

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 693**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2012 PCT/GB2012/051105**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12160352**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2012 E 12722820 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2709592**

54 Título: **Composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica**

30 Prioridad:

20.05.2011 US 201161488222 P
19.12.2011 US 201161577165 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2017

73 Titular/es:

ASTRAZENECA UK LIMITED (100.0%)
1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical
Campus
Cambridge CB2 0AA , GB

72 Inventor/es:

CREEKMORE, JOSEPH, RICHARD;
KOTHARI, SANJEEV, HUKMICHAND;
MUELLER, BRADFORD J. y
PENG, YINGXU

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 643 693 T3

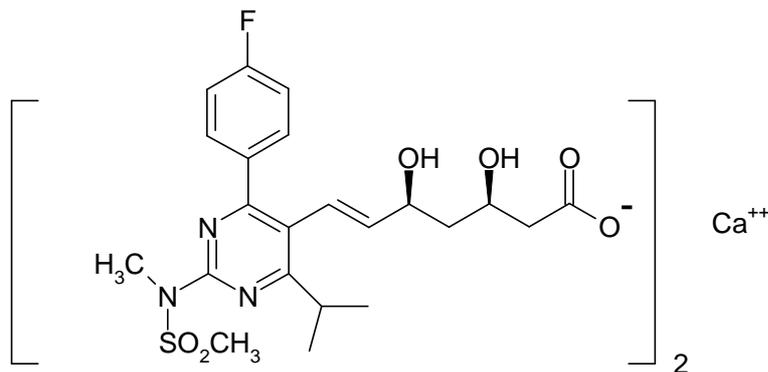
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición farmacéutica de rosuvastatina cálcica

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y más particularmente a una composición farmacéutica que contiene sal de calcio de ácido bis[(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico] (de la fórmula I que figura más adelante, también conocida como rosuvastatina cálcica y a la que se hace referencia más adelante como "el Agente") y procesos para su elaboración.



Fórmula I

10 El Agente se divulga como un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutarilo CoA reductasa (HMG CoA reductasa) en la Solicitud de Patente Europea, Publicación No. 0521471 y en Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444, y es útil en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis.

15 Un problema asociado con el Agente es que, en ciertas condiciones, se degrada. Esto dificulta la formulación del producto y la posibilidad de proporcionar una composición farmacéutica con una vida útil adecuada. Los principales productos de degradación formados son la (3R, 5S) lactona (a la que se hace referencia en la presente más adelante como "la lactona") correspondiente y un producto de oxidación (al que se hace referencia en la presente más adelante como "B2") en los cuales el grupo hidroxilo adyacente al doble enlace carbono-carbono se oxida para formar una funcionalidad de cetona.

20 Por lo tanto, es importante encontrar una composición farmacéutica del Agente que permanezca estable durante un período de tiempo prolongado. También es preferible que dicha composición tenga una buena tasa de flujo para facilitar el procesamiento en formas de dosificación unitarias para la administración oral, por ejemplo, en comprimidos, y características de buena desintegración y disolución cuando se procesa en comprimidos para administración oral, los cuales pueden presentarse con diferentes potencias de dosificación. Nuestra Solicitud Internacional WO01/54668
25 describió dicha formulación estable para comprimidos.

Los pacientes que requieren terapia con estatina también pueden requerir tratamiento simultáneo para otras afecciones cardiovasculares. Una alternativa conveniente para tomar múltiples comprimidos es proporcionar una terapia de combinación de una estatina con otra medicación cardiovascular comúnmente utilizada en un solo comprimido. Formular dicho comprimido de combinación puede ser problemático dado que, por ejemplo, los dos ingredientes
30 activos pueden requerir permanecer separados para evitar la interacción entre sí, o pueden requerir diferentes condiciones (tales como pH o contenido de humedad) para que cada uno de ellos permanezca estable durante el período de vida útil del comprimido. Para proporcionar mayor flexibilidad en la elaboración de un rango de terapias de combinación posibles, sería ventajoso desarrollar un proceso en el cual la estatina pudiera recubrirse sobre un núcleo interno que contenga el otro ingrediente activo, por ejemplo, pulverizando una solución que contenga el Agente sobre un núcleo interno de forma tal que la evaporación del disolvente deje un recubrimiento que contenga el Agente en el núcleo (recubrimiento mediante pulverización). Sin embargo, para lograr una elaboración sólida y reproducible, la estatina, como el Agente, debe ser estable en la solución utilizada en el proceso de recubrimiento (solución de recubrimiento) durante un período prolongado. La inestabilidad del Agente descrito anteriormente sugiere que esto será muy difícil de lograr.

40 El documento WO2007/103557 describe un proceso para recubrir cápsulas mediante pulverización con un recubrimiento que contiene un ingrediente activo y se dirige principalmente a resolver las dificultades asociadas con el proceso de recubrir cápsulas mediante pulverización (tamaño, homogeneidad y solubilidad de la cubierta de la cápsula). Otros documentos importantes de la técnica anterior son WO2005/084666A1, WO2008/069546A1 y US2005/0096391A1.

- Los investigadores de la presente sorprendentemente han descubierto condiciones en las que el Agente puede ser recubierto mediante pulverización sobre un núcleo de comprimido, pudiendo contener el núcleo otro ingrediente activo, y que la formulación de comprimidos resultante podría permanecer dentro de límites aceptables para productos de degradación, incluyendo los productos de degradación lactona y B2 mencionados anteriormente, para la duración de una vida útil comercialmente viable, en base a ensayos de estabilidad.
- De forma análoga, el Agente también puede utilizarse para recubrir mediante pulverización los núcleos de píldoras o gránulos mediante el mismo proceso y luego estas píldoras o gránulos adicionalmente pueden formularse en, por ejemplo, comprimidos.
- Se comprenderá, por lo tanto, que “núcleo interno” puede referirse al núcleo de un comprimido, píldora o gránulo.
- La invención se refiere a un proceso para la formación de una formulación farmacéutica que comprende una capa que contiene rosuvastatina cálcica, comprendiendo dicho proceso recubrir mediante pulverización con una solución que comprende rosuvastatina cálcica, un agente estabilizante y un primer polímero de recubrimiento en agua el núcleo de un comprimido, píldora o gránulo, en donde el agente estabilizante se selecciona de una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico en donde el calcio o magnesio reemplaza todos los protones.
- En un primer aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una capa que contiene rosuvastatina cálcica con la que se recubre mediante pulverización un núcleo de comprimido, píldora o gránulo, comprendiendo dicha capa que contiene rosuvastatina cálcica, rosuvastatina cálcica, dicho agente estabilizante y un primer polímero de recubrimiento en una relación de entre aproximadamente 1:8 y 2:1. En este contexto “aproximadamente” debe entenderse que significa +/- 0.1.
- En un aspecto, el Agente se pulveriza sobre un núcleo de comprimido. En otro aspecto, el Agente se pulveriza sobre un núcleo de píldora. En un aspecto adicional, el Agente se pulveriza sobre un núcleo de gránulo.
- Cuando el Agente se pulveriza sobre un núcleo de píldora o gránulo, el núcleo recubierto puede procesarse adicionalmente mediante procesos conocidos en la técnica y/o descritos en la presente para formar un producto farmacéutico (tal como una cápsula o comprimido).
- En una realización, el primer polímero de recubrimiento comprende hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) y polietilenglicol (PEG). En otra realización, el primer polímero de recubrimiento comprende alcohol polivinílico (PVA) y polietilenglicol (PEG).
- Adecuadamente, el primer polímero de recubrimiento se proporciona como Opadry YS-1 10925A u Opadry 85F19250 o equivalentes. Opadry YS-1 10925A contiene 90.90% p/p de hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa) (tipo 2910, 6cps) y 9.10% p/p de polietilenglicol 400 (y es, por lo tanto, una mezcla de HPMC/PEG). Opadry 85F19250 contiene 52.260% p/p de alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, 30.00% p/p de talco, 14.74% p/p de polietilenglicol 3350 y 3.00% p/p de polisorbato 80 (y es, por lo tanto, una mezcla de PVA/PEG). Se entenderá que polímeros equivalentes también tienen HPMC/PEG o PVA/PEG como componentes en relaciones similares a las de los dos polímeros descritos anteriormente. Adicionalmente, puede sustituirse HPC (hidroxipropilcelulosa) por una porción de la HPMC. Asimismo, pueden utilizarse plastificantes alternativos tales como triacetina, sebecato de dibutilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, ftalatato de dibutilo, ftalatato de dietilo, ftalatato de dimetilo, glicerina, propilenglicol, benzoato de bencilo, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, clorobutanol, sorbitol y/o diacetina.
- La capa que contiene rosuvastatina cálcica comprende un agente estabilizante, en donde dicho agente estabilizante se selecciona de sales de calcio farmacéuticamente aceptables de ácidos orgánicos en donde el calcio reemplaza todos los protones (tal como acetato de calcio, lactato de calcio, succinato de calcio y fumarato de calcio) y sus equivalentes magnesio.
- Debería controlarse el contenido de humedad del comprimido y secarse suficientemente la capa que contiene rosuvastatina cálcica para alcanzar esto. En un aspecto, el contenido de agua del comprimido es menor que 1.40% p/p. En un aspecto adicional, el contenido de agua es menor que 1.2% p/p, tal como menor que 1.0% p/p, tal como menor que 0.8% p/p. Se comprenderá que un mayor contenido de agua tiende a promover una degradación más rápida de la rosuvastatina cálcica. Un mayor contenido de agua puede tolerarse en formulaciones que contienen los agentes estabilizantes, tales como acetato de calcio.
- El contenido de agua se midió pesando 10 comprimidos y calentando los comprimidos a 50°C a una humedad relativa entre 30 y 50% durante 24 horas en un horno. Los comprimidos se calentaron durante aproximadamente 24 h (no menos de 23.5 h). Después de enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, los comprimidos se pesaron nuevamente para calcular el contenido de humedad.
- Se comprenderá que, para medir el contenido de humedad en cada recubrimiento, el proceso descrito anteriormente debe llevarse a cabo después de que se aplica cada recubrimiento.
- La capa que contiene rosuvastatina cálcica se utiliza para recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo. En un aspecto, el núcleo del comprimido, píldora o gránulo no contiene un ingrediente activo. En otro aspecto el núcleo del comprimido, píldora o gránulo contiene un ingrediente activo que no es rosuvastatina cálcica. En un aspecto adicional

el núcleo del comprimido, píldora o gránulo también contiene rosuvastatina cálcica. "Ingrediente activo" significa un ingrediente que presenta una actividad biológica deseada.

5 En un aspecto, el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se recubre con una capa de subrecubrimiento de un segundo polímero de recubrimiento antes de recubrir mediante pulverización con la capa que contiene rosuvastatina cálcica. El segundo polímero de recubrimiento puede ser cualquier polímero adecuado que sea compatible con el primer polímero de recubrimiento utilizado en la capa que contiene rosuvastatina. De forma ventajosa, el primer y el segundo polímero de recubrimiento son iguales. La presencia de la capa de subrecubrimiento es esencial si el núcleo del comprimido, píldora o gránulo contiene un ingrediente activo que no es compatible con rosuvastatina (por ejemplo, debido a su pH), ya que la capa de subrecubrimiento evita el contacto entre las dos. La presencia de la capa de subrecubrimiento es a menudo deseable para proporcionar una superficie homogénea para pulverizar sobre la misma la capa que contiene rosuvastatina, ayudando, de esta forma, a la uniformidad de la capa que contiene rosuvastatina.

10 El segundo polímero de recubrimiento en el subrecubrimiento puede ser el mismo que el primer polímero de recubrimiento en la capa que contiene rosuvastatina cálcica, o puede ser diferente pero compatible con el mismo. En un aspecto, el primer y el segundo polímero de recubrimiento son iguales. Adecuadamente el segundo polímero de recubrimiento se proporciona como Opadry YS-1 10925A u Opadry 85F19250 o equivalentes, tal como se describió anteriormente.

15 El núcleo del comprimido, píldora o gránulo puede ser de cualquier tamaño adecuado para recubrimiento utilizando equipamiento para recubrimiento estándar. El núcleo del comprimido, píldora o gránulo puede formularse para liberación inmediata, liberación controlada o liberación modificada, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Se comprenderá que, en la presente, la expresión "liberación controlada", que en la presente también puede describirse como "liberación extendida", se refiere a formulaciones en las cuales el ingrediente activo se libera en el cuerpo durante un período de tiempo extendido. Se comprenderá que, en la presente, la expresión "liberación modificada" se refiere a formulaciones en donde la liberación del ingrediente activo en el cuerpo ocurre de una manera específica – por ejemplo, esto puede incluir la liberación con cierto retraso o la liberación en determinadas condiciones de pH (tal como el uso de un recubrimiento entérico para evitar la liberación del ingrediente activo hasta que el comprimido alcance cierto punto en el tracto digestivo).

El comprimido también puede formularse para desintegrarse cuando se mastica.

20 Opcionalmente, la capa que contiene rosuvastatina cálcica se recubre con un recubrimiento superior (recubrimiento exterior) que comprende un tercer polímero de recubrimiento, por ejemplo, para proporcionar protección para el comprimido contra el daño por impacto, o la acción del aire, agua o luz. En un aspecto, la capa que contiene rosuvastatina cálcica se recubre con un recubrimiento superior (recubrimiento exterior). Adecuadamente el recubrimiento superior contiene un polímero de HPMC-PEG o PVA-PEG (particularmente a HPMC-PEG).

25 En un aspecto, el tercer polímero de recubrimiento adicionalmente comprende agentes colorantes y/u opacificantes de luz. Agentes colorantes adecuados son cualquiera de los conocidos en la técnica. Opacificantes de luz adecuados son los conocidos en la técnica, en particular dióxido de titanio y/u óxido férrico.

30 En un aspecto, el tercer polímero de recubrimiento adicionalmente comprende óxido férrico (y opcionalmente también dióxido de titanio) en cantidades suficientes para evitar la penetración de la luz a través del recubrimiento superior. Se comprenderá que hay mayor riesgo de degradación debido al efecto de la luz cuando la rosuvastatina cálcica se esparce en una capa fina sobre todo el núcleo del comprimido que en un comprimido convencional en donde la rosuvastatina se presenta como partículas dentro de una matriz de excipientes. Por tal motivo, puede requerirse una mayor cantidad de opacificante para evitar la degradación en las formulaciones de la presente invención.

Anteriormente se ha descubierto que el óxido férrico es particularmente efectivo para prevenir la degradación de rosuvastatina por causa de la luz (ver WO01/54669). Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, el recubrimiento exterior (superior) comprende un recubrimiento protector contra la luz que contiene óxido férrico.

35 Adecuadamente, el recubrimiento superior del tercer polímero se proporciona como Opadry 03B94523 u Opadry II 85F94317. Opadry 03B94523 consiste en 65.90% p/p de hipromelosa, tipo 2910, 6cps, 9.10% p/p de polietilenglicol 400, 24.45% p/p de dióxido de titanio y 0.55% p/p de óxido férrico rojo. Opadry II 85F94317 consiste en 40.0% p/p de alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, 14.8% p/p de talco, 20.2% p/p de polietilenglicol 3350, 24.27% p/p de dióxido de titanio y 0.73% p/p de óxido férrico.

40 En un aspecto, el tercer polímero de recubrimiento es igual al primer polímero de recubrimiento. En una realización, el primer, segundo y tercer polímero de recubrimiento comprenden, por ejemplo, polímeros de HPMC-PEG. Se comprenderá que aunque el primer, segundo y tercer polímero de recubrimiento pueden comprender un polímero de HPMC-PEG, cada capa puede tener diferentes componentes adicionales tal como se describió anteriormente en la presente.

45 Adicionalmente, pueden agregarse otros componentes a la formulación a efectos cosméticos o comerciales. Por ejemplo, puede agregarse un saborizante para enmascarar el sabor de uno o más componentes. De forma conveniente, puede agregarse un saborizante en el recubrimiento superior.

- 5 En una realización (IA) de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una capa que contiene rosuvastatina cálcica con la que se recubre un núcleo de comprimido, píldora o gránulo, comprendiendo dicha capa que contiene rosuvastatina cálcica, rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG en una relación de entre aproximadamente 1:8 y 2:1, en donde con la capa que contiene rosuvastatina cálcica se recubre el núcleo del comprimido, píldora o gránulo con recubrimiento mediante pulverización de una solución de rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG en agua.
- 10 En otra realización (IB) de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una capa que contiene rosuvastatina cálcica con la que se recubre un núcleo de comprimido, píldora o gránulo, comprendiendo dicha capa que contiene rosuvastatina cálcica, rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG, en donde la formulación adicionalmente se recubre con una capa exterior que comprende un polímero de HPMC y óxido férrico.
- 15 En otra realización (IC) de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido, píldora o gránulo recubierto mediante pulverización con una capa que comprende rosuvastatina cálcica en un polímero de HPMC/PEG, en donde la formulación adicionalmente se recubre con una capa exterior que comprende un polímero de HPMC y óxido férrico, en donde con la capa que contiene rosuvastatina cálcica se recubre el núcleo del comprimido, píldora o gránulo con recubrimiento mediante pulverización de una solución de rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG en agua.
- 20 En un aspecto de estas realizaciones (IA), (IB) y (IC), el núcleo del comprimido, píldora o gránulo contiene un ingrediente activo que no es rosuvastatina cálcica. En un aspecto adicional, este ingrediente activo tampoco se selecciona de uno o más de: niacina o un análogo de niacina, un fibrato, metformina, un inhibidor de CETP y/o aspirina. En un aspecto adicional, este ingrediente activo es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, trombóticas o relacionadas con la diabetes, aunque preferiblemente no es uno de los agentes mencionados en el aspecto del párrafo anterior. En un aspecto adicional, este ingrediente activo se selecciona de aquellos mencionados a continuación en la presente.
- 25 En estas realizaciones (IA), (IB) y (IC), la solución que comprende rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG adicionalmente comprende un agente estabilizante, particularmente acetato de calcio.
- En un aspecto adicional de estas realizaciones (IA), (IB) y (IC) el núcleo del comprimido, gránulo o píldora se recubre con un subrecubrimiento de polímero (particularmente un polímero de HPMC/PEG) antes de recubrir mediante pulverización con la solución de rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG en agua.
- 30 Se comprenderá que un núcleo de píldora contendrá varios excipientes, así como opcionalmente un ingrediente activo (tal como se describe en la presente). Puede utilizarse cualquier excipiente convencional, tal como se conoce en la técnica (tal como rellenos, desintegrantes o lubricantes) siempre que sean compatibles con cualquier ingrediente activo presente y compatibles con cualquier polímero de recubrimiento o con la capa que contiene rosuvastatina si van a estar en contacto directo.
- 35 Tal como se mencionó anteriormente en la presente, este método de formulación de rosuvastatina puede aplicarse a píldoras o gránulos. Se comprenderá que dichas píldoras o gránulos recubiertos pueden formularse ellos mismos en comprimidos y la tercera capa de recubrimiento (recubrimiento exterior o recubrimiento superior) puede aplicarse después a todo el comprimido. Para formularse adicionalmente, las píldoras o gránulos recubiertos pueden mezclarse con otros excipientes y luego comprimirse en comprimidos. Se comprenderá que este método podrá permitir la formación de, por ejemplo, comprimidos masticables, mediante procesos conocidos en la técnica.
- 40 Los comprimidos masticables se diseñan para ser masticados y no tragados enteros. Típicamente, una formulación para un comprimido masticable contendrá un azúcar (por ejemplo, sacarosa) o alcohol de azúcar o poliol (tal como manitol o xilitol). Se prefieren los alcoholes de azúcar, ya que proporcionan una sensación de frescura. Típicamente, los comprimidos masticables contienen un lubricante, tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio o una combinación de los mismos. Otros lubricantes incluyen aceite vegetal hidrogenado y estearilfumarato de sodio. Pueden agregarse colorantes, saborizantes y edulcorantes. Edulcorantes típicos son sacarina (o sales de la misma), aspartamo, acesulfamo potásico, combinación de aspartamo-acesulfamo potásico, sucralosa y estevia. Otro edulcorante posible es ciclamato (o sales del mismo). Pueden agregarse otros ingredientes, tales como almidones (por ejemplo, para aumentar la sensación de suavidad en la boca) o deslizantes si es necesario o se desea.
- 45 Después de mezclar, los comprimidos se comprimen. Los comprimidos masticables son típicamente más grandes que los comprimidos para que haya volumen suficiente para masticar y/o aumentar la capacidad portadora de los ingredientes de los comprimidos.
- 50 Para incorporar las formulaciones de la invención, los comprimidos masticables deberían formularse en ausencia de agua, por ejemplo, mediante adición de los gránulos que contienen rosuvastatina después de que se completa la granulación o como una mezcla de compresión directa.
- 55 Los comprimidos desintegrables oralmente (ODT) están diseñados para colocarse en la lengua y desintegrarse en la lengua en un corto período de tiempo (tal como en 30 segundos). Mientras el mecanismo de desintegración del comprimido es diferente del de los comprimidos masticables, hay ciertas áreas de similitud, tal como el planteo precedente acerca del uso de azúcares, colorantes, edulcorantes y saborizantes. De forma ventajosa puede utilizarse

un saborizante que aumente la producción de saliva, por ejemplo, menta. Se utilizan lubricantes pero la cantidad de lubricante debe limitarse dado que ralentiza el ingreso del agua o drenaje.

Típicamente, los ODT contienen un alcohol de azúcar o combinación con otros alcoholes de azúcar y/o almidón que se muelen hasta lograr un tamaño pequeño de partícula para facilitar un rápido drenaje y disolución. Los ingredientes se mezclan juntos como una mezcla en polvo. Se limita la cantidad de lubricante y/o se utiliza una prensa de comprimidos que pulveriza el lubricante sobre la pared del troquel.

Tal como se mencionó anteriormente, la rosuvastatina cálcica es un inhibidor de HMG-CoA reductasa y es bien conocida por su efecto en la disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las formulaciones farmacéuticas de esta invención son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con colesterol LDL alto. Dado que el núcleo del comprimido, píldora o gránulo también puede contener un ingrediente activo que puede ser útil en sí mismo contra afecciones diferentes a aquellas que se tratan con inhibidores de HMG-CoA reductasa, las formulaciones de la invención pueden presentar una variedad de usos posibles.

Adecuadamente, el ingrediente activo que puede estar presente en el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se selecciona de niacina y análogos de niacina, biguanidas (ejemplos incluyen metformina, fenformina, buformina), sulfonilureas (ejemplos incluyen clorpropamida, gliburida, glimeperida), tiazolidinadionas (ejemplos incluyen rosiglitazona, pioglitazona), inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de fosfodiesterasa-5, ácidos carboxílicos anfipáticos (ejemplos incluyen fenofibrato, gemfibrozil), inhibidor de fosfodiesterasa-3 (ejemplos incluyen cilostazol), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplos incluyen tienopiridinas (un ejemplo incluye clopidigrel) prasugrel, aspirina), inhibidores del Factor Xa, dipiridamol, bloqueadores de canales de calcio periféricos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de trombina directa (ejemplos incluyen dabigatrán), coenzima Q-10, vitamina D1 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol).

En un aspecto adicional, adecuadamente el ingrediente activo que puede estar presente en el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se selecciona de biguanidas (ejemplos incluyen metformina, fenformina, buformina), sulfonilureas (ejemplos incluyen clorpropamida, gliburida, glimeperida), tiazolidinadionas (ejemplos incluyen rosiglitazona, pioglitazona), inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de fosfodiesterasa-5, inhibidor de fosfodiesterasa-3 (ejemplos incluyen cilostazol), inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplos incluyen tienopiridinas (ejemplo incluye clopidigrel) prasugrel), inhibidores del Factor Xa, dipiridamol, bloqueadores de canales de calcio periféricos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de trombina directa (ejemplos incluyen dabigatrán), coenzima Q-10, vitamina D1 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol).

En un aspecto adicional, adecuadamente el ingrediente activo que puede estar presente en el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se selecciona de sulfonilureas (ejemplos incluyen clorpropamida, gliburida, glimeperida), tiazolidinadionas (ejemplos incluyen rosiglitazona, pioglitazona), inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de fosfodiesterasa-5, inhibidor de fosfodiesterasa-3 (ejemplos incluyen cilostazol), inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplos incluyen tienopiridinas (ejemplo incluye clopidigrel) prasugrel), inhibidores del Factor Xa, dipiridamol, bloqueadores de canales de calcio periféricos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de trombina directa (ejemplos incluyen dabigatrán), coenzima Q-10, vitamina D1 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol).

En un aspecto adicional, adecuadamente el ingrediente activo que puede estar presente en el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se selecciona de sulfonilureas (ejemplos incluyen clorpropamida, gliburida, glimeperida), tiazolidinadionas (ejemplos incluyen rosiglitazona, pioglitazona), inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de fosfodiesterasa-5, inhibidor de fosfodiesterasa-3 (ejemplos incluyen cilostazol), inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplos incluyen tienopiridinas (ejemplo incluye clopidigrel) prasugrel), inhibidores del Factor Xa, dipiridamol, bloqueadores de canales de calcio periféricos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de trombina directa (ejemplos incluyen dabigatrán), coenzima Q-10, vitamina D1 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol).

En un aspecto adicional adecuadamente el ingrediente activo que puede estar presente en el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se selecciona de agonistas de GPR40 (ejemplos incluyen TAK 875 y AMG 837), fármacos antiobesidad (ejemplos incluyen Qnexa (una combinación de dosis fija de fentermina y topiramato), Contrave (una combinación de dosis fija de bupropión y naltresona) y Lorcqess (lorcaserina)).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un método para tratar enfermedades cardiovasculares que comprende administrar una formulación adecuada de la invención a un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

Se comprenderá que los ingredientes activos utilizados dependerán de la enfermedad o afección a ser tratada y el experto en la técnica comprenderá los usos de los ingredientes activos descritos anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de la formulación farmacéutica para el tratamiento de

enfermedades cardiovasculares, enfermedades trombóticas y/o enfermedades relacionadas con la diabetes.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de la formulación farmacéutica en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades trombóticas y/o enfermedades relacionadas con la diabetes.

- 5 En una realización de estos aspectos, el uso es para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otra realización, el uso es para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y trombóticas. En una realización adicional, el uso es para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y relacionadas con la diabetes.

10 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso para la elaboración de una formulación que comprende recubrir mediante pulverización de una solución que comprende rosuvastatina cálcica y un primer polímero de recubrimiento en agua un núcleo de comprimido, píldora o gránulo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la elaboración de una formulación que comprende recubrir mediante pulverización de una solución que comprende rosuvastatina cálcica y un primer polímero de recubrimiento en agua un núcleo de comprimido, píldora o gránulo para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona adicionalmente un proceso para la elaboración de una formulación que comprende:

- a) Recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo con una capa de subrecubrimiento de un segundo polímero de recubrimiento;
- 20 b) Recubrir mediante pulverización con la solución que comprende rosuvastatina cálcica y un primer polímero de recubrimiento en agua el núcleo del comprimido, píldora o gránulo recubierto para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona adicionalmente un proceso para la elaboración de una formulación que comprende:

- 25 a) Opcionalmente recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo con una capa de subrecubrimiento de un segundo polímero de recubrimiento;
- b) Recubrir mediante pulverización con la solución que comprende rosuvastatina cálcica y un primer polímero de recubrimiento en agua el núcleo (opcionalmente recubierto) del comprimido, píldora o gránulo para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica; y
- 30 c) Recubrir la capa que contiene rosuvastatina cálcica con un recubrimiento exterior que comprende un tercer polímero de recubrimiento.

En una realización de los aspectos precedentes de la invención, el núcleo del comprimido, píldora o gránulo comprende un ingrediente activo que no es rosuvastatina cálcica y que, en particular, se selecciona de las listas de los ingredientes activos descritos anteriormente en la presente.

35 De forma conveniente en los aspectos y realizaciones precedentes de la invención, el primer polímero de recubrimiento comprende HPMC y PEG, o PVA y PEG (más particularmente HPMC y PEG) como constituyentes principales. Adicionalmente, el primer polímero de recubrimiento también comprende un agente estabilizante, tal como acetato de calcio.

40 De forma conveniente, el primer polímero de recubrimiento, segundo polímero de recubrimiento (cuando se utiliza) y tercer polímero de recubrimiento (cuando se utiliza) son todos iguales y en particular todos comprenden HPMC y PEG, o PVA y PEG, más particularmente todos comprenden HPMC y PEG. Se comprenderá que incluso en donde el primer polímero de recubrimiento, segundo polímero de recubrimiento (cuando se utiliza) y tercer polímero de recubrimiento (cuando se utiliza) se describen en la presente como todos iguales, cada capa puede comprender diferentes componentes adicionales. La capa que contiene rosuvastatina cálcica también comprende agentes estabilizantes tales como se describen anteriormente en la presente y el recubrimiento exterior también puede comprender aditivos (en particular óxido férrico), de forma tal que proporcione protección a la rosuvastatina cálcica contra la degradación por

45 causa de la luz.

En un aspecto, la capa de subrecubrimiento (cuando se utiliza), la capa que contiene rosuvastatina cálcica y la capa de recubrimiento exterior (cuando se utiliza) se aplican todas mediante técnicas de recubrimiento mediante pulverización.

50 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la elaboración de una formulación que comprende:

- a) Opcionalmente recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo con una capa de subrecubrimiento de un polímero de HPMC/PEG (que opcionalmente comprende componentes adicionales tal como se describen anteriormente en la presente, particularmente acetato de calcio o BHA, más particularmente acetato de

calcio);

- b) Recubrir mediante pulverización de una solución que comprende rosuvastatina cálcica, un agente estabilizante y un polímero de HPMC/PEG en agua el núcleo (opcionalmente recubierto) del comprimido, píldora o gránulo para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica.

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona adicionalmente un proceso para la elaboración de una formulación que comprende:

- a) Opcionalmente recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo con una capa de subrecubrimiento de un polímero de HPMC/PEG (que opcionalmente comprende componentes adicionales tal como se describen anteriormente en la presente, particularmente acetato de calcio o BHA, más particularmente acetato de calcio);

- b) Recubrir mediante pulverización de una solución que comprende rosuvastatina cálcica, un agente estabilizante y un polímero de HPMC/PEG en agua el núcleo (opcionalmente recubierto) del comprimido, píldora o gránulo para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica; y

- c) Recubrir la capa que contiene rosuvastatina cálcica con un recubrimiento exterior que comprende un polímero de HPMC/PEG (que opcionalmente comprende componentes adicionales, tal como óxido férrico).

En un aspecto de estos procesos previos, el núcleo del comprimido, píldora o gránulo comprende un ingrediente activo que no es rosuvastatina cálcica. En un aspecto adicional, este ingrediente activo tampoco se selecciona de uno o más de: niacina o un análogo de niacina, un fibrato, metformina, un inhibidor de CETP y/o aspirina. En un aspecto adicional este ingrediente activo es útil para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, trombóticas o relacionadas con la diabetes, aunque preferiblemente no es uno de los agentes mencionados en el aspecto del párrafo anterior. En un aspecto adicional, este ingrediente activo se selecciona de aquellos mencionados a continuación en la presente:

sulfonilureas (ejemplos incluyen clorpropamida, gliburida, glimeperida), tiazolidinadonas (ejemplos incluyen rosiglitazona, pioglitazona), inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de fosfodiesterasa-5, inhibidor de fosfodiesterasa-3 (ejemplos incluyen cilostazol), inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplos incluyen tienopiridinas (ejemplo incluye clopidigrel) prasugrel), inhibidores del Factor Xa, dipiridamol, bloqueadores de canales de calcio periféricos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de trombina directo (ejemplos incluyen dabigatrán), coenzima Q-10, vitamina D1 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalfiferol), agonistas de GPR40 (ejemplos incluyen TAK 875 y AMG 837), fármacos antiobesidad (ejemplos incluyen Qnexa™ (una combinación de dosis fija de fentermina y topiramato), Contrave™ (una combinación de dosis fija de bupropión y naltresona) y Lorcress™ (lorcaserina)).

En una realización de todos los aspectos de los procesos precedentes, la capa que contiene rosuvastatina comprende rosuvastatina cálcica y el primer polímero de recubrimiento en una relación de entre aproximadamente 1:8 y 2:1

En otro aspecto adicional de la invención se proporciona un producto que puede obtenerse mediante el proceso tal como se describió anteriormente en la presente. En otro aspecto adicional de la invención se proporciona un producto obtenido mediante el proceso tal como se describió anteriormente en la presente.

Un aspecto adicional de la invención comprende una solución estable de rosuvastatina cálcica y un polímero de HPMC/PEG en agua.

Puede evaluarse cuán adecuadas son las formulaciones de la invención mediante monitoreo de la formación de productos de degradación, según las Pautas de la ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización). El análisis de la degradación del producto en condiciones específicas para períodos específicos de tiempo determina la posible vida útil y condiciones de almacenamiento del producto.

Aspectos adicionales de la invención comprenden:

1. Una formulación farmacéutica que comprende una capa que contiene rosuvastatina cálcica con la que se recubre mediante pulverización un núcleo de comprimido, píldora o gránulo, comprendiendo dicha capa que contiene rosuvastatina cálcica, rosuvastatina cálcica y un primer polímero de recubrimiento en una relación de entre aproximadamente 1:8 y 2:1.

2. Una formulación farmacéutica tal como se define en 1, en donde la capa que contiene rosuvastatina cálcica adicionalmente comprende un agente estabilizante.

3. Una formulación farmacéutica tal como se define en 1 o 2 en donde el núcleo del comprimido, píldora o gránulo se recubre con un subrecubrimiento de un segundo polímero de recubrimiento antes de recubrir mediante pulverización con la capa que contiene rosuvastatina cálcica.

4. Una formulación farmacéutica tal como se define en 3 en donde el primer y el segundo polímero de recubrimiento son iguales.

5. Una formulación farmacéutica tal como se define anteriormente en donde la capa que contiene rosuvastatina cálcica se recubre adicionalmente con un recubrimiento exterior de un tercer polímero de recubrimiento.

6. Una formulación farmacéutica tal como se define en 5 en donde el recubrimiento exterior adicionalmente comprende un colorante y/o un opacificante de luz.

5 7. Una formulación farmacéutica tal como se define en 5 o 6 en donde el tercer polímero de recubrimiento es igual al segundo polímero de recubrimiento.

8. Un proceso para la formación de la formulación definida en cualquiera de 1 a 7, comprendiendo dicho proceso recubrir mediante pulverización de una solución que comprende rosuvastatina cálcica y un primer polímero de recubrimiento en agua un núcleo de comprimido, píldora o gránulo.

10 **Ejemplos**

Los comprimidos en los ejemplos descritos a continuación se recubrieron utilizando una máquina de recubrimiento con tambor perforado pero también puede utilizarse otro equipamiento para un recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

Se les dio forma de cápsula a los comprimidos de núcleo, los cuales tuvieron las siguientes dimensiones aproximadas: 9.8 mm x 19.3 mm con un espesor de aproximadamente 8 mm.

15 A continuación, el término “subrecubrimiento” se refiere a la capa de subrecubrimiento, la expresión “recubrimiento que contiene el Agente” se refiere a la capa que contiene rosuvastatina cálcica y la expresión “recubrimiento superior” se refiere a la capa de recubrimiento exterior.

Ejemplo comparativo 1

Tabla 1 Formulación del Ejemplo 1

	<i>por comp (mg)</i>
Comprimidos de núcleo	1200
Opadry YS-1-10925A	60
Agua	740

20 Los comprimidos de núcleo se recubrieron utilizando una mezcla que contenía Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 70 g/min, durante 184 minutos, con una temperatura de entrada de 70-72°C

Ejemplo comparativo 2

Tabla 2

	<i>por comp (mg)</i>
Comprimidos de núcleo	1200
Opadry II 85F19250	60
Agua	740

25 Los comprimidos de núcleo se recubrieron utilizando una mezcla que contenía Opadry II 85F19250 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 70 g/min, durante 160 minutos, con una temperatura de entrada de 70-73°C

Ejemplo comparativo 3

Tabla 3

<i>Subrecubrimiento</i>	<i>por comp (mg)</i>
Como el Ejemplo 1	
<i>Recubrimiento que contiene el Agente</i>	<i>por comp (mg)</i>
Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8

Opadry YS-1-10925A	166.4
Agua	3972.8
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1484
Opadry 03B94523	72.3
Agua	891.7

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 330 minutos, con una temperatura de entrada de 56.0-61.9°C.

5 Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 70 minutos, con una temperatura de entrada de 60.8-62.5°C

Ejemplo comparativo 4

Tabla 4

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	166.4
Agua	3972.8
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1480
Opadry 03B94523	72.3
Agua	891.7

10 Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 342 minutos, con una temperatura de entrada de 69.1-72.7°C.

Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 50 minutos, con una temperatura de entrada de 52.2-58.5°C

15 **Ejemplo comparativo 5**

Tabla 5

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	166.4

BHA	0.52
Etanol USP	4.68
Agua	3967.6
Recubrimiento superior	por comp (mg)
comprimidos recubiertos con el Agente	1482
Opadry 03B94523	72.3
Agua	891.7

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A, solución de BHA-etanol y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 340 minutos, con una temperatura de entrada de 58.4-61.0°C.

5 Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 65 minutos, con una temperatura de entrada de 62.0-65.1°C

Ejemplo comparativo 6

Tabla 6

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	166.4
BHA	0.52
Etanol USP	4.68
Agua	3967.6
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1481
Opadry 03B94523	72.3
Agua	891.7

10 Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A, solución de BHA-etanol y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 360 minutos, con una temperatura de entrada de 66.0-73.6°C.

Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 68 minutos, con una temperatura de entrada de 57.0-59.1°C.

15 **Ejemplo comparativo 7**

Tabla 7

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)

Comprimidos sub-recubiertos	1285
Agente	20.8
Opadry II 85F19250	166.4
Agua	3972.8
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1475
Opadry II 85F94317	72.3
Agua	891.7

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry II 85F19250 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 307 minutos, con una temperatura de entrada de 56.5-66.1°C.

5 Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry II 85F94317 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 54 minutos, con una temperatura de entrada de 59.2-69.9°C.

Ejemplo comparativo 8

Tabla 8

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 2	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1285
Agente	20.8
Opadry II 85F19250	166.4
Agua	3972.8
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1476
Opadry II 85F94317	72.3
Agua	891.7

10 Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry II 85F19250 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 330 minutos, con una temperatura de entrada de 68.0-76.8°C.

Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry II 85F94317 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 48 minutos, con una temperatura de entrada de 65.0-72.6°C.

15 **Ejemplo comparativo 9**

Tabla 9

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 2	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1285

Agente	20.8
Opadry II 85F19250	166.4
BHA	0.52
Etanol USP	4.68
Agua	3967.6
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1488
Opadry II 85F94317	72.3
Agua	891.7

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry II 85F19250, solución de BHA-etanol y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 290 minutos, con una temperatura de entrada de 54.9-65.4°C.

5 Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry II 85F94317 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 50 minutos, con una temperatura de entrada de 64.5-70.5°C.

Ejemplo comparativo 10

Tabla 10

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 2	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1285
Agente	20.8
Opadry II 85F19250	166.4
BHA	0.52
Etanol USP	4.68
Agua	3967.6
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1461
Opadry II 85F94317	72.3
Agua	891.7

10 Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry II 85F19250, solución de BHA-etanol y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 330 minutos, con una temperatura de entrada de 67.8-75.7°C.

Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry II 85F94317 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 62 minutos, con una temperatura de entrada de 66.0-70.3°C.

15 **Ejemplo comparativo 11**

Tabla 11

Subrecubrimiento	por comp (mg)
-------------------------	----------------------

Comprimidos de núcleo	1228
Opadry YS-1-10925A	86.4
Agua	1065.6
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1310
Agente	10.4
Opadry YS-1-10925A	83.2
Agua	1986.4
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Sin recubrimiento superior	

Los comprimidos de núcleo se recubrieron utilizando una mezcla que contenía Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 119 minutos, con una temperatura de entrada de 65.9-68.9°C. Luego los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 180 minutos, con una temperatura de entrada de 61.5-68.0°C.

5

Ejemplo comparativo 12

Tabla 12

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Comprimidos de núcleo	1228
Opadry YS-1-10925A	111
Agua	1369
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1342
Agente	10.4
Opadry YS-1-10925A	83.2
Agua	1986.4
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Sin recubrimiento superior	

Los comprimidos de núcleo se recubrieron utilizando una mezcla que contenía Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 140 minutos, con una temperatura de entrada de 59.4-65.0°C. Luego los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 175 minutos, con una temperatura de entrada de 62.0-68.1°C.

10

Ejemplo comparativo 13

Tabla 13

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1293

Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	20.8
Agua	4118.4
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1325
Opadry 03B94523	26.7
Agua	1041.3

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 311 minutos, con una temperatura de entrada de 62.4-70.5°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 60 minutos, con una temperatura de entrada de 67.0-72.3°C.

5

Ejemplo comparativo 14

Tabla 14

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	83.2
Agua	4056
Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1385
Opadry 03B94523	26.7
Agua	1041.3

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 306 minutos, con una temperatura de entrada de 63.3-73.1°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 60 minutos, con una temperatura de entrada de 54.5-70.8°C.

10

Ejemplo comparativo 15

Tabla 15

Subrecubrimiento	por comp (mg)
Como el Ejemplo 1	
Recubrimiento que contiene el Agente	por comp (mg)
Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	10.4
Agua	4128.8

Recubrimiento superior	por comp (mg)
Comprimidos recubiertos con el Agente	1326
Opadry 03B94523	25
Agua	975

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 435 minutos, con una temperatura de entrada de 66.0-71.7°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 90 minutos, con una temperatura de entrada de 64.5-68.8°C.

5

Ejemplo comparativo 16

Tabla 16

Subrecubrimiento **por comp (mg)**

Como el Ejemplo 1

Recubrimiento que contiene el Agente **por comp (mg)**

Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	20.8
Agua	4118.4

Recubrimiento superior **por comp (mg)**

Comprimidos recubiertos con el Agente	1335
Opadry 03B94523	25
Agua	975

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 435 minutos, con una temperatura de entrada de 66.0-74.4°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 85 minutos, con una temperatura de entrada de 66.5-69.7°C.

10

Ejemplo comparativo 17

Tabla 17

Subrecubrimiento **por comp (mg)**

Como el Ejemplo 1

Recubrimiento que contiene el Agente **por comp (mg)**

Comprimidos sub-recubiertos	1293
Agente	20.8
Opadry YS-1-10925A	31.2
Agua	4108

Recubrimiento superior **por comp (mg)**

Comprimidos recubiertos con el Agente	1349
Opadry 03B94523	25

Agua 975

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 438 minutos, con una temperatura de entrada de 66.7-71.1°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 95 minutos, con una temperatura de entrada de 66.0-70.0°C.

Ejemplo 18

Tabla 18

Subrecubrimiento **por comp (mg)**

Como el Ejemplo 1

Recubrimiento que contiene el Agente **por comp (mg)**

Comprimidos sub-recubiertos 1293

Agente 20.8

Opadry YS-1-10925A 20.8

Acetato de calcio 6.6

Agua 4118.4

Recubrimiento superior **por comp (mg)**

Comprimidos recubiertos con el Agente 1335

Opadry 03B94523 25

Agua 975

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, acetato de calcio, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 390 minutos, con una temperatura de entrada de 66.4-68.0°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 70 minutos, con una temperatura de entrada de 67.5-73.7°C.

Ejemplo comparativo 19

Subrecubrimiento **por comp (mg)**

Como el Ejemplo 1

Recubrimiento que contiene el Agente **por comp (mg)**

Comprimidos sub-recubiertos 1293

Agente 20.8

Opadry YS-1-10925A 20.8

Hidróxido de Sodio 0.8

Agua 4117.6

Recubrimiento superior **por comp (mg)**

Comprimidos recubiertos con el Agente 1337

Opadry 03B94523 25

Agua 975

Los comprimidos de núcleo recubiertos se recubrieron utilizando una mezcla del Agente, solución de hidróxido de sodio, Opadry YS-1-10925A y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 390 minutos, con

una temperatura de entrada de 67.0-68.5°C. Después de que se completó el recubrimiento con el Agente, los comprimidos se recubrieron con un sistema de recubrimiento superior que consistía en Opadry 03B94523 y agua. La pulverización se llevó a cabo a una tasa de 15 g/min, durante 70 minutos, con una temperatura de entrada de 69.0-75.0°C.

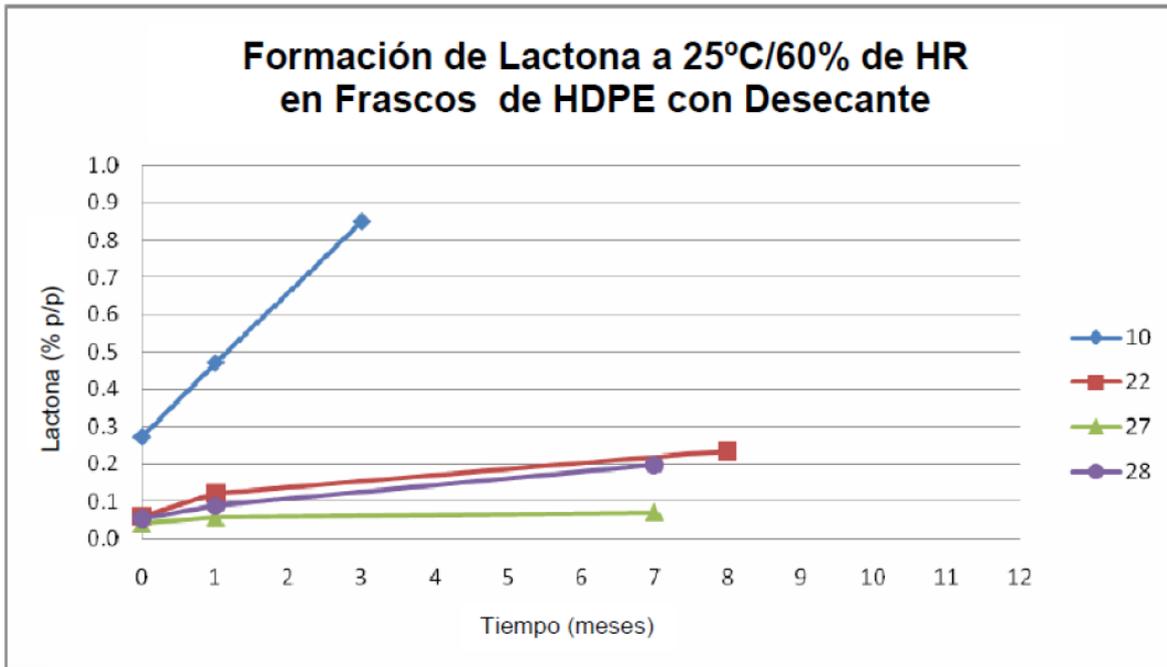
5

Valores de humedad después de recubrir y calentar a 50°C durante 24 h en % p/p			
Ejemplo	Subrecubrimiento	Recubrimiento con Agente	Recubrimiento superior
1	1.00	N/D	N/D
2	1.46	N/D	N/D
3	Ver Ejemplo 1	2.17	1.74
4	Ver Ejemplo 1	1.41	1.37
5	Ver Ejemplo 1	2.34	1.89
6	Ver Ejemplo 1	1.38	1.28
7	Ver Ejemplo 2	3.25	3.11
8	Ver Ejemplo 2	2.07	1.96
9	Ver Ejemplo 2	3.60	2.92
10	Ver Ejemplo 2	1.98	1.98
11	0.79	1.26	Sin recubrimiento superior
12	0.95	1.20	Sin recubrimiento superior
13	Ver Ejemplo 1	0.78	0.81
14	Ver Ejemplo 1	0.76	0.89
15	Ver Ejemplo 1	0.94	0.90
16	Ver Ejemplo 1	0.86	0.83
17	Ver Ejemplo 1	0.79	0.76
18	Ver Ejemplo 1	0.81	0.97
19	Ver Ejemplo 1	1.34	1.26

Formación de lactona (%p/p)

La estabilidad de la formulaciones de la invención se ilustra mediante la siguiente información acerca de la estabilidad.

	Ejemplo 3 (indicado como 10 a continuación)		Ejemplo 13 (indicado como 22 a continuación)		Ejemplo 18 (indicado como 27 a continuación)	Ejemplo 19 (indicado como 28 a continuación)
0 mes	0.273	0 mes	0.060	0 mes	0.041	0.055
1 mes	0.471	1 mes	0.120	1 mes	0.058	0.089
3 meses	0.848	8 meses	0.235	7 meses	0.071	0.198



REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la formación de una formulación farmacéutica que comprende una capa que contiene rosuvastatina cálcica, comprendiendo dicho proceso recubrir mediante pulverización con una solución que comprende rosuvastatina cálcica, un agente estabilizante y un primer polímero de recubrimiento en agua un núcleo de comprimido, píldora o gránulo, en donde el agente estabilizante se selecciona de una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico en donde el calcio o magnesio reemplaza todos los protones.
2. Un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el agente estabilizante se selecciona de acetato de calcio, lactato de calcio, succinato de calcio y fumarato de calcio.
3. Un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el agente estabilizante es acetato de calcio.
- 10 4. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
- a) Recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo con una capa de subrecubrimiento de un segundo polímero de recubrimiento; y
 - b) Recubrir mediante pulverización con la solución que comprende rosuvastatina cálcica, un agente estabilizante y un primer polímero de recubrimiento en agua el núcleo del comprimido, píldora o gránulo recubierto para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica.
- 15 5. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:
- a) Opcionalmente recubrir un núcleo de comprimido, píldora o gránulo con una capa de subrecubrimiento de un segundo polímero de recubrimiento;
 - b) Recubrir mediante pulverización con la solución que comprende rosuvastatina cálcica, un agente estabilizante y un primer polímero de recubrimiento en agua el núcleo (opcionalmente recubierto) del comprimido, píldora o gránulo para proporcionar una capa que contiene rosuvastatina cálcica; y
 - c) Recubrir la capa que contiene rosuvastatina cálcica con un recubrimiento exterior que comprende un tercer polímero de recubrimiento.
- 20 6. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el núcleo del comprimido, píldora o gránulo comprende un ingrediente activo que no es rosuvastatina cálcica.
7. Un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 6, en donde el núcleo contiene un ingrediente activo que no se selecciona de uno o más de: niacina o un análogo de niacina, un fibrato, metformina, un inhibidor de CETP y/o aspirina.
8. Un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 6 o 7, en donde el núcleo comprende un ingrediente activo que se selecciona de:
- 30 sulfonilureas, tiazolidinadonas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de fosfodiesterasa-5, inhibidor de fosfodiesterasa-3, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores del Factor Xa, dipiridamol, bloqueadores de canales de calcio periféricos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, inhibidores de trombina directos, coenzima Q-10, vitamina D2 (ergocalciferol), vitamina D3 (colecalfiferol), agonistas de GPR40 y fármacos antiobesidad.
- 35 9. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer polímero de recubrimiento es un polímero de HPMC/PEG.
10. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde todos los polímeros de recubrimiento son polímeros de HPMC/PEG.
- 40 11. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en donde el recubrimiento exterior también contiene óxido férrico.
12. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa que contiene rosuvastatina comprende rosuvastatina cálcica y el primer polímero de recubrimiento en una relación de entre aproximadamente 1:8 y 2:1.
- 45 13. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el núcleo es un núcleo de comprimido.
14. Un proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el núcleo es un núcleo de píldora o gránulo.
15. Un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 14, en donde el núcleo de píldora o gránulo recubierto se procesa adicionalmente para formar un producto farmacéutico.

16. Un producto que puede obtenerse mediante el proceso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5 17. Una formulación farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido, píldora o gránulo recubierto mediante pulverización con una capa que comprende rosuvastatina cálcica y acetato de calcio en un polímero de HPMC/PEG, adicionalmente recubierto con una capa exterior que comprende un polímero de HPMC y óxido férrico, en donde la capa que contiene rosuvastatina cálcica se utiliza para recubrir el núcleo del comprimido, píldora o gránulo con recubrimiento mediante pulverización de una solución de rosuvastatina cálcica, acetato de calcio y un polímero de HPMC/PEG en agua.

10 18. Una solución de recubrimiento que comprende un polímero de HPMC/PEG, rosuvastatina cálcica y acetato de calcio en agua.