Chem. Pharm. Bull. 29, 1981, 3334-3341; Haginaka J. et al, Chem. Pharm. Bull. 33, 1985, 218-224);
- inhibidores de la bomba de protones tales como, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol y pantoprazol (Kristl, A. et al, Drug. Dev. Ind. Pharm. 26 (7), 2000, 781-783; Ekpe, A. et al, Drug. Dev. Ind. Pharm. 25 (9), 1999, 1057-065);
- inhibidores de HGM-CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina y atorvastatina.
- 30 Los compuestos que contienen elementos estructurales que a pH bajo se convierten en una forma de lactona son generalmente sensibles a un ambiente ácido. Entre ellos, los más conocidos son los inhibidores de la HGM-CoA reductasa (estatinas) y compuestos relacionados que comprenden grupos ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptanoico y/o 7-sustituido-3,5-dihidroxiheptenoico. Aparte de la conversión a una forma de lactona, otros mecanismos de degradación de dichas sustancias activas pueden tener lugar en un ambiente ácido, por ejemplo, isomerización en el caso de pravastatina. (Serrajuddin, A. T. M. et al, Biopharm. Sci. 80, 830-834, 1991; Kearney, A. S. et al, Pharm. Res. 10, 1993, 1461-1465).
- 35 Las estatinas y los compuestos relacionados están en forma de éster-lactona cíclica, por lo tanto, entre otros también son sensibles a un medio alcalino, donde se transforman en una forma ácida.
- Los compuestos en el ambiente que aumentan la acidez o alcalinidad del ambiente desencadenan reacciones de degradación de un principio activo sensible a un ambiente ácido o alcalino. El dióxido de carbono en presencia de
- 40 humedad o agua, en la que es libremente soluble, forma ácido carbónico que aumenta la acidez del ambiente.
- La luz y en particular la luz UV inducen reacciones de degradación de sustancias activas, especialmente orgánicas. Se sabe que entre otros la levofloxacina (Sato, Y.Y.E. and Moroi, R., Arzneim, Forsch./Drug Res. 43, 1993, 601-606) y la atorvastatina son también sensibles a la luz (Hurley, T. R. et al, Tetrahedron 49, 1993, 1979-1984).
- 45 El oxígeno induce la oxidación, es decir, las reacciones de degradación oxidativa de un principio activo y/o excipientes farmacéuticos que dan como resultado la formación de los sitios reactivos y/o productos de degradación que conducen a ulteriores oxidaciones o reacciones de degradación oxidativa adicionales del principio activo y/o excipientes farmacéuticos. Por ejemplo, las sustancias activas conocidas en la técnica anterior para ser sensibles a la oxidación son:
- 50 - Captopril, clorpomazina, morfina, ácido L-ascórbico, vitamina E, fenilbutazona y tetraciclinas (Waterman, K.C., et al, in "Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation", Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32);
- Omeprazol; e

- inhibidores de HMG-CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, atorvastatina, simvastatina y lovastatina (Javernik, S., et al, Pharmazie 56, 2001, 738-740; Smith, G. B., et al, Tetrahedron 49, 1993, 4447-4462; patent application P-200200244).

5 Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) están también entre las sustancias activas sensibles al pH del ambiente, humedad, luz, temperatura, dióxido de carbono y oxígeno. Son conocidas como las sustancias terapéuticamente activas más eficaces para el tratamiento de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, seleccionadas del grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedades coronarias arteriales, enfermedad coronaria y similares, asociadas con el metabolismo de lípidos y colesterol. El mecanismo de acción de las estatinas es la inhibición de la biosíntesis de colesterol y otros
10 esteroides en el hígado de seres humanos o animales. Son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa o la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, una enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato en el hígado de seres humanos o animales, lo cual es un paso importante en la biosíntesis del colesterol en el hígado. Los estudios recientes indican que, además de dichos efectos terapéuticos, las estatinas también tienen otros efectos terapéuticos y de este modo son útiles para el tratamiento de enfermedades, condiciones anormales y trastornos que se
15 seleccionan del grupo que consiste en trastornos vasculares, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad maligna, enfermedad viral (WO 0158443), estados óseos anormales, (WO 0137876), trastornos de procesamiento de proteínas precursoras de β -amiloide, tales como enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down (WO 0132161).

20 Entre las estatinas se conocen, por ejemplo, las siguientes: la pravastatina, la atorvastatina simvastatina, la lovastatina, la mevastatina o la compactina, la fluvastatina o la fluindostatina, la cer(i)vastatina, la rivastatina, la rosuvastatina o la visastatina, la itavastatina o la pitavastatina o la nisvastatina.

La pravastatina es químicamente (betaR*, deltaR,1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,8.8a-hexahidro-beta, delta, ácido 6-trihidroxi-2-metil-8-((2S)-2-metil-1-oxobutoxi)-1-naftaleno heptanoico. Una sal sódica de dicho ácido es pravastatina sódica. Se describió por primera vez en la Patente de los Estados Unidos No. 4346227.

25 La atorvastatina es químicamente una sal hemiacálica del ácido (R-(R*,R*))-(2-(4-fluorofenil)-beta, delta-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-((fenilamino)carbonil)-1H-pirrol-1-heptanoico. Se describió por primera vez en la Patente de los Estados Unidos No. 5273995.

30 La rosuvastatina es químicamente la sal cálcica del ácido (2:1) (3R,5S,6E)-7-(4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-(metil(metilsulfonil) amino)-5-pirimidinil)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico. Se describió por primera vez en la Patente de los Estados Unidos No. 5260440.

La fluvastatina es químicamente ácido R*,S*-(E)-(+)-7-(3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico. La fluvastatina sódica es una sal sódica de dicho ácido. Se describió por primera vez en la Patente Europea 114027.

35 La simvastatina es químicamente es químicamente (1S-(1alfa, 3alfa, 7beta, 8beta (2S*, 4S*) 8a beta))-1,2,3,7,8.8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-(2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirran-2-il)etil)-1-naftalenil-2,2-dimetilbutanoato. Se describió por primera vez en la Patente de los Estados Unidos No. 4444784.

La lovastatina es químicamente (1S-(1alfa, 3alfa, 7beta, 8beta (2S*, 4S*) 8a beta))-1,2,3,7,8.8a-hexahidro-3,7- dimetil-8-(2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-pirran-2-il)etil)-1-naftalenil-2-metilbutanoato. Se describió por primera vez en la Patente de los Estados Unidos No. 4231938 y en el documento JP 8425599.

40 La itvastatina es químicamente ácido (S-(R*,S*-(E)))-(7-(2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolinil)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico. La pitavastatina es una forma lactona de itavastatina. Se describieron por primera vez en la Patente Europea No. 304063 y la Patente de los Estados Unidos No. 5011930, respectivamente.

45 La mevastatina es químicamente ácido (3R, 5R)-3,5-dihidroxi-7-((1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-2-metil-8-((2S)-2-metilbutanoil)oxi)-1,2,6,7,8.8a-hexahidronaftalen-1-il)heptanoico. Se describió por primera vez la Patente de los Estados Unidos No. 3983140.

La cerivastatina es químicamente ácido (S-(R*,S*-(E)))-(7-(4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,6-bis (1-metiletil)-3- piridinil)-3,5-dihidroxi-6-heptanoico. Se describió por primera vez en la Patente Europea No. 491226.

50 Muchas de las estatinas anteriores son sensibles en particular a las influencias ambientales, por ejemplo, las influencias atmosféricas y el pH del ambiente. En la técnica anterior se sabe que ciertas estatinas son sensibles a un ambiente ácido (valores de pH bajos) en las que se degradan a sus formas de lactona y diferentes isómeros. Por ejemplo, pravastatina, atorvastatina, itavastatina y fluvastatina se convierten a sus formas de lactona en un ambiente ácido.

En la técnica anterior también se sabe que las estatinas que están en la forma lactona, por ejemplo, lovastatina y simvastatina, son sensibles al ambiente alcalino en el que se convierten en la forma ácida.

La sensibilidad de diferentes sustancias farmacéuticamente activas a la degradación oxidativa se describe por Waterman, K.C., et al, in "Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation", Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32, y también se presentan posibles enfoques para estabilizar las sustancias farmacéuticas activas contra la degradación oxidativa. El artículo antes mencionado sugiere que el estudio del mecanismo oxidativo en formas farmacéuticas de dosificación sólidas es difícil y exigente como se indica por pocos informes en dicha área. Un principio activo *per se* y más frecuentemente un principio activo en una forma farmacéutica de dosificación se puede oxidar. Durante el procesamiento del fármaco para formar una forma de dosificación sólida, es posible generar mecánicamente un fármaco amorfo. El porcentaje de forma amorfa formada es usualmente pequeño y por debajo de 1%. Las regiones de fármaco amorfo tienen mayor movilidad y carecen de energía de estabilización de la red cristalina, y como resultado la permeabilidad al oxígeno y la solubilidad serán mayores. Una mayor movilidad y una mayor concentración de oxígeno presentes en el principio activo amorfo también facilitan la transferencia de electrones al oxígeno. (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

Byrn, S.R., et al. (Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd Ed., SSCI, West Lafayette, 1999) describen que el oxígeno molecular de la atmósfera reacciona con cristales orgánicos y dicha reactividad depende de una forma cristalina y morfología, respectivamente, que determina la permeabilidad al oxígeno y su solubilidad en la red cristalina. En algunos ejemplos, la reactividad disminuye con un punto de fusión aumentado, lo que indica que una mayor energía de red cristalina inhibe la difusión de oxígeno.

En general, es más difícil eliminar un electrón de un fármaco cuando está cargado más positivamente. Por lo tanto, la estabilidad del fármaco contra la oxidación es a menudo mayor bajo condiciones de pH más bajas. La sensibilidad de un principio activo a la oxidación también depende de una forma farmacéutica de dosificación *per se* y los excipientes farmacéuticos en la misma. Los excipientes farmacéuticos también influyen en la oxidación del principio activo en una forma farmacéutica de dosificación. Pueden potencialmente solvatar algunas de las sustancias activas ya sea directamente o trayendo en niveles bajos de la humedad. En una forma de solución sólida, el principio activo será amorfo con toda la reactividad correspondiente discutida anteriormente. Los propios excipientes pueden ser una fuente de oxidantes o metales (por ejemplo, impurezas presentes) y pueden estar implicados en la aparición de especies oxidativas móviles, tales como radicales peróxido, radicales superóxido e hidroxilo. Esto depende de la fuerza de enlace de hidrógeno del excipiente y si hay buenos sitios donadores de electrones (por ejemplo, aminas). Las impurezas de peróxido a menudo están presentes en excipientes poliméricos y son una fuente principal de la oxidación en formulaciones farmacéuticas. (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

En los estudios se ha encontrado que algunas de las estatinas anteriores son particularmente sensibles a la oxidación. Entre ellas son particularmente sensibles ciertas formas polimórficas o amorfas de atorvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina y rosuvastatina.

Se investigó la influencia del oxígeno sobre la aparición de productos de degradación de formas amorfas y de cuatro formas polimórficas de atorvastatina. Las muestras de atorvastatina amorfa y las formas polimórficas I a IV de atorvastatina se expusieron a 80°C en atmósfera normal (aire) y oxígeno durante 3 días. El ensayo de los productos de la oxidación se determinó por cromatografía líquida. Se analizaron todas las formas elegidas de atorvastatina almacenada a 4°C como las muestras de referencia.

Tabla 1. Aumento de los productos de degradación de formas amorfas y cristalinas diferentes de atorvastatina almacenadas a 80°C en atmósfera normal (aire) y oxígeno, durante 3 días con respecto a las muestras de referencia

Aumento de los productos de degradación %	ATV amorfo	Forma cristalina I	Forma cristalina II	Forma cristalina III	Forma cristalina IV
AIRE	1.04	0.04	0.25	0.11	1.14
OXÍGENO	3.4	0.07	0.71	0.47	3.67

El estudio anterior muestra que diferentes formas de atorvastatina son variablemente sensibles al impacto del oxígeno con respecto a la formación de productos de degradación. En el caso de la atorvastatina amorfa y la forma cristalina IV, el porcentaje de productos de degradación de la oxidación aumentó esencialmente en atmósfera de oxígeno y atmósfera normal (aire). En el caso de las formas cristalinas I, II y III, el porcentaje de productos de degradación por oxidación era bajo en atmósfera de aire, mientras que en atmósfera de oxígeno el porcentaje de productos de degradación por oxidación aumentaba en las formas cristalinas II y III. Se puede concluir que la forma cristalina I es estable al oxígeno y la oxidación, las formas cristalinas II y III son ligeramente sensibles a la oxidación y la forma cristalina IV y la atorvastatina amorfa son altamente sensibles a la oxidación.

Técnica anterior

Los documentos de patente que resuelven el problema de mantener la estabilidad de algunas de las estatinas enumeradas en un ambiente de bajo pH son:

- 5 - para la atorvastatina con compuestos alcalinos. La Patente de los Estados Unidos No. 5686104, la Patente de los Estados Unidos No. 6126971, WO 9416693 y la Patente Europea No. 680320, y con compuestos alcalinos y/o reguladores WO 02072073;
- para la pravastatina con compuestos alcalinos. La Patente Europea No. 336298, la Patente de los Estados Unidos No. 5030447 y la Patente de los Estados Unidos No. 5180589, con compuestos alcalinos y/o reguladores y otros excipientes WO 02076376, con compuestos reguladores WO 03000239 y WO 03000177;
- 10 - para la fluvastatina con medio alcalino. La Patente Europea No. 547000 y la Patente de los Estados Unidos No. 5356896;
- para la itavastatina con el compuesto alcalino el documento WO 9723200, la Patente Europea No. 814782
- para atorvastatina, pravastatina y otras estatinas con polímeros que contienen grupos amino o grupos amido, el documento WO 0176566 y la Patente de los Estados Unidos No. 20020035142;
- 15 - para atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, lovastatina y simvastatina con amino azúcares el documento WO 02089788;
- para atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y cerivastatina con compuestos reguladores, el documento WO 0035425;
- para atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y cerivastatina con el compuesto alcalino y/o amortiguador, el documento WO 0193860.
- 20 Entre los documentos de patente que resuelven el problema de mantener la estabilidad de algunas de las estatinas enumeradas a alta humedad y temperatura, está el documento WO 9949896 que describe la estabilización de pravastatina con beta-ciclodextrina.
- Se presenta una revisión de los métodos conocidos (antioxidantes, envasado) para la estabilización del principio activo de la oxidación, por ejemplo, en Waterman, K. C., et al, Pharm. Dev. and Technol. 7, 2002, 1-32.
- 25 Para la prevención o reducción de la oxidación de sustancias activas en una forma farmacéutica de dosificación, se utilizan diferentes enfoques, por ejemplo:
- aumento de la concentración del principio activo en una forma farmacéutica de dosificación cuando la oxidación es causada por peróxido e impurezas metálicas en excipientes farmacéuticos;
- 30 - adición de agentes quelantes (tales como, por ejemplo, ácido cítrico, EDTA, ácido fumárico y málico) a la formulación para la mitigación de impurezas metálicas;
- uso de excipientes farmacéuticos de alta pureza;
- el uso de excipientes alternativos o disminuir su cantidad en la forma farmacéutica de dosificación, especialmente cuando las impurezas de peróxido son la causa de la oxidación;
- 35 - uso de antioxidantes que pueden reducir la formación de peróxidos, pero tal vez menos eficaces para eliminar los peróxidos ya presentes en una forma de dosificación.
- Para las sustancias activas individuales no existe una manera general de predecir la solución óptima para la prevención de la oxidación y las publicaciones disponibles son escasas (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).
- Entre los antioxidantes apropiados se describen:
- 40 - terminadores de cadena (por ejemplo, tioles y fenoles);
- reductores sacrificiales que se oxidan más fácilmente que el principio activo y de este modo eliminan el oxígeno presente (por ejemplo, sulfitos y ácido ascórbico) en el que su combinación puede actuar sinérgicamente (por ejemplo, una combinación de palmitato ascórbico y tocoferol);

- extintores de peróxido (por ejemplo, Fe^{2+}) que degradan peróxidos por el procedimiento de Fenton. Su uso es limitado porque en este procedimiento se forma un radical hidroxilo libre.

- ciclodextrinas que cubren el sitio de un principio activo, sometidas a oxidación (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

5 Además de las soluciones mencionadas anteriormente, la prevención de la oxidación se puede conseguir mediante envasado en el que se regulan el contenido de oxígeno en un espacio que rodea un principio activo y la permeabilidad de oxígeno a través de las paredes del envase y la tapa. Es posible reducir el contenido de oxígeno contenido en el envase embalsando bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando se trata de fármacos, un blíster es la forma más apropiada de envasado bajo atmósfera controlada. Los blísters que son menos permeables o impermeables al oxígeno (por ejemplo, lámina de aluminio) son usualmente más caros. A pesar de los numerosos métodos de estabilización descritos distintos de diferentes maneras, por ejemplo, con la adición de antioxidantes a formas farmacéuticas de dosificación al envasar una formulación farmacéutica en un envase apropiado, estas soluciones no han demostrado ser convenientes para todas las sustancias activas y todos los mercados, respectivamente (Waterman, K.C., et al, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

15 En numerosas patentes se describen diferentes tipos de materiales de envasado para la protección de sustancias farmacéuticamente activas y formulaciones farmacéuticas de la oxidación.

El documento WO 0076879 describe el envase de barrera que comprende una porción de cubierta unida a una porción de base para formar un paquete unitario sellado en el que la parte de cubierta comprende al menos una cavidad que contiene un producto y la porción de cubierta y/o porción base tiene un material de agente adsorbente (desecante).

20 La Patente Europea No. 370755 describe un material de envasado para fármacos que está especialmente diseñado con la lámina que comprende una película de polipropileno interna, una película de olefina intermedia y una película de polipropileno exterior. Además, dicho envase puede comprender también papel de aluminio.

25 La Patente Europea No. 595800 describe un material de embalaje que comprende una capa que elimina oxígeno de un envase por medio de una reacción enzimática; El envase tiene una película exterior que es impermeable a los vapores de gas y de agua (por ejemplo, un laminado tal como poliamida y polietileno), una película interna que es permeable al gas e impermeable al líquido (por ejemplo, polietileno y sus copolímeros) y una película intermedia que elimina oxígeno y comprende una fase líquida con una enzima para la eliminación de oxígeno (oxidasa tal como glucosa oxidasa) en la que un agente de carga insoluble se suspende en una fase líquida.

30 Los métodos de recubrimiento de las sustancias o productos sensibles a la oxidación con recubrimientos que protegen dichas sustancias o productos de la oxidación son conocidos en la técnica anterior en la industria alimentaria. Se describen los recubrimientos de proteínas de la leche que comprenden también carboximetilcelulosa para prevenir el pardeamiento oxidativo de las manzanas y las patatas (Le Tien, C., et al, Protein Coatings Prevent Oxidative Browning of Apples and Potatoes, Journal of Food Science Vol. 66, No. 4, 2001, 512-516).

35 En el campo de la farmacia se conoce el uso de etilcelulosa para el recubrimiento de gránulos de ácido ascórbico para la protección contra la oxidación (Wade, A., et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed, American Pharmaceutical Association, Washington, and The Pharmaceutical Press, London, 1994, 186-190).

La sensibilidad de la lovastatina a la oxidación y su estabilización y protección contra la oxidación con antioxidantes naturales se describen por Javernik, S., et al, in Pharmazie 56(9), September 2001, 738-740.

40 Las sensibilidades de lovastatina y simvastatina y otras sustancias (por ejemplo, sustancias alcalinas con pKa desde 1 a 10 y desde 5 a 9, respectivamente, que además tienen un potencial redox de aproximadamente 1300 mV y aproximadamente 1000 mV, respectivamente) a la oxidación se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 20020132359 y la Patente Europea No. 1241110 que resuelven el problema de la oxidación mediante una forma de envase especial en la que cada dosis unitaria que comprende un fármaco sensible al oxígeno se encapsula individualmente en la construcción del envase farmacéutico de modo que cuando se dispensa una dosis unitaria las otras dosis unitarias permanecen encapsuladas. También se incorpora un absorbente de oxígeno en la construcción. El absorbente de oxígeno se selecciona del grupo que consiste en absorbentes que se activan ellos mismos o por humedad (por ejemplo, polvo de cobre, polvo de zinc), rayos UV, rayos de electrones, irradiación, microondas o una combinación de los mismos.

50 En la solicitud de Patente P-200200244 se describe también la prevención de la oxidación de la atorvastatina por medio de un envasado apropiado (en la atmósfera de nitrógeno).

En los documentos de patente y otros documentos de la técnica anterior no se han encontrado documentos relativos a diferentes modos de resolver el problema de protección de sustancias farmacéuticas activas y formas farmacéuticas de dosificación de la oxidación.

El documento WO-A-00/44353 se refiere a una composición farmacéutica para la liberación lenta de un agente activo en el tracto gastrointestinal, que comprende varias partículas que contienen un agente activo y que están recubiertas con un material que es insoluble en el jugo gastrointestinal.

5 El documento US-B-5 225 202 describe una composición farmacéutica recubierta entérica que incluye un medicamento que es sensible a un ambiente de pH bajo de menos de 3, tal como pravastatina. La composición está preferiblemente en forma de pellas que incluye un recubrimiento entérico formado de ftalato de hidroxipropilmetil celulosa neutralizado, plastificante y antiadherente.

10 El documento EP-0 830 858 describe una formulación oral sólida que comprende olanzapina como ingrediente activo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la olanzapina está recubierta con alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera de carnauba, goma laca, cera de abejas, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de éster de ácido de metacrilato de dimetilaminoetilmetacrilato, copolímero de etil acrilato-metilmetacrilato, metilcelulosa y etilcelulosa.

15 El documento WO-A-93/07263 describe una composición enzimática granular que comprende un núcleo, una capa enzimática y una capa de recubrimiento exterior. La capa enzimática y, opcionalmente, el núcleo y las capas de recubrimiento contienen un polímero vinílico.

El documento WO-A-00/03696 describe una composición farmacéutica recubierta entérica que incluye un núcleo en forma de comprimido y que comprende un medicamento que es sensible a un ambiente de pH bajo de menos de 3, tal como ddl, y que tiene un recubrimiento entérico formado por un copolímero de ácido metacrílico y un plastificante.

20 El documento US-B-4 428 926 está dirigido a una forma de dosificación para la administración oral de propranolol a un paciente que comprende un núcleo que contiene propranolol y un recubrimiento de alcohol polivinílico hidrolizado y polietilenglicol, dicho recubrimiento es permeable al agua, pero no al propranolol.

25 El documento WO 96/01874 se refiere a un recubrimiento que comprende un formador de película que es alcohol polivinílico, en combinación con lecitina de soja y opcionalmente uno o más de un auxiliar de flujo, un colorante y un agente de suspensión.

El documento US-B-4,330,338 describe recubrimientos farmacéuticos basados en polímeros inmiscibles en agua.

El documento US 5 573 783 A está dirigido a una matriz de película farmacéutica que comprende nanopartículas de un fármaco de baja solubilidad asociado con un estabilizador estérico y un agente dispersante de película que está recubierto sobre la superficie de partículas portadoras y recubierto con una capa protectora.

30 El documento US 2002/086061 A1 se refiere a la preparación de partículas de felodipina de tamaño micrométrico aplicando un tratamiento de microfluidización.

El documento US 2 816 061 A está dirigido a un recubrimiento de comprimidos que consiste esencialmente en carboximetilcelulosa de sodio.

35 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proteger y consecuentemente estabilizar el principio activo, sensible a las influencias ambientales, y estabilizar la forma farmacéutica de dosificación que comprende dicho principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos. Además, el objeto de la presente invención es proteger y consecuentemente estabilizar el principio activo que es sensible a la oxidación y estabilizar la forma farmacéutica de dosificación que comprende dicho principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos. Preferiblemente, el objeto de la presente invención es proteger y consecuentemente estabilizar el principio activo, que es estatina, a la oxidación evitando el contacto entre el principio activo y el oxígeno evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo y preferiblemente productos de degradación oxidativa, así como productos de degradación de los excipientes farmacéuticos.

Descripción de la invención

45 El primer objetivo de la presente invención es un recubrimiento que proporcione protección y consecuentemente estabilidad de un principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos y/o forma farmacéutica de dosificación de la oxidación.

50 En el contexto de la presente invención, el término recubrimiento de la presente invención significa una capa de material aplicada directamente sobre el núcleo que es ya sea un principio activo en sí misma o un principio activo con uno o más excipientes farmacéuticos en forma de partículas de formas regulares o irregulares tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, o una forma farmacéutica de dosificación seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas o formas similares conocidas en la técnica anterior. Dicho recubrimiento proporciona la protección del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos, respectivamente, de la oxidación.

Además, el recubrimiento de la presente invención permite la liberación del principio activo en todas las partes del tracto gastrointestinal, independientemente del valor de pH ambiental.

El principio activo de la presente invención es un principio activo que es sensible a influencias ambientales y se selecciona del grupo que consiste en inhibidor de la HMG-CoA reductasa, captopril, clorpromazina, morfina, ácido L-ascórbico, vitamina E, fenilbutazona, tetraciclinas y omeprazol. Preferiblemente, un principio activo de la presente invención, sensible a la oxidación, es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, itavastatina, simvastatina y lovastatina.

En el contexto de la presente invención, el recubrimiento es una capa de material que comprende uno o más formadores de película. Un formador de película apropiado es cualquier formador de película que se aplica en forma de un recubrimiento sobre la partícula o el núcleo de la forma farmacéutica de dosificación que comprende el principio activo que es sensible a las influencias del ambiente, proporciona protección al principio activo contra la oxidación.

Más preferiblemente, dicho formador de película es cualquier formador de película que proporcione protección al principio activo contra la oxidación. Dicho formador de película se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) y una combinación de carboximetilcelulosa de sodio e hidroxietilcelulosa (HEC), preferiblemente carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC). Un formador de película puede ser también una combinación de dichos formadores de película en todas las proporciones posibles. Se adiciona un formador de película en concentraciones de 60-95%, preferiblemente en concentraciones de 70-90% a la cantidad de sólidos en un recubrimiento.

Entre los polímeros formadores de película con las propiedades deseadas, la carboximetilcelulosa de sodio (NaCMC) presenta una permeabilidad especialmente baja al oxígeno si el espesor del recubrimiento de NaCMC es suficiente. Por otra parte, el recubrimiento de NaCMC se hincha en contacto con agua líquida y forma una película insoluble en forma de gel con una permeabilidad extremadamente baja al agua. Esto podría impedir la desintegración del comprimido y la liberación del principio activo. Además, el gel de NaCMC se vuelve muy viscoso y las cadenas de polímero se reticular mediante lactonización entre ácido carboxílico y grupos hidroxilo libres en el medio de ácido gástrico. Ambos mecanismos podrían impedir la permeación del agua a través del recubrimiento al núcleo del comprimido y, por lo tanto, evitar la liberación del principio activo.

Se encontró sorprendentemente que, con la adición de excipientes apropiados, seleccionados del grupo que consiste en agentes reguladores, agentes alcalinizantes y agentes de superficie activa, se superan las debilidades anteriores del recubrimiento de NaCMC.

El componente regulador del recubrimiento de la presente invención es una sal de ácido débil y base fuerte o una sal de ácido fuerte y base débil u otra sustancia similar que mantiene el pH dentro del intervalo determinado. El componente regulador se puede seleccionar del grupo que consiste en:

a) sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido silícico;

b) aminas en combinación con un ácido fuerte o débil, tal como trometamina (TRIS), EDTA;

c) intercambiadores de iones; y

d) cualquier combinación de los mismos.

Se adicionan componentes reguladores en concentraciones de 0-20%, preferiblemente en concentraciones de 0-10% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.

El componente alcalinizante del recubrimiento de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en compuestos orgánicos o inorgánicos que contienen los grupos que tienen acción alcalina y se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

a) óxidos e hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, óxidos del grupo 4, 5 y/o 6 del sistema periódico, tales como MgO, MgOH, NaOH, Ca(OH)₂;

b) aminas, tales como trometamina (TRIS), etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, glucosamina, etilendiamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, diisopropilamina;

c) aminoácidos alcalinos, tales como arginina, histidina y lisina.

Los componentes alcalinizantes se adicionan en concentraciones de 0-20%, preferiblemente en concentraciones de 0-10% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.

- El surfactante del recubrimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en surfactantes iónicos tales como lauril sulfato de sodio, surfactantes no iónicos tales como diferentes tipos de poloxámeros tales como copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, lecitinas naturales y sintéticas y ésteres de sorbitano y ácidos grasos tales como Span® (Atlas Chemie), polioxietilensorbitán y ésteres de ácidos grasos tales como monooleato de polioxietilensorbitán tal como Polisorbato 80 o Tween® (Atlas Chemie), aceite de ricino hidrogenado polioxetilado tal como Cremophor® (BASF), estearatos de polioxietileno tales como Myrj® (Atlas Chemie) o surfactantes catiónicos tales como cloruro de cetilpiridina o cualquiera de las combinaciones de dichos surfactantes.
- Se adicionan surfactantes en concentraciones de 0-20%, preferiblemente en concentraciones de 0-10%, más preferiblemente en concentraciones de 0-5% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.
- En el contexto de la presente invención, el recubrimiento puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionan del grupo que consiste en uno o más plastificantes, uno o más agentes aumentadores de la viscosidad de una dispersión de recubrimiento, uno o más agentes de carga, uno o más lubricantes o deslizantes, uno o más colorantes, y excipientes farmacéuticos adicionales que se utilizan en la técnica anterior para recubrimientos.
- El plastificante del recubrimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en glicerol, diglicerol, etanolaminas, etilenglicol, polietilenglicoles, glicerol- α -monometiléter, glicerol monocloridina, 2,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, 2-nitro-2-metil-1,3-propandiol, propilenglicol, triacetato de glicerilo, copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, citrato de trietilo, ácido oleico, aceite de coco fraccionado y cualquier combinación de los mismos. El plastificante se adiciona en concentraciones de 1-50%, preferiblemente en concentraciones de 5-40%, más preferiblemente en concentraciones de 10-30% a la cantidad de formador de película en el recubrimiento.
- El agente que aumenta de la viscosidad de la dispersión de recubrimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, xantano, alginatos, quitosano y cualquier combinación de los mismos. Los agentes que aumentan la viscosidad se adicionan en concentraciones de 0-50%, preferiblemente en concentraciones de 0-20% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.
- El agente de carga del recubrimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en lactosa, povidona, maltodextrina, manitol, almidón y cualquier combinación de los mismos. Se adicionan agentes de carga a concentraciones de 0-15%, preferiblemente en concentraciones de 0-5% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.
- El lubricante o deslizante del recubrimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearato de calcio y cualquier combinación de los mismos. Los lubricantes o deslizantes se adicionan en concentraciones de 0-40%, preferiblemente en concentraciones de 0-25% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.
- El colorante del recubrimiento de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en lacas de aluminio, pigmentos insolubles, tintes solubles en agua, dióxido de titanio, talco, y cualquier combinación de los mismos. Los colorantes se adicionan en concentraciones de 0-20%, preferiblemente en concentraciones de 0-10% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento.
- Otros excipientes farmacéuticos del recubrimiento de la presente invención son las sustancias utilizadas en este campo de la técnica para recubrimientos y son conocidas en la técnica anterior.
- Un solvente de la dispersión de recubrimiento puede ser agua, diferentes combinaciones de solventes orgánicos o combinaciones de solventes orgánicos y agua.
- El espesor del recubrimiento de la presente invención se aplica directamente sobre el núcleo que es ya sea un principio activo en sí misma o un principio activo con uno o más excipientes en forma de partículas de formas regulares o irregulares tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, o una forma farmacéutica de dosificación seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas o formas similares conocidas en la técnica anterior, debería ser suficiente para lograr su funcionalidad. El espesor del recubrimiento está en el intervalo de 5-200 μm , preferiblemente de 5-100 μm .
- La cantidad del recubrimiento aplicado se puede estimar a partir de la siguiente ecuación:

$$w = \frac{dS_{\text{núcleo}} \rho_c}{m_{\text{núcleo}}}$$

w peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo

d espesor del recubrimiento

$S_{\text{núcleo}}$ área superficial del núcleo

ρ_c densidad del recubrimiento

5 $M_{\text{núcleo}}$ masa del núcleo

Otro objeto de la presente invención son las partículas recubiertas que son partículas del principio activo o las partículas del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos en forma de partículas de formas regulares o irregulares, tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, dichas partículas están protegidas contra la oxidación

10 por recubrimiento. Dichas partículas se incrustan ya sea en una forma farmacéutica de dosificación no recubierta o en una forma farmacéutica de dosificación recubierta en la que el recubrimiento de la presente invención proporciona protección y consecuentemente estabilidad del principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos de la oxidación.

Cuando las partículas recubiertas se incrustan en una forma farmacéutica de dosificación recubierta, dicho recubrimiento podría ser también cualquier otro en el recubrimiento conocido de la técnica anterior.

15 Las partículas recubiertas de la presente invención comprenden (a) un principio activo o un principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos en los que el principio activo es sensible a la oxidación y (b) el recubrimiento de la presente invención que proporciona protección al principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos de la oxidación.

20 Las partículas recubiertas de la presente invención comprenden (a) un principio activo o un principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos en los que el principio activo es sensible a la oxidación y (b) el recubrimiento de la presente invención que proporciona protección al principio activo y excipientes farmacéuticos de la oxidación.

Las partículas recubiertas de la presente invención comprenden (a) un principio activo o un principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos en los que el principio activo es sensible a la oxidación y (b) el recubrimiento de la presente invención que proporciona protección al principio activo y excipientes farmacéuticos de la oxidación.

25 El principio activo de la presente invención incrustada en las partículas recubiertas de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en inhibidor de la HMG-CoA reductasa, captopril, clorpromazina, morfina, ácido L-ascórbico, vitamina E, fenilbutazona, tetraciclinas y omeprazol. Preferiblemente, un principio activo de la presente invención es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, itavastatina, simvastatina y lovastatina.

30 Las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención son las formas farmacéuticas de dosificación recubierta o no recubierta.

Otro objeto de la presente invención es la forma farmacéutica de dosificación recubierta que comprende:

a) una mezcla de una o más partículas recubiertas de la presente invención y/o una o más partículas no recubiertas que contienen una o más sustancias activas de la presente invención que son sensibles a la oxidación;

b) uno o más excipientes farmacéuticos;

35 c) y

el recubrimiento de la presente invención que proporciona protección de una o más sustancias activas y uno o más excipientes farmacéuticos y la forma farmacéutica de dosificación de la oxidación

o

40 cualquier otro recubrimiento conocido en la técnica anterior cuando las partículas recubiertas de la presente invención se incrustan en la forma farmacéutica de dosificación recubierta.

Las partículas no recubiertas en el contexto de la presente invención son las partículas que no incluyen el recubrimiento de la presente invención o cualquier otro recubrimiento conocido en la técnica anterior.

Otro objeto de la presente invención es la forma farmacéutica de dosificación no recubierta que comprende:

a) una o más partículas recubiertas de la presente invención que contienen una o más sustancias activas de la presente invención que son sensibles a la oxidación;

b) uno o más excipientes farmacéuticos.

5 El principio activo de la presente invención incrustada en la forma farmacéutica de dosificación recubierta o no recubierta de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en inhibidor de reductasa HMG-CoA, captopril, clorpromazina, morfina, ácido L-ascórbico, vitamina E, fenilbutazona, tetraciclinas y omeprazol. Preferiblemente, un principio activo de la presente invención es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, itavastatina, simvastatina y lovastatina.

10 La forma farmacéutica de dosificación de la presente invención y las partículas de formas regulares o irregulares de la presente invención tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares comprenden uno o más excipientes farmacéuticos que se seleccionan del grupo que consiste en:

a) uno o más agentes de carga;

b) uno o más aglutinantes;

c) uno o más desintegrantes;

15 d) uno o más lubricantes o deslizantes;

e) uno o más componentes reguladores;

f) uno o más componentes alcalinizantes;

g) uno o más surfactantes;

20 h) y otros componentes para la forma farmacéutica de dosificación sólida conocidos en la técnica anterior y que se seleccionan del grupo que consiste en colorantes, sabores y sustancias adsorbentes.

25 El agente de carga de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en celulosa microcristalina (MCC), formas modificadas de celulosa microcristalina, lactosa, azúcares, diferentes tipos de almidón, formas modificadas de almidón, manitol, sorbitol y otros polioles, dextrina, dextrano y maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio y/o hidrógeno fosfato, sulfato y cualquier combinación de los mismos. Se adicionan agentes de carga a concentraciones del 1-99% al peso total de la forma farmacéutica de dosificación.

30 El aglutinante de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en lactosa, diferentes tipos de almidón, formas modificadas de almidón, dextrina, dextrano y maltodextrina, celulosa microcristalina (MCC), azúcares, polietilenglicoles, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, goma arábiga, tragacanto, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio y cualquier combinación de los mismos. Se adicionan aglutinantes en concentraciones de 0.5-20% a la masa total de la forma farmacéutica de dosificación.

35 El desintegrante de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, almidón de carboximetilo reticulado, diferentes tipos de almidón y celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, polacrilina potásica y cualquier combinación de los mismos. Se adicionan desintegrantes en concentraciones del 2-20% a la masa total de la forma farmacéutica de dosificación.

40 El lubricante de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en estearato de magnesio, calcio y zinc, behenato de calcio, estearilfumarato de sodio, talco, trisilicato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, cera de carnauba, dióxido de silicio y cualquier combinación de los mismos. Los lubricantes o deslizantes se adicionan en concentraciones de 0.1-10% a la masa total de la forma farmacéutica de dosificación.

45 El componente regulador de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención es una sal de ácido débil y base fuerte o una sal de ácido fuerte y base débil u otra sustancia similar que mantiene el pH dentro del intervalo determinado. El componente regulador se puede seleccionar del grupo que consiste en:

a) sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido silícico;

- b) aminas en combinación con un ácido fuerte o débil, tal como trometamina (TRIS), EDTA;
- c) intercambiadores de iones; y
- d) cualquier combinación de los mismos.

5 Se adicionan componentes reguladores en concentraciones de 0-50% a la masa total de la forma farmacéutica de dosificación.

El componente alcalinizante de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en compuestos orgánicos o inorgánicos que contienen los grupos que tienen acción alcalina y se pueden seleccionar del grupo que consiste en:

- 10 a) óxidos e hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, óxidos del grupo 4, 5 y/o 6 del sistema periódico tales como MgO, MgOH, NaOH, Ca(OH)₂;
- b) aminas tales como trometamina (TRIS), etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, glucosamina, etilendiamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, diisopropilamina;
- c) aminoácidos alcalinos tales como, por ejemplo, arginina, histidina y lisina.

15 Los componentes alcalinizantes se adicionan en concentraciones de 0-50% a la masa total de la forma farmacéutica de dosificación.

20 El surfactante de la forma farmacéutica de dosificación de la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste en surfactantes iónicos tales como lauril sulfato de sodio, surfactantes no iónicos tales como diferentes tipos de poloxámeros (copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno), lecitinas naturales o sintetizadas y ésteres de sorbitán y ácidos grasos (tales como Span® (Atlas Chemie)), ésteres de polioxietilenosorbitán y ácidos grasos (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno (20), tales como Polysorbate 80 y Tween® (Atlas Chemie), respectivamente), aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (tal como Cremophor® (BASF)), estearatos de polioxietileno (tales como Myrj® (Atlas Chemie)) o surfactantes catiónicos tales como cloruro de cetilpiridina o cualquier combinación de dichos surfactantes. Los surfactantes se adicionan en concentraciones de 0-15% para la masa total de la forma farmacéutica de dosificación.

25 Otros componentes para la forma farmacéutica de dosificación sólida son los componentes que son conocidos de la técnica anterior y son convencionales y usados en la técnica de la forma farmacéutica de dosificación sólida. Se seleccionan del grupo que consiste en colorantes, agentes aromatizantes y materiales adsorbentes.

La forma farmacéutica de dosificación de la presente invención es preferiblemente la forma farmacéutica de dosificación sólida.

30 La forma farmacéutica de dosificación de la presente invención comprende sustancias activas sensibles a la humedad ambiental con un contenido de agua inferior al 5%, preferiblemente inferior al 4% y lo más preferiblemente inferior al 3% en peso de la forma farmacéutica de dosificación entera. La forma farmacéutica de dosificación de la presente invención evita la conversión del principio activo inhibidor HMG-CoA reductasa de una forma de ácido hidroxílico a una forma de lactona bajo condiciones de baja humedad, es decir, al 5% de pérdida por secado (LOD inferior al 5%), preferiblemente LOD inferior al 4% y más preferiblemente inferior al 3%.

35 El objeto de la presente invención es también el procedimiento para la preparación de las partículas recubiertas de la presente invención y las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención.

40 Las partículas de formas regulares o irregulares tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, y formas farmacéuticas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas y similares, de la presente invención se pueden preparar con cualquier procedimiento conocido de la técnica anterior, por ejemplo:

45 - Una mezcla de una o más sustancias activas recubiertas y/o una o más sustancias activas no recubiertas, un agente de carga, un aglutinante, un agente regulador, un agente alcalinizante, un desintegrante y, si es necesario, un surfactante y otros ingredientes convencionales para una forma farmacéutica de dosificación sólida, se homogeneizan en mezcladores apropiados, se compacta la mezcla en máquinas de compactación apropiadas o se somete a una granulación en máquinas de granulado o en prensas de comprimidos convencionales, los compactos o lingotes se trituran y/o tamizan, se adicionan los agentes de carga, agentes reguladores, desintegrantes, deslizantes, lubricantes y otros excipientes farmacéuticos convencionales para comprimidos o cápsulas y se homogeneiza la mezcla. La mezcla resultante se comprime en comprimidos o se llena en cápsulas;

50 - Una mezcla de una o más sustancias activas terapéuticas recubiertas y/o una o más sustancias terapéuticas no recubiertas, un agente de carga, un aglutinante, un agente regulador, un agente alcalinizante, un desintegrante y, si es

necesario, un surfactante y otros ingredientes convencionales forma farmacéutica de dosificación sólida se homogeneiza en mezcladores apropiados, se adicionan deslizantes y lubricantes y la mezcla se homogeneiza. La mezcla resultante se comprime en comprimidos o se llena en cápsulas;

5 - Una solución de un componente regulador y, si es necesario, un aglutinante, un agente surfactante y un desintegrante se pulverizan en el flujo de aire caliente sobre un agente de carga, se adiciona una mezcla de una o más sustancias activas terapéuticas recubiertas y/o no recubiertas y si es necesario un aglutinante, un componente regulador, un agente alcalinizante, un desintegrante, un surfactante y otros componentes convencionales para formas farmacéuticas de dosificación sólidas, la mezcla se mezcla homogéneamente en mezcladores apropiados, se adicionan agentes deslizantes y lubricantes y se homogeneiza la mezcla. La mezcla resultante se comprime en comprimidos o se llena en cápsulas;

10 - Una mezcla de una o más sustancias activas terapéuticas recubiertas y/o una o más sustancias terapéuticas no recubiertas, un agente de carga, un aglutinante, un agente regulador, un agente alcalinizante, un desintegrante y, si es necesario, un surfactante y otros ingredientes convencionales para formas farmacéuticas de dosificación sólidas se homogeneizan en mezcladores apropiados, se someten a granulado con un solvente apropiado 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 dichos solventes tales como etanol y acetona, metanol y acetona, diclorometano y metanol, y mezclas de los mismos. El granulado resultante se seca en secadores apropiados tales como secadores de placa estándar, secadores de lecho fluidizado, secadores de vacío y microondas, a una temperatura no superior a 60°C. Al granulado seco se le adicionan agentes de carga, desintegrantes, agentes reguladores, agentes alcalinizantes, deslizantes y lubricantes y, si es necesario, otros ingredientes convencionales para formas farmacéuticas de dosificación sólidas. La mezcla resultante se homogeneiza y se comprime en comprimidos o se rellena en cápsulas.

15 Cuando sea necesario, el principio activo, las partículas de formas regulares o irregulares, tales como microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, y formas farmacéuticas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas y similares, se pueden recubrir con el recubrimiento de la presente invención y que proporciona protección del principio activo de los factores ambientales, preferiblemente de la oxidación. En el caso de dichas partículas recubiertas incorporadas en formas farmacéuticas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas y similares, dichas formas farmacéuticas de dosificación se pueden recubrir con cualquier otro del recubrimiento conocido de la técnica anterior.

20 Las partículas o formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica anterior, por ejemplo:

30 Se prepara una mezcla de uno o más formadores de película, un plastificante y opcionalmente uno o más excipientes de los siguientes grupos: agente que aumenta de la viscosidad, agente de carga, deslizante, colorante, surfactante, componente regulador, componente alcalinizante y otros excipientes, dispersando y disolviendo en un solvente y luego se pulveriza sobre el principio activo, partículas de formas regulares o irregulares tales como, por ejemplo, microcápsulas, microesferas, gránulos, pellas y similares, y formas farmacéuticas de dosificación tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas en equipos de recubrimiento apropiados.

35 Si es necesario, el procedimiento de recubrimiento también se puede proporcionar en una atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitrógeno, argón o dióxido de carbono.

40 El objeto de la presente invención es el uso adicional del principio activo en el contexto de dicha invención para la preparación de las partículas recubiertas y/o formas farmacéuticas de dosificación para el tratamiento y el método de tratamiento de diferentes enfermedades mediante la administración del partículas recubiertas y/o formas farmacéuticas de dosificación en las que las enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria arterial, enfermedad coronaria, trastorno vascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad alérgica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad maligna, enfermedad viral (WO 0158443), estados óseos anormales (WO 0137876), trastornos amiloides (trastornos de procesamiento de proteínas precursoras tales como enfermedad de Alzheimer o, síndrome de Down) (WO0132161).

45 La invención se explicará con referencia a los ejemplos adjuntos, que son ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

50 Todos los ejemplos presentados en este documento que se refieren a atorvastatina incluyen atorvastatina amorfa Ca.

Ejemplo 1 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

1.1. Núcleo del comprimido

Tabla 2. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	20.00
Celulosa microcristalina	143.20
Lactosa monohidratada	34.80
Carboximetilcelulosa reticulada	19.20
Hidroxipropilcelulosa	2.00
Polisorbato 80	2.60
Óxido de magnesio	26.00
Dióxido de silicio coloidal	1.20
Estearato de magnesio	1.00

Preparación del núcleo del comprimido

- 5 La atorvastatina, la mitad de celulosa microcristalina, la lactosa monohidrato, la mitad de carboximetilcelulosa reticulada y el 11% del óxido de magnesio total se mezclaron homogéneamente y se granularon con una solución de hidroxipropilcelulosa y polisorbato en agua. El granulado se secó en un secador de lecho fluido y el granulado tamizado se mezcló homogéneamente con la otra mitad de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa reticulada, el resto de óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El granulado homogéneo se comprimió en comprimidos, masa 250 mg, en una prensa de comprimidos convencional.

10 1.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 3. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6%	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	14.00 mg	18.64 mg
Glicerol	1.40 mg	1.86 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

- 15 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon), (111.84 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (11.16 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2576.40 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener diferentes recubrimientos de 6% y 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

20 1.3. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 1, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó mediante la prueba de esfuerzo a 60°C, durante 14 días en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno. El ensayo de los productos oxidativos de atorvastatina en los comprimidos se determinó por cromatografía líquida. Como muestra de referencia se analizaron los comprimidos almacenados a 4°C. Los comprimidos recubiertos se compararon con núcleos de comprimidos sin recubrir.

Tabla 4. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Forma de dosificación farmacéutica	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%)	Peso de glicerol con respecto a la masa de CMC Na (%)	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo 1- comprimido sin recubrir	0	0	0.24	1.01	3.45
Comprimido recubierto del ejemplo 1	6	10	0.19	0.28	0.32
Comprimido recubierto del ejemplo 1	8	10	0.38	0.32	0.19

- 5 Un aumento de los productos de degradación de la atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 1 es aproximadamente tres veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y más de diez veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 1 evita la entrada de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 2 (útil para comprender la invención)

- 10 Composición de un comprimido recubierto

2.1. Núcleo del comprimido

Tabla 5. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	10.00
Celulosa microcristalina	153.20
Lactosa monohidratada	34.80
Carboximetilcelulosa reticulada	19.20
Hidroxipropil celulosa	2.00
Polisorbato 80	2.60
Óxido de magnesio	26.00
Dióxido de silicio coloidal	1.20
Estearato de magnesio	1.00

Preparación del núcleo del comprimido

- 15 La atorvastatina, 53% de la celulosa microcristalina total, monohidrato de lactosa, mitad de carboximetilcelulosa reticulada y 11% del óxido de magnesio total se mezclaron homogéneamente y se granularon con una solución de hidroxipropilcelulosa y polisorbato en agua. El granulado se secó en un secador de lecho fluido y el granulado tamizado se mezcló homogéneamente con el resto de celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa reticulada y óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El granulado homogéneo se comprimió en comprimidos, masa 250 mg, en una prensa de comprimidos convencional.
- 20

2.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 6. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6%	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	14.00 mg	18.640 mg
Glicerol	1.400 mg	1.860 mg
Dióxido de titanio	1.586 mg	2.082 mg
Pigmento amarillo	0.014 mg	0.018 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

- 5 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (111.84 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (11.16 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2576.40 g) y luego mientras se mezclaba, se adicionó una dispersión de concentrado de colorante. Se preparó un concentrado de coloración dispersando una dispersión acuosa de dióxido de titanio (12.492 g) y pigmento amarillo (Sicopharm 10, BASF), (0.108 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener dos recubrimientos diferentes, 6.6% y 8.8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

2.3. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 2, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

- 15 Tabla 7. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Forma de dosificación farmacéutica	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%)	Peso de glicerol con respecto a la masa de CMC Na (%)	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo 2- comprimido sin recubrir	0	0	0.03	1.07	4.04
Comprimido recubierto del ejemplo 2	6.6	10	0.08	0.08	0.06
Comprimido recubierto del ejemplo 2	8.8	10	0.05	0.00	0.04

- 20 Un aumento de los productos de degradación de la atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 2 es aproximadamente más de diez veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y más de sesenta veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 2 previene eficazmente la penetración de oxígeno en el núcleo del comprimido y en el principio activo evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 3 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

- 25 3.1. Núcleo del comprimido

Tabla 8. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	10.00
Celulosa microcristalina	153.20
Lactosa monohidratada	34.80
Carboximetilcelulosa reticulada	19.20
Hidroxipropilcelulosa	2.00
Polisorbato 80	2.60
Óxido de magnesio	26.00
Dióxido de silicio coloidal	1.20
Estearato de magnesio	1.00

Preparación del núcleo del comprimido

- 5 La atorvastatina, 53% de la celulosa microcristalina total, lactosa monohidrato, la mitad de la carboximetilcelulosa reticulada y 11% del óxido de magnesio total se mezclaron homogéneamente y se granularon con una solución de hidroxipropilcelulosa y polisorbato en agua. El granulado se secó en un secador de lecho fluido y el granulado tamizado se mezcló homogéneamente con el resto de celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa reticulada y óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El granulado homogéneo se comprimió en comprimidos, masa 250 mg, en una prensa de comprimidos convencional.

10 3.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 4. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6.6%	8.7%
Carboximetilcelulosa de sodio	14.00 mg	18.64 mg
Glicerol	2.80 mg	3.73 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

- 15 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon), (111.84 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (22.38 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2576.40 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener dos recubrimientos diferentes 6% y 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

20 3.3. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 3, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

Tabla 10. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Forma de dosificación	Peso	del	Peso de glicerol	Aumento del ensayo de productos de
-----------------------	------	-----	------------------	------------------------------------

farmacéutica	recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%)	con respecto a la masa de CMC Na (%)	degradación en % en diferentes atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo 3- comprimido sin recubrir	0	0	0.03	1.07	4.04
Comprimido recubierto del ejemplo 3	6.6	20	0.05	0.06	0.03
Comprimido recubierto del ejemplo 3	8.7	20	0.04	0.00	0.00

De manera similar al ejemplo 2, un aumento de los productos de degradación de atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 3 es aproximadamente más de diez veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y más de cien veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 3 previene eficazmente la entrada de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 4 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

4.1. Núcleo del comprimido

Tabla 11. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	10.00
Celulosa microcristalina	153.20
Lactosa monohidratada	34.80
Carboximetilcelulosa reticulada	19.20
Hidroxipropilcelulosa	2.00
Polisorbato 80	2.60
Óxido de magnesio	26.00
Dióxido de silicio coloidal	1.20
Estearato de magnesio	1.00

Preparación del núcleo del comprimido

La atorvastatina, 53% de la celulosa microcristalina total, lactosa monohidrato, la mitad de la carboximetilcelulosa reticulada y 11% del óxido de magnesio total se mezclaron homogéneamente y se granularon con una solución de hidroxipropilcelulosa y polisorbato en agua. El granulado se secó en un secador de lecho fluido y el granulado tamizado se mezcló homogéneamente con el resto de celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa reticulada y óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El granulado homogéneo se comprimó en comprimidos, masa 250 mg, en una prensa de comprimidos convencional.

4.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 12. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	7.1 %	9.5 %
Carboximetilcelulosa de sodio	14.00 mg	18.64 mg
Glicerol	4.20 mg	5.59 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

5 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (111.84 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (33.54 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2576.40 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener diferentes recubrimientos de 7.1% y 9.5% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

4.3. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 4, en diferentes atmósferas

10 El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

Tabla 13. Aumento del ensayo de los productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Forma de dosificación farmacéutica	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%)	Peso de glicerol con respecto a la masa de CMC Na (%)	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo 4- comprimido sin recubrir	0	0	0.03	1.07	4.04
Comprimido recubierto del ejemplo 4	7.1	30	0.05	0.00	0.07
Comprimido recubierto del ejemplo 4	9.5	30	0.01	0.02	0.03

15 El aumento de los productos de degradación en aire y en atmósfera de oxígeno es extremadamente bajo. El recubrimiento del ejemplo 4 evita efectivamente el ingreso de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo similar a los ejemplos 2 y 3.

Ejemplo 5 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

5.1. Núcleo del comprimido

20 Tabla 14. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Lauril sulfato de sodio	30.0
ProSolv HD 90	160.00

Almidón de maíz pregelatinizado	3.75
Carboximetilcelulosa reticulada	12.50
Estearato de magnesio	1.25
Talco	2.50

Preparación del núcleo del comprimido

5 Se mezclaron homogéneamente la atorvastatina Ca, ProSolv HD 90, lauril sulfato de sodio, almidón de maíz pregelatinizado y carboximetilcelulosa reticulada. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 250 mg, en una habitación con humedad relativa del aire baja controlada.

5.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 15. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6%	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	12.275 mg	16.363 mg
Glicerol	1.225 mg	1.637 mg
Dióxido de titanio	1.406 mg	1.875 mg
Pigmento amarillo	0.094mg	0.125 mg

10 Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

15 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (98.178 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (9.822 g) mientras se mezclaba, se disolvieron en agua (2230 g) y luego mientras se mezclaba se adicionó una dispersión de concentrado colorante. Se preparó un concentrado de coloración dispersando una dispersión acuosa de dióxido de titanio (11.250 g) y pigmento amarillo (Sicopharm 10, BASF), (0.750 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener dos recubrimientos diferentes 6% y 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

Ejemplo 6 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

20 6.1. Núcleo del comprimido

Tabla 16. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Lauril sulfato de sodio	30.0
ProSolv HD 90	149.00
Na ₃ PO ₄ ·12H ₂ O	11.00

Almidón de maíz pregelatinizado	3.75
Carboximetilcelulosa reticulada	12.50
Estearato de magnesio	1.25
Talco	2.50

Preparación del núcleo del comprimido

Se dispersó una solución de $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en la corriente de aire caliente sobre ProSolv SMCC 90. El granulado resultante se secó y tamizó. Se adicionaron atorvastatina, lauril sulfato de sodio, almidón de maíz pregelatinizado y carboximetilcelulosa reticulada y luego se mezclaron homogéneamente. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 250 mg, en una habitación con humedad relativa del aire baja controlada.

6.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 17. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6%	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	12.275 mg	16.363 mg
Glicerol	1.225 mg	1.637 mg
Dióxido de titanio	1.406 mg	1.875 mg
Pigmento amarillo	0.094mg	0.125 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento del núcleo de comprimido

La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (98.178 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (9.822 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2230 g) y luego mientras se mezclaba, se adicionó una dispersión de concentrado de colorante. Se preparó un concentrado de coloración dispersando una dispersión acuosa de dióxido de titanio (11.250 g) y pigmento amarillo (Sicopharm 10, BASF), (0.750 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener dos recubrimientos diferentes 6% y 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

Ejemplo 7 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

7.1. Núcleo del comprimido

Tabla 16. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Lauril sulfato de sodio	30.0
ProSolv HD 90	110.00
Dihidrato de citrato de Na	50.00

Almidón de maíz pregelatinizado	3.75
Carboximetilcelulosa reticulada	12.50
Estearato de magnesio	1.25
Talco	2.50

Preparación del núcleo del comprimido

5 Se dispersó una disolución de dihidrato de citrato de Na en la corriente de aire caliente sobre ProSolv SMCC 90. El granulado resultante se secó y tamizó. Se adicionaron atorvastatina, lauril sulfato de sodio, almidón de maíz pregelatinizado y carboximetilcelulosa reticulada y luego se mezclaron homogéneamente. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 250 mg, en una habitación con humedad relativa del aire baja controlada.

7.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 19. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6%	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	12.275 mg	16.363 mg
Glicerol	1.225 mg	1.637 mg
Dióxido de titanio	1.406 mg	1.875 mg
Pigmento amarillo	0.094mg	0.125 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento del núcleo de comprimido

15 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (98.178 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (9.822 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2230 g) y luego mientras se mezclaba, se adicionó una dispersión de concentrado colorante. Se preparó un concentrado de coloración dispersando una dispersión acuosa de dióxido de titanio (11.250 g) y pigmento amarillo (Sicopharm 10, BASF), (0.750 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener dos recubrimientos diferentes 6% y 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

Ejemplo 8 (útil para comprender la invención)

20 Composición de un comprimido recubierto

8.1. Núcleo del comprimido

Tabla 20. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Lauril sulfato de sodio	5.0
ProSolv HD 90	139.00
Almidón de maíz pregelatinizado	3.00

Carboximetilcelulosa reticulada	10.00
Estearato de magnesio	1.00
Talco	2.00

Preparación del núcleo del comprimido

5 Se dispersó una solución de lauril sulfato de sodio en la corriente de aire caliente sobre atorvastatina Ca. El granulado resultante se secó y tamizó. Se mezclaron homogéneamente ProSolv SMCC 90, almidón de maíz pregelatinizado y carboximetilcelulosa reticulada. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 200 mg.

8.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 21. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa del ingrediente en un recubrimiento (mg)
	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	14.90 mg
Glicerol	1.50 mg

10 Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (109.00 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (11.00 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (2513.60 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener un recubrimiento al 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

15 8.3. Determinación del valor del pH de los comprimidos

El valor de pH del comprimido del ejemplo 8, determinado potenciométricamente, fue de 6.7. Por el mismo procedimiento, se determinó el valor de pH de la mezcla de atorvastatina Ca y ProSolv SMCC 90 (mezcla en una relación equivalente a su relación en peso en un comprimido) y fue de 7.93.

20 Los valores de pH del comprimido y la mezcla del principio activo y la carga ProSolvSMCC 90 se determinaron en 20 ml de dispersión acuosa de 1 comprimido con el ensayo de 40 mg de atorvastatina Ca, es decir, en la dispersión de la mezcla del principio activo y el agente de carga ProSolv SMCC 90 en la cantidad presente en dicho comprimido. El valor de pH se determinó en el equipo analítico 720 KFS Titrimo Methrom utilizando un electrodo de pH combinado micro Methrom 6.0204.100 pH 14/0 70°C.

25 8.4 Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 8, en diferentes atmósferas

30 Se evaluó la influencia de agua/humedad y excipientes farmacéuticos sobre la aparición de productos de degradación (lactona y productos de degradación oxidativa) mediante la prueba de los comprimidos recubiertos en envases (frascos de plástico HDPE) con diferentes desecantes (sin desecante, sílica gel, tamices moleculares). Los comprimidos recubiertos se almacenaron durante 1 mes bajo las condiciones 40/75 (40°C ± 2°C, 75% HR ± 5%). El ensayo de productos de degradación de atorvastatina (lactona y productos de degradación oxidativa) se determinó por cromatografía líquida. Como muestra de referencia se analizaron los comprimidos almacenados en un refrigerador (2-8°C). El contenido de humedad en los comprimidos se midió gravimétricamente determinando la pérdida por secado (LOD).

35 Tabla 22. Aumento en el ensayo de los productos de degradación de la atorvastatina (lactona) en los comprimidos recubiertos de dicha invención, almacenados 1 mes en las condiciones 40/75 (40°C ± 2°C, 75% HR ± 5%)

Desecante	LOD*	Condiciones de	Aumento del ensayo de lactona en % a la
-----------	------	----------------	---

	(%)	almacenamiento	muestra de referencia
Muestra de referencia	5.08	Refrigerador, 1 mes (referencia)	
Sin desecante	5.17	40/75, 1 mes	0.21
2 g de sílica gel	3.49	40/75, 1 mes	0,05
4 g sílica gel	2.73	40/75, 1 mes	0.04
2 g de tamices moleculares	1.99	40/75, 1 mes	0.03
4 g de tamices moleculares	1.55	40/75, 1 mes	0.03
2 g de sílica gel + 2 g de tamices moleculares	1.73	40/75, 1 mes	0.03
LOD *-pérdida por secado			

5

Después de un mes de ensayo bajo la condición de estabilidad acelerada se observó que, debido a un menor porcentaje de humedad en los comprimidos con un desecante adicionado, la lactona en dichos comprimidos se formó en un porcentaje considerablemente menor (nivel 0.05%) en comparación con los comprimidos sin adición de desecante (nivel 0.22%). Bajo el nivel de humedad determinado, las diferencias en el porcentaje de lactona formada en los comprimidos, es decir, por debajo del 3.50% de humedad estimada como pérdida por secado no eran significativas.

Tabla 23. Aumento en el ensayo de productos de degradación de atorvastatina (productos de degradación oxidativa en los comprimidos de dicha invención, almacenados durante un mes en las condiciones 40/75 (40°C ± 2°C, 75% HR ± 5%))

Desecante	LOD* (%)	Condiciones de almacenamiento	Aumento del ensayo de lactona en % a la muestra de referencia	
Muestra de referencia	5.08	Refrigerador, 1 mes (referencia)	Comprimidos sin recubrir	Comprimidos recubiertos según el ejemplo 8
Sin desecante	5.17	40/75, 1 mes	0.20	0.14
2 g de sílica gel	3.49	40/75, 1 mes	0.42	0,12
4 g sílica gel	2.73	40/75, 1 mes	0.34	0.12
2 g de tamices moleculares	1.99	40/75, 1 mes	0.43	0.15
4 g de tamices moleculares	1.55	40/75, 1 mes	0.38	0.13
2 g de sílica gel + 2 g de tamices moleculares	1.73	40/75, 1 mes	0.36	0.11
LOD *-pérdida por secado				

10

Después de un mes de ensayo bajo la condición de estabilidad acelerada, el aumento de los productos de degradación de la atorvastatina (productos de degradación oxidativa) en el comprimido recubierto de dicha invención era significativamente menor que en el comprimido sin recubrir.

Ejemplo 9 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

9.1. Núcleo del comprimido

Tabla 24. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	20.00
Celulosa microcristalina	143.20
Lactosa monohidratada	34.80
Carboximetilcelulosa reticulada	19.20
Hidroxipropilcelulosa	2.00
Polisorbato 80	2.60
Óxido de magnesio	26.00
Dióxido de silicio coloidal	1.20
Estearato de magnesio	1.00

Preparación del núcleo del comprimido

- 5 La atorvastatina, una parte de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, una parte de carboximetilcelulosa reticulada y una parte de óxido de magnesio se mezclaron homogéneamente y se granularon con una solución de hidroxipropilcelulosa y polisorbato en agua. El granulado se secó en un secador de lecho fluido y el granulado tamizado se mezcló homogéneamente con una parte de celulosa microcristalina, una parte de carboximetilcelulosa reticulada, una parte de óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. El granulado homogéneo se comprimió en comprimidos, masa 250 mg, en una prensa de comprimidos convencional.

9.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 25. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%) y la masa de ingredientes en un recubrimiento (mg)	
	6%	8%
Carboximetilcelulosa de sodio	9,800 mg	14,350 mg
Alcohol polivinílico	5,600 mg	6,150 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento de los núcleos de comprimidos

- 15 Se agitó alcohol polivinílico (Mowiol 28-99, Fluca) (36,900 g) en el agua a temperatura ambiente. La mezcla se calentó después a 90°C, se mezcló durante 5 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó la carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (86,100 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas mientras se mezclaba y se agitó durante 60 minutos. La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos para obtener diferentes recubrimientos de 6% y 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

Ejemplo 10 (útil para comprender la invención)

Composición de un comprimido recubierto

10.1. Núcleo del comprimido

Tabla 26. Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Lauril sulfato de sodio	10.0
Pigmento amarillo	0.72
Tris	5.00
ProSolv HD 90	389.48
Almidón glicolato de sodio	28.80
Estearato de magnesio	1.20
Talco	4.80

Preparación del núcleo del comprimido

5 En primer lugar, se preparó un triturado de pigmento amarillo y una parte de ProSolv y después se homogeneizó con el resto de ProSolv. Se adicionaron atorvastatina, Tris, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio y se mezclaron homogéneamente. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 480 mg.

10.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 27. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Masa de ingredientes en el recubrimiento (mg)
Carboximetilcelulosa de sodio	31.700 mg
Glicerol	6.300 mg

10 Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento del núcleo de comprimido

15 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon) (85.59 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas y glicerol (Cognis), (17.01 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (1466.10 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos hasta un recubrimiento al 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

10.3. Desintegración de los comprimidos recubiertos

20 La desintegración de los comprimidos recubiertos se determinó con el aparato de prueba de desintegración (Charles Isci, sin discos) en HCl 0.01 M a 37°C. La desintegración se probó en 12 comprimidos. El tiempo medio de desintegración de 11 comprimidos es de 419.7 s. Uno de los comprimidos no se desintegró incluso después de 15 minutos. El tiempo, cuando el agua perfunde a través del recubrimiento es decisivo para la desintegración del comprimido recubierto.

10.4. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 10, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

25 Tabla 28. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Formulación	Peso del recubrimiento	Peso del con	Peso de glicerol con respecto a la	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes
-------------	------------------------	--------------	------------------------------------	---

farmacéutica	respecto a la masa del núcleo (%)	masa de CMC Na (%)	atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo-comprimido sin recubrir	0	0	0.02	1.48	4.72
Comprimido recubierto del ejemplo 10	8	20	0.22	0.39	0.47

El aumento de los productos de degradación de la atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 10 es aproximadamente más de tres veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y aproximadamente diez veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 10 evita la entrada de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 11

Composición de un comprimido recubierto

11.1. Núcleo del comprimido

Se utilizaron núcleos de comprimidos del ejemplo 1.

11.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 29. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Masa de ingredientes en el recubrimiento (mg)
Carboximetilcelulosa de sodio	31.700 mg
Glicerol	6.300 mg
Tris	3.000 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento del núcleo de comprimido

La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon), (85.59 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas, glicerol (Cognis), (17.01 g) y Tris (PharmaGrade, AppliChem), (8.10 g), mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (1466.10 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos hasta un recubrimiento al 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

11.3. Desintegración de los comprimidos recubiertos

La desintegración de los comprimidos recubiertos se determinó con el aparato de prueba de desintegración (Charles Isci, sin discos) en HCl 0.01 M a 37°C. La desintegración se probó en 12 comprimidos. El tiempo medio de desintegración es de 284.7 s. Por lo tanto, el tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos es significativamente más rápido con la adición de la sustancia alcalinizante (Tris) en el recubrimiento.

11.4. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 11, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

Tabla 30. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Formulación	Peso del recubrimiento	Peso del núcleo con respecto a la	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes
-------------	------------------------	-----------------------------------	---

farmacéutica	respecto a la masa del núcleo (%)	masa de CMC Na (%)	atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo-comprimido sin recubrir	0	0	0.02	1.48	4.72
Comprimido recubierto del ejemplo 11	8	20	0.22	0.21	0.24

5 El aumento de los productos de degradación de la atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 11 es aproximadamente siete veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y aproximadamente veinte veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 11 evita la entrada de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 12

Composición de un comprimido recubierto

12.1. Núcleo del comprimido

10 Se utilizaron núcleos de comprimidos del ejemplo 1.

12.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 31. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Masa de ingredientes en el recubrimiento (mg)
Carboximetilcelulosa de sodio	31.700 mg
Glicerol	6.300 mg
Tris	3.000 mg
Lauril sulfato de sodio	1.500 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento del núcleo de comprimido

15 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon), (85.59 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas, glicerol (Cognis), (17.01 g), Tris (PharmaGrade, AppliChem) (8.10 g) y lauril sulfato de sodio (Texapon K12, Cognis), (4.05 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (1466.10 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos hasta un recubrimiento al 8% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

12.3. Desintegración de los comprimidos recubiertos

20 La desintegración de los comprimidos recubiertos se determinó con el aparato de prueba de desintegración (Charles Isci, sin discos) en HCl 0.01 M a 37°C. La desintegración se probó en 12 comprimidos. El tiempo medio de desintegración es de 287.7 s. Por lo tanto, el tiempo de desintegración de los comprimidos recubiertos es significativamente más rápido con la adición de una sustancia alcalinizante (Tris) y un surfactante (lauril sulfato de sodio) en el recubrimiento.

25 12.4. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 12, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

Tabla 32. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Formulación	Peso del recubrimiento	Peso de glicerol con respecto a la	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes
-------------	------------------------	------------------------------------	---

farmacéutica	respecto a la masa del núcleo (%)	masa de CMC Na (%)	atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo-comprimido sin recubrir	0	0	0.02	1.48	4.72
Comprimido recubierto del ejemplo 12	8	20	0.23	0.23	0.28

El aumento de los productos de degradación de atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 12 es aproximadamente seis veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y aproximadamente diecisiete veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 12 evita la entrada de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 13

Composición de un comprimido recubierto

13.1. Núcleo del comprimido

Tabla 33 Composición del núcleo

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Lauril sulfato de sodio	10.0
Pigmento amarillo	0.72
Tris	5.00
ProSolv HD 90	385.28
Almidón glicolato de sodio	28.80
Almidón de maíz pregelatinizado	7.20
Estearato de magnesio	1.20
Talco	4.80

Preparación del núcleo del comprimido

En primer lugar, se preparó un triturado de pigmento amarillo y una parte de ProSolv y luego se homogeneizó con el resto de ProSolv. Se adicionaron atorvastatina, Tris, lauril sulfato de sodio, almidón de maíz pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y se mezclaron homogéneamente. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 480 mg.

13.2. Recubrimiento del comprimido

Tabla 34. Composición de un recubrimiento

Ingredientes de recubrimiento	Masa de ingredientes en el recubrimiento (mg)
Carboximetilcelulosa de sodio	35.700 mg
Glicerol	7.100 mg

Tris	3.000 mg
Lauril sulfato de sodio	1.000 mg

Preparación de una dispersión de recubrimiento y recubrimiento del núcleo de comprimido

5 La carboximetilcelulosa de sodio (Blanose CMC 7LF PH, Aqualon), (187.425 g) con una viscosidad de 25 a 50 mPas, glicerol (Cognis), (37.275 g), Tris (PharmaGrade, AppliChem) (15.750 g) y lauril sulfato de sodio (Texapon K12, Cognis), (5.250 g) mientras se mezclaban, se disolvieron en agua (3223.500 g). La dispersión resultante se pulverizó sobre los núcleos hasta un recubrimiento al 9% en peso con respecto a la masa del núcleo. Durante el procedimiento de recubrimiento se controló la masa del comprimido y, de este modo, se determinó la masa de recubrimiento.

13.3. Desintegración de los comprimidos recubiertos

10 La desintegración de los comprimidos recubiertos se determinó con el aparato de prueba de desintegración (Charles Isci, sin discos) en HCl 0.01 M a 37°C. La desintegración se probó en 24 comprimidos. El tiempo medio de desintegración es de 387.4 s.

13.4. Análisis de la estabilidad del principio activo en la forma farmacéutica de dosificación del ejemplo 13, en diferentes atmósferas

El efecto del recubrimiento protector se probó como se describe en el ejemplo 1.

15 Tabla 35. Aumento del ensayo de productos de degradación de atorvastatina en los comprimidos almacenados 14 días a 60°C en atmósfera de nitrógeno, aire y oxígeno frente a los comprimidos almacenados a 4°C

Formulación farmacéutica	Peso del recubrimiento con respecto a la masa del núcleo (%)	Peso de glicerol con respecto a la masa de CMC Na (%)	Aumento del ensayo de productos de degradación en % en diferentes atmósferas		
			Nitrógeno	Aire	Oxígeno
Referencia del ejemplo-comprimido sin recubrir	0	0	0.00	1.28	5.27
Comprimido recubierto del ejemplo 13	9	20	0.26	0.23	0.27

20 El aumento de los productos de degradación de la atorvastatina en el comprimido sin recubrir en comparación con el comprimido recubierto del ejemplo 13 es aproximadamente cinco veces mayor para las muestras en atmósfera de aire y aproximadamente diecinueve veces mayor para las muestras en atmósfera de oxígeno. El recubrimiento del ejemplo 13 evita la entrada de oxígeno al núcleo del comprimido y al principio activo, evitando de este modo la aparición de productos de degradación del principio activo.

Ejemplo 14 (útil para comprender la invención)

Comprimido con un principio activo recubierto

25 Tabla 36. Composición de un comprimido con un principio activo recubierto

Ingrediente	Masa (mg)
Atorvastatina (en forma de atorvastatina Ca)	40.00
Carboximetilcelulosa de sodio	3.20
Glicerol	0.32

Lauril sulfato de sodio	30.00
Cellactose 80	133.48
Manitol granulado	30.00
Carboximetilcelulosa reticulada	10.00
Estearato de magnesio	1.00
Talco	2.00

Preparación de un comprimido con un principio activo recubierto

- 5 Se dispersó una solución coloidal de carboximetilcelulosa de sodio y glicerol en la corriente de aire caliente sobre atorvastatina Ca. El principio activo recubierto resultante se secó y tamizó. Se adicionaron Cellactose 80, lauril sulfato de sodio, manitol granulado y carboximetilcelulosa reticulada y después se mezclaron homogéneamente. Se adicionaron estearato de magnesio y talco, se mezclaron homogéneamente y se comprimieron en comprimidos, masa 250 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un recubrimiento que proporciona protección y estabilidad a un principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos y/o una forma farmacéutica de dosificación de la oxidación y permite la liberación del principio activo en todas las partes del tracto gastrointestinal independientemente del valor de pH ambiental, en el que dicho recubrimiento comprende una sustancia formadora de película seleccionada del grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio y una combinación de carboximetilcelulosa de sodio e hidroxietilcelulosa, en la que dicha sustancia formadora de película se adiciona en concentraciones de 60-95% a la cantidad de sólidos en el recubrimiento y dicho recubrimiento comprende además excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes reguladores, agentes alcalinizantes y agentes de superficie activa, y tiene un espesor en el intervalo de 5-200 µm.
2. El recubrimiento según la reivindicación 1, en el que la sustancia formadora de película es carboximetilcelulosa de sodio.
3. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente regulador se selecciona del grupo que consiste en sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico y ácido silícico, aminas en combinación con un ácido fuerte o débil, intercambiadores de iones y cualquier combinación de los mismos.
4. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente regulador es trometamina.
5. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente alcalinizante se selecciona del grupo que consiste en óxidos e hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, óxidos del grupo 4, 5 y/o 6 del sistema periódico, aminas y aminoácidos alcalinos.
6. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente alcalinizante es trometamina.
7. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de superficie activa se selecciona del grupo que consiste en surfactantes iónicos, surfactantes no iónicos, surfactantes catiónicos y cualquier combinación de los mismos.
8. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de superficie activa es lauril sulfato de sodio.
9. El recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recubrimiento comprende además uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en uno o más plastificantes, uno o más agentes aumentadores de la viscosidad de una dispersión de recubrimiento, uno o más agentes de carga, uno o más lubricantes, uno o más colorantes, y excipientes farmacéuticos adicionales conocidos de la técnica anterior para recubrimientos.
10. El recubrimiento según la reivindicación 9, en el que el plastificante se selecciona del grupo que consiste en glicerol, diglicerol, etanolaminas, etilenglicol, polietilenglicoles, glicerol α-monometil éter, glicerol monocloridina, 2,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, 2-nitro-2-metil-1,3-propandiol, propilenglicol, triacetato de glicerilo, copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno, citrato de trietilo, ácido oleico, aceite de coco fraccionado y cualquier combinación de los mismos.
11. El recubrimiento según la reivindicación 9, en el que el agente que aumenta de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, xantano, alginatos, quitosano y cualquier combinación de los mismos.
12. El recubrimiento según la reivindicación 9, en el que la carga se selecciona del grupo que consiste en lactosa, povidex, maltodextrina, manitol, almidón y cualquier combinación de los mismos.
13. El recubrimiento según la reivindicación 9, en el que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, ácido esteárico, estearato cálcico y cualquier combinación de los mismos.
14. El recubrimiento según la reivindicación 9, en el que el colorante se selecciona del grupo que consiste en lacas de aluminio, pigmentos insolubles, tintes solubles en agua, dióxido de titanio, talco, y cualquier combinación de los mismos.
15. Una partícula recubierta que comprende un principio activo sensible a las influencias ambientales, en la que la partícula se recubre con el recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. La partícula recubierta según la reivindicación 15, en la que el principio activo se selecciona del grupo que consiste en inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, itavastatina, simvastatina y lovastatina, captopril, clorpromazina, morfina, ácido L-ascórbico, vitamina E, fenilbutazona, tetraciclinas y omeprazol.
- 5 17. La partícula recubierta según la reivindicación 16, en la que el principio activo es atorvastatina cálcica.
18. La partícula recubierta según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticos.
19. Una forma farmacéutica de dosificación que comprende:
- 10 a) una mezcla de una o más partículas recubiertas según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 y/o una o más partículas no recubiertas que contienen una o más sustancias activas que son sensibles a las influencias ambientales,
- b) uno o más excipientes farmacéuticos,
- c) el recubrimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o cualquier otro recubrimiento conocido en la técnica anterior cuando las partículas recubiertas según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 están incrustadas en la forma farmacéutica de dosificación.
- 15 20. Una forma farmacéutica de dosificación que comprende:
- a) una o más partículas recubiertas según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18,
- b) uno o más excipientes farmacéuticos.
21. La forma farmacéutica de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, en la que el principio activo se define como en una cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17.
- 20 22. La forma farmacéutica de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, que comprende uno o más excipientes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en a) uno o más agentes de carga, b) uno o más aglutinantes, c) uno o más desintegrantes, d) uno o más lubricantes o deslizantes, e) uno o más componentes reguladores, f) uno o más componentes alcalinizantes, g) uno o más surfactantes, y h) otros componentes para la forma farmacéutica de dosificación sólida conocidos en la técnica anterior y que se seleccionan entre el grupo que consiste en
- 25 colorantes, sabores y sustancias adsorbentes.
23. La forma farmacéutica de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, que tiene un contenido de agua por debajo del 5% en peso de toda la forma farmacéutica de dosificación.
24. La forma farmacéutica de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, que tiene un contenido de agua por debajo del 4% en peso de toda la forma farmacéutica de dosificación.
- 30 25. La forma farmacéutica de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, que tiene un contenido de agua por debajo del 3% en peso de toda la forma farmacéutica de dosificación.