

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 416**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2009 PCT/EP2009/004636**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009 WO09156173**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2009 E 09769022 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2309992**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende una estatina**

30 Prioridad:

**27.06.2008 EP 08159289**  
**08.04.2009 SI 200900097**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.03.2018**

73 Titular/es:

**KRKA, TORVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO**  
**(100.0%)**  
**Smarjeska cesta 6**  
**8501 Novo mesto, SI**

72 Inventor/es:

**OCEPEK, UROS;**  
**VRECER, FRANC;**  
**TOPORISIC, REBEKA;**  
**BUKOVEC, POLONA y**  
**JURSIC, URSKA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 657 416 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

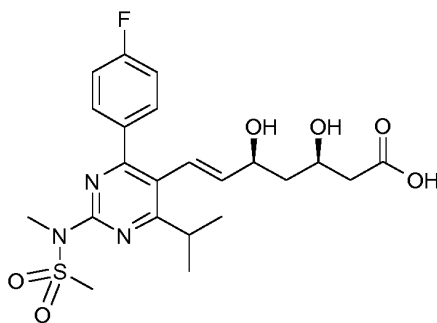
Composición farmacéutica que comprende una estatina.

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo.

## Antecedentes de la invención

- 10 Es conocido que la clase de compuestos denominados "estatinas" son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Los ejemplos de compuestos que pertenecen a esta clase incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, cerivastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina. Debido a su eficacia como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, las estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan en el tratamiento de, entre otras afecciones, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y arteriosclerosis.

- 15 Una estatina particular es la rosuvastatina, cuya denominación química es ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico:



- 20 La rosuvastatina y su sal de sodio y de calcio se divulgan en el documento EP 0 521 471 A1.
- 25 Se ha descubierto que las estatinas son a menudo difíciles de formular en composiciones farmacéuticas estables, especialmente si la estatina se utiliza en forma amorfa debido a su susceptibilidad a la degradación.
- El documento GB 2 262 229 A divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con un medio alcalino capaz de impartir un pH de por lo menos 8 a una disolución o dispersión acuosa de la composición. Preferentemente, el medio alcalino se proporciona mediante carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y/o carbonato de calcio. Sin embargo, se ha descubierto que dichos compuestos alcalinos tienen un efecto irritante sobre la mucosa gástrica.
- 30 Según los documentos WO 01/54668 A1 y WO 01/54669 A1, la rosuvastatina cálcica amorfa se estabiliza mediante la adición de una sal inorgánica, en particular una sal de fosfato tribásica, en la que el catión es polivalente, tal como metasilicato de aluminio y magnesio, fosfato de calcio tribásico, fosfato de magnesio tribásico y fosfato de aluminio tribásico. Se ha descubierto que estos estabilizantes también tienen un efecto irritante sobre la mucosa gástrica.
- 35 El documento WO 2008/035128 A1 muestra que se puede estabilizar rosuvastatina cálcica mediante la adición de hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio o gluconato de calcio o glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio. El documento WO 2008/062476 A1 divulga una composición farmacéutica que comprende por lo menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con una sal inorgánica de un catión monovalente.
- 40 El documento WO 01/62230 A1 describe un procedimiento para la preparación de un granulado mediante la granulación de una disolución o suspensión que contiene el agente activo con manitol. Cuando el agente activo es una estatina el granulado se formula normalmente con NaOH.
- 45 El documento WO 2007/071357 A2 divulga una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina conjuntamente con por lo menos un ingrediente adicional seleccionado de entre almidón de maíz, manitol, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica e hipromelosa.
- 50 Existe aún la necesidad de una composición farmacéutica de una estatina que sea estable en condiciones de almacenamiento farmacéuticas y que pueda prepararse fácilmente sin la necesidad de operar en condiciones de manipulación especiales, tales como la utilización de disolventes orgánicos en la fabricación de la composición farmacéutica, y en la que se eviten sustancialmente materiales que irriten el intestino.

**Descripción de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una estatina, composición que es estable y puede prepararse ventajosamente a escala industrial.

Se ha descubierto sorprendentemente que este objetivo puede lograrse mediante una composición farmacéutica sólida que puede obtenerse mezclando

(a) por lo menos un agente activo seleccionado de entre rosuvastatina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

(b) por lo menos un excipiente de baja humedad farmacéuticamente aceptable que tiene un contenido de humedad inferior al 3% p/p, comprendiendo el excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable celulosa microcristalina no silicificada y

(c) opcionalmente excipientes adicionales

y comprimiendo la mezcla obtenida en ausencia de disolvente,

comprendiendo la composición por lo menos el 20% p/p del excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable y menos del 0,5% p/p de estabilizantes alcalinos.

Un agente activo particularmente preferido es la sal de calcio de rosuvastatina.

La rosuvastatina cálcica puede prepararse, en general, mediante cualquier procedimiento conocido tal como los procedimientos descritos en los documentos EP 0 521 471 A1, WO 00/49014, WO 2007/099561 y WO 2004/108691. Un procedimiento particularmente ventajoso se divulga en la solicitud de patente europea en trámite 08011551.2.

Se prefiere que la composición comprenda el 0,1-40% p/p, en particular el 1-30% p/p, de forma más preferida el 5-20% p/p, de la forma más preferida el 10-15% p/p de agente activo.

Se prefiere aún más que el agente activo esté presente en forma amorfa. Las formas amorfas de estatinas y los procedimientos para su preparación son generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse rosuvastatina cálcica amorfa según cualquiera de los procedimientos descritos en los documentos WO 2005/068435, WO 2005/040134, WO 2006/035277 y WO 2006/136407.

El agente activo amorfo también puede molerse. Durante el molido la fuerza mecánica ejercida sobre la superficie de la partícula causa la reducción del tamaño de la partícula. El molido puede realizarse mediante cualquier procedimiento de molido conocido en la técnica, por ejemplo utilizando un molino de bolas (molino de bolas planetario o molino mezclador), un molino de martillos, un molino de perlas, un molino de discos, un molino de ultrasonidos, un molino Torusmill, un molino de impacto, un molino de vibración, un molino de agujas o un molino de chorro de aire.

El principio básico de tratamiento en un molino de chorro de aire es la colisión y el desgaste entre partículas suspendidas dentro de la corriente de aire a alta velocidad que introduce la energía a la cámara de molido. En un molino de bolas, las partículas se fracturan mediante el impacto de elementos de molienda (por ejemplo, bolas, cubos, cilindros, elementos con forma de jarra, etc.) que pueden ocupar hasta la mitad del volumen de la cámara del molino. Debido a la rotación de la cámara el elemento de molienda cae desde una posición elevada. La fricción también está presente entre todos los elementos, lo que contribuye significativamente al desgaste y, en consecuencia, a la naturaleza amorfa del material que se está moliendo. Uno de los molinos más ampliamente utilizados en la industria farmacéutica es el molino de martillos. En dicho equipo, las partículas se exponen al impacto de martillos que giran rápidamente. Durante el molido, el material puede golpear adicionalmente la pantalla perforada que se dispone a lo largo de la salida de la cámara.

Según la presente invención, el agente activo tiene preferentemente un tamaño de partícula medio inferior a 300  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 250  $\mu\text{m}$ , de forma más preferida inferior a 100  $\mu\text{m}$ .

La expresión "tamaño de partícula promedio", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al diámetro medio en volumen de las partículas. El diámetro y el diámetro medio en volumen pueden determinarse mediante dispersión de la luz láser utilizando un aparato Malvern-Mastersizer MS 2000. Los tamaños de partícula se determinan midiendo la distribución angular de luz láser dispersada por una suspensión homogénea de partículas. La distribución del tamaño se determina mediante datos de dispersión de luz utilizando la teoría de dispersión de luz desarrollada por Gustav Mie.

Preferentemente, el agente activo tiene un área superficial específica en el intervalo de 0,3-40  $\text{m}^2/\text{g}$ , más

particularmente en el intervalo de 0,3-10 m<sup>2</sup>/g (por ejemplo tal como se divulga en la figura 7) o en el intervalo de 10-20 m<sup>2</sup>/g (por ejemplo tal como se divulga en la figura 8). El área superficial específica del agente activo puede medirse utilizando un sistema de sorción de gases basado en adsorción de nitrógeno, utilizando el procedimiento de 6 puntos de Brunauer, Emmett y Teller (BET) como se sabe en general en la técnica.

5 Según una forma de realización preferida de la invención, el agente activo es solo moderadamente higroscópico. Se prefiere, en particular, que el agente activo tenga una baja capacidad de fijación de humedad. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "baja capacidad de fijación de humedad" significa que el agente activo retiene no más del 15% p/p, de forma más preferida no más del 10% p/p, de forma aún más preferida no más del 8% p/p y de la forma más preferida no más del 5% p/p de humedad a 25°C y el 90% de humedad relativa. La capacidad de fijación de humedad puede determinarse mediante sorción dinámica de vapor (DVS). Las condiciones típicas para medir la capacidad de fijación de humedad utilizando DVS incluyen 2 ciclos, 0% - 90% de HR, 25°C, etapa dm/dt = 0,002%/min.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "excipiente de humedad baja" se refiere a un excipiente que tiene un contenido de humedad inferior al 3,0% p/p. Por ejemplo, el contenido de humedad puede determinarse como la pérdida por desecación por medio de un secador halógeno (Mettler, 85°C, 20 minutos). Sorprendentemente, puede producirse una composición farmacéutica sólida estable que comprende rosuvastatina o una sal de la misma utilizando un excipiente de humedad baja. Es más preferido que el, por lo menos un, excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable tenga un contenido de humedad inferior al 2,5% p/p, en particular inferior al 2,0% p/p, de la forma más preferida inferior al 1,5% p/p.

20 Según una forma de realización preferida de la invención, el excipiente de humedad baja puede retener por lo menos el 6% p/p, preferentemente por lo menos el 9% p/p de humedad a 25°C y el 90% de humedad relativa. La capacidad de fijación de humedad puede determinarse mediante sorción de vapor dinámica (DVS) tal como se ha descrito anteriormente.

25 Según una forma de realización particularmente preferida de la invención, la composición farmacéutica sólida comprende por lo menos el 30% p/p, de forma más preferida por lo menos el 40% p/p, de forma aún más preferida por lo menos el 50% p/p y de la forma más preferida por lo menos el 60% p/p de por lo menos un excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable.

30 Los ejemplos de excipientes adecuados para su utilización en la presente invención incluyen diluyentes tales como celulosa microcristalina, en particular celulosa microcristalina no silicificada, lactosa (por ejemplo,  $\alpha$ -lactosa anhidra o monohidratada,  $\beta$ -lactosa), manitol o almidón o sus derivados tales como almidón pregelatinizado, disgregantes tales como croscarmelosa sódica, polacrilina potásica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida o crospovidona, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal y/o talco, y lubricantes tales como sales metálicas de ácidos grasos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, estearato de cinc y/o estearilfumarato de sodio). Preferentemente, el o los diluyentes y/o el o los materiales de carga tienen un tamaño de partícula medio en el intervalo de 10 a 1000  $\mu$ m, preferentemente de 50 a 500  $\mu$ m y de la forma más preferida de 100 a 300  $\mu$ m.

35 Según la invención, el, por lo menos un, excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable comprende celulosa microcristalina no silicificada. Según una forma de realización particularmente preferida, el, por lo menos un, excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable es celulosa microcristalina no silicificada. Sorprendentemente, una composición farmacéutica sólida de rosuvastatina que comprende celulosa microcristalina no silicificada con bajo contenido de humedad como diluyente es particularmente estable en condiciones de almacenamiento farmacéuticas.

40 La composición farmacéutica puede comprender por lo menos un excipiente adicional. Normalmente, el, por lo menos un, excipiente adicional se selecciona del grupo que consiste en diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes. Los ejemplos de excipientes adicionales adecuados son los descritos anteriormente.

45 La composición farmacéutica puede comprender ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como, por ejemplo, sustancias tensioactivas. No obstante, se ha descubierto que determinados excipientes, incluso aunque puedan ser, en general, farmacéuticamente aceptables, tienen un efecto irritante sobre el sistema gastrointestinal humano. Por lo tanto, se prefiere que dichos ingredientes estén presentes en la composición solo en cantidades reducidas, tales como inferiores al 2% p/p o inferiores al 0,5% p/p con relación al peso total de la composición. Es incluso más preferido que la composición esté sustancialmente exenta de dichos ingredientes.

50 En particular, la composición farmacéutica comprende menos del 0,5% p/p, de forma más preferida menos del 0,25% p/p y de forma aún más preferida menos del 0,1% p/p de estabilizantes alcalinos. De la forma más preferida, la composición farmacéutica está sustancialmente exenta de estabilizantes alcalinos. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "estabilizantes alcalinos" se refiere, en general, a compuestos capaces de impartir un pH de por lo menos 8 a una disolución o dispersión acuosa de la composición, determinándose el pH tomando una dosis unidad de la composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, 20

mg del agente activo y dispersando o disolviendo la composición en 10 a 200 ml, en particular en 100 ml, de agua. Los ejemplos de estabilizantes alcalinos incluyen sales inorgánicas de hidróxido, carbonato, bicarbonato, fosfato e hidrogenofosfato y sales de acetato, citrato, gluconato, glicerofosfato de, por ejemplo, cationes inorgánicos monovalentes, divalentes o trivalentes tales como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio. Otros ejemplos de estabilizantes alcalinos incluyen compuestos orgánicos tales como tris(hidroximetil)aminometano. Los ejemplos particulares de estabilizantes alcalinos incluyen fosfato de calcio tribásico, hidróxido de magnesio, acetato de calcio, tris(hidroximetil)-aminometano, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, acetato de magnesio e hidróxido de aluminio. Otros ejemplos particulares de estabilizantes alcalinos incluyen citrato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Según otra forma de realización preferida, una disolución o dispersión de una dosis unitaria de la composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, 20 mg de agente activo en 10 a 200 ml, en particular en 100 ml, de agua tiene un pH inferior a 8, en particular en el intervalo de 6 a inferior a 8.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención puede recubrirse opcionalmente con una película utilizando un recubrimiento soluble en agua. El recubrimiento puede aplicarse sobre núcleos de comprimidos mediante recubrimiento de película basado en un disolvente acuoso u orgánico como se sabe, en general, en la técnica. Según una forma de realización particular, la composición farmacéutica sólida de la presente invención se recubre con un recubrimiento de película que tiene una permeabilidad baja a gases tales como vapor de agua y/o oxígeno. Preferentemente, el recubrimiento de película tiene una permeabilidad al vapor de agua inferior a 300 g/m<sup>2</sup>-d (determinado según la norma DIN 53122), preferentemente inferior a 200 g/m<sup>2</sup>-d. Normalmente, el espesor del recubrimiento de película es de por lo menos 5 µm, en particular de por lo menos 10 µm y de la forma más preferida de por lo menos 15 µm.

Los recubrimientos de película caracterizados por una baja permeabilidad a gases tales como vapor de agua y/u oxígeno pueden estar basados en polímeros tales como poli(alcohol vinílico) (por ejemplo Opadry AMB), tipos de hipromelosa de baja viscosidad, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo (por ejemplo, Eudragit E PO o Eudragit E 12.5). También pueden incorporarse opcionalmente al recubrimiento excipientes adicionales tales como plastificantes, antiadherentes, pigmentos y colorantes. Los plastificantes adecuados incluyen ésteres alquílicos del ácido cítrico (por ejemplo citrato de trietilo), ftalatos (por ejemplo, ftalato de dietilo), sebacato de dibutilo, triacetina y polietilenglicol (por ejemplo, PEG 6000, PEG 3000). Los antiadherentes adecuados incluyen monoestearato de glicerina, ácido esteárico, talco y/o estearato de magnesio. Los pigmentos adecuados incluyen óxidos metálicos tales como dióxido de titanio y/u óxidos férricos. Los colorantes adecuados incluyen lacas de aluminio (por ejemplo carmín de índigo - E132, rojo allura - E129), óxidos de hierro, curcumina (E100) y carmín (E120).

Los recubrimientos de película pueden aplicarse sobre núcleos de comprimidos en forma de una dispersión de polímero y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antiadherentes, plastificantes, pigmentos y/o colorantes en un disolvente o una mezcla de disolventes seleccionada de entre agua y/o disolventes orgánicos tales como alcoholes (metanol, etanol, isopropanol o similares), cetonas (acetona). Los procedimientos adecuados para aplicar recubrimientos de película a los núcleos de los comprimidos son, en general, conocidos en la técnica, tales como el recubrimiento de núcleos de comprimidos en tambores de recubrimiento perforados tales como tambores de recubrimiento de Manesty, Acela cota, GS o Glatt.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica envasada que comprende la composición farmacéutica sólida descrita anteriormente, que está presente en un envase primario poco permeable a gases.

El envase primario poco permeable a gases puede comprender materiales tales como aluminio o laminado de homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC. Normalmente, el espesor del envase se encontrará en el intervalo de 10 a 40 µm para blísteres de Al/Al y de 10 a 110 µm para blísteres de laminado de Al-homopolímero de policloro-3-fluoroetileno/PVC. Opcionalmente, la composición farmacéutica envasada puede comprender adicionalmente un desecante. El desecante puede disponerse dentro de la unidad de envase junto con una forma farmacéutica tal como un comprimido y/o en el sistema de cierre y/o puede incorporarse en las paredes de la unidad de envase primaria. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede envasarse en recipientes fabricados de vidrio o polímeros, con o sin desecante.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica sólida o la composición farmacéutica envasada descrita anteriormente, procedimiento que comprende comprimir el agente activo con por lo menos un excipiente en ausencia de disolvente. Según una forma de realización, el procedimiento comprende comprimir directamente una mezcla homogénea del agente activo, el o los excipientes de humedad baja y opcionalmente excipientes adicionales. Según otra forma de realización, el procedimiento comprende pregranular una mezcla del agente activo, el o los excipientes de humedad baja y opcionalmente excipientes adicionales en ausencia de disolvente y comprimir la mezcla pregranulada. La pregranulación puede realizarse mediante procedimientos de granulación en seco conocidos en general en la técnica tales como precompresión (*slugging*) o compactación con rodillos. La composición puede proveerse adicionalmente de un recubrimiento de película como se ha descrito anteriormente.

Según una forma de realización particular de la invención, la composición farmacéutica sólida puede obtenerse

- 5 (i) granulando en estado fundido el agente activo, un aglutinante de bajo punto de fusión, por lo menos un diluyente con bajo contenido de humedad capaz de retener por lo menos el 6% p/p de humedad a 25°C y el 90% de humedad relativa y, opcionalmente, excipientes adicionales tales como disgregantes,
- 10 (ii) opcionalmente, mezclando excipientes adicionales seleccionados de diluyentes, disgregantes, deslizantes y lubricantes,
- (iii) comprimiendo el granulado o la mezcla para dar un núcleo y
- (iv) opcionalmente, recubriendo con una película el núcleo obtenido.

15 Se prefiere que el aglutinante de bajo punto de fusión tenga un punto de fusión inferior a 80°C, en particular inferior a 70°C y de la forma más preferida inferior a 60°C. Los ejemplos de aglutinantes de bajo punto de fusión incluyen glicéridos complejos tales como Gelucire, poloxámeros, ésteres de azúcar, polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio en el intervalo de 1.500 a 10.000 y similares.

20 El procedimiento según la invención puede comprender adicionalmente etapas de secado. Según una realización, una mezcla de agente activo con por lo menos un excipiente puede secarse opcionalmente antes de comprimirla o compactarla. El secado también puede aplicarse a núcleos de comprimidos fabricados mediante compresión directa o a granulados y/o comprimidos producidos mediante procedimientos de granulación en seco  
25 adecuados, en general, son conocidos en la técnica e incluyen un secado mediante el paso de aire seco (preferentemente aire que comprende menos de 3 g de agua por 1 kg de aire) o nitrógeno seco sobre la mezcla, granulado o comprimido que se desea secar, un secado a temperatura elevada a presión del aire normal o reducida o un secado en microondas. Preferentemente, el secado se sigue realizando hasta que la humedad residual (determinada mediante la pérdida por desecación por medio de un secador halógeno tal como se ha  
30 descrito anteriormente) en la mezcla, granulado o comprimido que se desea secar sea inferior al 2,5% p/p, preferentemente inferior al 2,0% p/p.

Según una forma de realización particular de la invención, el excipiente de humedad baja puede prepararse secando un excipiente que tenga un contenido de humedad normal, tal como celulosa microcristalina no silicificada que tenga un contenido de humedad del 3 al 5% p/p, con procedimientos de secado conocidos, en  
35 general, en la técnica, tales como uno cualquiera de los procedimientos de secado descritos anteriormente, antes de incorporarlo a la composición farmacéutica sólida.

El procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica sólida o la composición farmacéutica envasada puede realizarse opcionalmente en condiciones de humedad relativa reducida de la atmósfera  
40 circundante, por ejemplo en condiciones en las que la humedad relativa de la atmósfera circundante sea inferior al 40%, preferentemente inferior al 35%, para evitar la sorción de humedad por la composición desde la atmósfera circundante.

45 El procedimiento puede realizarse opcionalmente en la oscuridad o con luz roja a fin de minimizar la degradación de la sustancia activa mediante su exposición a la luz.

Para evitar la degradación oxidativa del agente activo y de otros ingredientes susceptibles a dicha degradación, la composición puede envasarse en un envase primario, tal como un envase primario poco permeable a gases,  
50 en una atmósfera inerte tal como nitrógeno, argón o xenón. Esto proporcionará una concentración reducida de oxígeno en la atmósfera que rodea la forma farmacéutica en el envase primario tal como, por ejemplo, un blíster, una tira, un recipiente de vidrio o de plástico, tal como un recipiente de seguridad. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "concentración reducida de oxígeno" significa que la concentración de oxígeno en la atmósfera que circunda la forma farmacéutica individual tal como un comprimido o una cápsula es inferior al  
55 10% en volumen, en particular inferior al 7,5% en volumen, de forma más preferida inferior al 5% en volumen y de la forma más preferida inferior al 2,5% en volumen.

Según una forma de realización particular, la composición farmacéutica sólida de la presente invención comprende un agente activo seleccionado de entre rosuvastatina y las sales farmacéuticamente aceptables de la  
60 misma que tienen una baja capacidad de fijación de humedad tal como se ha definido anteriormente, es decir, en la que el agente activo retiene no más del 15% p/p, de forma más preferida no más del 10% p/p, de forma aún más preferida no más del 8% p/p y de la forma más preferida no más del 5% p/p de humedad a 25°C y el 90% de humedad relativa. La sal de calcio de rosuvastatina, y más específicamente la rosuvastatina cálcica amorfa, son particularmente preferidas. Además, se ha descubierto, sorprendentemente, que los agentes activos que tienen  
65 una capacidad de fijación de humedad baja pueden prepararse ventajosamente reduciendo el tamaño de partícula del agente activo a un tamaño de partícula medio inferior a 300 µm, preferentemente inferior a 250 µm y

de forma más preferida inferior a 100 µm. La reducción del tamaño de partícula puede realizarse por ejemplo utilizando un procedimiento de molido tal como se ha descrito anteriormente. Se ha descubierto que los agentes activos que tienen una capacidad de fijación de humedad baja son particularmente útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas.

5

La invención se ilustrará adicionalmente por medio de los ejemplos siguientes.

### Ejemplos

#### 10 Preparación de rosuvastatina cálcica amorfa

##### Ejemplo 1

15 Siguiendo, en general, el procedimiento divulgado en el documento EP 0 521 471, ejemplo 7, la sal de sodio de rosuvastatina (101 g, 200 mmol) se disolvió en agua (1011 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente (1 ml/min) CaCl<sub>2</sub> 1 M (202 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío (2 h, 50°C). Se obtuvo la sal de calcio de rosuvastatina amorfa en polvo (100 g, 100%). Se determinó que el tamaño de partícula medio de las partículas era 224 µm.

20

La figura 1 muestra un espectro de FT-IR de la rosuvastatina cálcica amorfa obtenida anteriormente. El espectro se registró en un sistema de FT-IR SPECTRUM GX Perkin Elmer en aceite de parafina [Intervalo: 4000-400 cm<sup>-1</sup>, Resolución: 4 cm<sup>-1</sup>].

##### 25 Ejemplo 1A

El compuesto obtenido se molió subsiguientemente en un molino mezclador Retsch MM 200, operando a 20 Hz (1200 rpm) durante 20 minutos.

30 El difractograma XRD del compuesto molido (mostrado en la figura 3) fue idéntico al difractograma de XRD del compuesto antes del molido (mostrado en la figura 2). Ambos difractogramas XRD se registraron en un difractograma Phillips PW3040/60 X'Pert PRO utilizando radiación CuKα (1,541874 Å).

35 La higroscopicidad del compuesto antes y después del molido se determinó mediante sorción dinámica de vapor (DVS) (2 ciclos, 0% - 90% de HR, T = 25°C, etapa dm/dt=0,002 (%/min)). Antes del molido, la rosuvastatina cálcica amorfa obtenida anteriormente tenía una sorción de humedad del 34,23% a 25°C y el 90% de HR. Después del molido con bolas, se determinó que la sorción de humedad de la rosuvastatina cálcica amorfa era del 4,77% a 25°C y el 90% de HR.

40 La distribución del tamaño de partícula de la rosuvastatina cálcica amorfa obtenida anteriormente se determinó mediante un procedimiento de dispersión de luz láser utilizando un aparato Malvern Mastersizer 2000 equipado de una celda de dispersión Hydro 200S con fluido Silcon F10 como medio de dilución. Se dispersaron 100-800 mg de sustancia en 5 a 10 ml de dispersante no polar y después se sometieron al procedimiento de determinación del tamaño. La figura 4 y la figura 5 muestran partículas antes y después del molido, respectivamente.

45

##### Ejemplo 1B

50 La rosuvastatina cálcica amorfa obtenida según el Ejemplo 1 anterior se molió subsiguientemente utilizando un molino FitzPatrick Homoloid® modelo JT. Se determinó que el tamaño de partícula medio de las partículas molidas era 29 µm. El 10% en volumen de las partículas eran menores de 3,4 µm. El 50% en volumen de las partículas eran mayores de 15,6 µm. El 90% en volumen de las partículas eran menores de 49,1 µm.

55 Se determinó que el área superficial específica del compuesto molido era de 2,5 m<sup>2</sup>/g. El área superficial específica del agente activo se midió utilizando un sistema de sorción de gas basado en adsorción de nitrógeno utilizando el procedimiento de 6 puntos de Brunauer, Emmett y Teller (BET).

60 La figura 6 muestra la distribución de tamaño de partícula del compuesto molido obtenido como anteriormente. La distribución del tamaño de partícula del compuesto molido se determinó mediante un procedimiento de dispersión de luz láser utilizando un aparato Malvern Mastersizer 2000 con fluido Silcon F10 como medio de dilución.

La figura 7 representa una microfotografía de partículas obtenidas según el Ejemplo 1B. Esta microfotografía se registró en un microscopio de barrido electrónico Zeiss Supra 35VP utilizando un aumento de 10,00 KX.

**Ejemplo 1C**

La rosuvastatina cálcica amorfa obtenida según el Ejemplo 1 anterior se molió subsiguientemente utilizando un molino MC JETMILL® 50. Se determinó que el tamaño medio de partícula del compuesto molido era de 5 µm. El 10% en volumen de las partículas eran menores de 1,0 µm. El 50% en volumen de las partículas eran mayores de 2,3 µm. El 90% en volumen de las partículas eran menores de 7,0 µm.

Se determinó que el área superficial específica del compuesto molido era de 16 m<sup>2</sup>/g. El área superficial específica del agente activo se midió utilizando un sistema de sorción de gas basado en adsorción de nitrógeno utilizando el procedimiento de 6 puntos de Brunauer, Emmett y Teller (BET).

La figura 8 representa una microfotografía de partículas obtenidas según el Ejemplo 1C. Esta microfotografía se registró en un microscopio de barrido electrónico Zeiss Supra 35VP utilizando un aumento de 10,00 KX.

15 Composiciones farmacéuticas de rosuvastatina cálcica

**Ejemplo 2**

Se prepararon composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compresión directa de una mezcla homogénea de los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente.

	Cantidad [mg]	% en peso en composición
Rosuvastatina Ca amorfa	43,34	14,35
Aerosil	0,66	0,22
Avicel PH-200LM	140,00	46,36
Pharmatose DCL-22	100,00	33,11
Kollidon CL	15,00	4,97
Estearato de Mg	3,00	0,99

**Ejemplo 3**

25 La composición farmacéutica obtenida según el Ejemplo 2 se comparó con un producto presente actualmente en el mercado con la denominación Crestor® (comprimidos recubiertos con película de 40 mg), que tiene una composición tal como se divulga en el documento EP 1 223 918 B1.

30 Siguiendo un esquema de ensayo de estabilidad acelerada, las composiciones no recubiertas se almacenaron a 80°C y 80°C/75% de HR durante 4 días.

Tanto antes (t = 0) como después de la exposición a condiciones de ensayo de estabilidad acelerada, se midió la cantidad de impurezas totales presentes en las composiciones utilizando HPLC (% en área).

35 La diferencia en la cantidad de impurezas totales se proporciona en la tabla siguiente:

	Diferencia [%] en comparación con t = 0 de las impurezas totales medidas mediante HPLC	
	80°C	80°C/75% de HR
	4 días	4 días
Ejemplo 2	0,63	2,53
Crestor® 40 mg	3,14	2,61

**Ejemplo 4**

40 Se prepararon composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compresión directa de una mezcla homogénea de los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente.



	Cantidad [mg]		% en peso en composición	Cantidad [mg]		% en peso en composición	Cantidad [mg]		% en peso en composición
	de 80 mg	de 40 mg		de 20 mg	de 10 mg		de 5 mg		
Rosuvastatina Ca amorfa	83,16	41,58	13,86	20,79	10,40	6,93	5,20	3,47	
Aerosil	1,32	0,66	0,22	0,66	0,33	0,22	0,33	0,22	
Avicel PH-200LM	329,52	164,76	54,92	175,55	87,77	58,51	90,47	60,31	
Pharmatose DCL-22	160	80	26,67	90	45	30,00	47,5	31,67	
Kollidon CL	20	10	3,33	10	5	3,33	5	3,33	
Estearato de Mg	6	3	1,00	3	1,5	1,00	1,5	1,00	
Peso del núcleo [mg]	600	300		300	150,00		150,00		
Recubrimiento de película	18	9		9	4,5		4,5		
Peso total [mg]	618	309		309	154,50		154,50		

Los constituyentes se mezclaron en el orden siguiente:

- rosuvastatina cálcica amorfa y Aerosil,
- 5 - Avicel PH-200 LM,
- Pharmatose DCL-22 y Kollidon CL,
- 10 - estearato de Mg.

La mezcla homogénea obtenida se comprimió dando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso del recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 3% p/p del peso del núcleo del comprimido tal como se describe en el Ejemplo 4A o el Ejemplo 4B siguientes.

**Ejemplo 4A**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 4 se recubrieron con una película con Opadry AMB (una suspensión de recubrimiento de película basada en agua lista para su utilización que comprende el 18% p/p de sólidos).

**Ejemplo 4B**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 4 se recubrieron con una dispersión de recubrimiento que presentaba la composición siguiente:

Eudragit E 100	2,5% p/p
Suspensión de pigmento al 30% p/p	7,5% p/p*
Acetona	7,0% p/p
Isopropanol	81,5% p/p
Agua	1,5% p/p
<hr/>	
*Calculado en peso de sustancias secas	

Composición de la suspensión de pigmento al 30% p/p

Talco	16%
Dióxido de titanio	4%
Macrogol 6000	4%
Óxido férrico rojo	6%
Agua	6%
Isopropanol	64%

**Ejemplo 5A/B**

- 30 Se prepararon composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compactación del principio activo y celulosa microcristalina (Avicel PH-112) y después se mezclaron y se comprimieron con los ingredientes restantes.

	Cantidad [mg]		% en peso en composición		Cantidad [mg]		% en peso en composición		Cantidad [mg]		% en peso en composición	
	de 80 mg	de 40 mg	de 80 mg	de 40 mg	de 20 mg	de 10 mg	de 20 mg	de 10 mg	de 5 mg	de 5 mg	de 5 mg	de 5 mg
Rosuvastatina Ca amorfa	83,16	41,58	13,86	13,86	20,79	10,40	20,79	10,40	5,20	5,20	5,20	5,20
Aerosil	1,32	0,66	0,22	0,22	0,66	0,33	0,66	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33
Avicel PH-200LM	329,52	164,76	54,92	54,92	175,55	87,77	175,55	87,77	90,47	90,47	90,47	90,47
Pharmatose DCL-22	160	80	26,67	26,67	90	45	90	45	47,5	47,5	47,5	47,5
Kollidon CL	20	10	3,33	3,33	10	5	10	5	5	5	5	5
Estearato de Mg	6	3	1,00	1,00	3	1,5	3	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso del núcleo [mg]	600	300			300	150,00	300	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
Recubrimiento de película	30	15			15	4,5	15	4,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Peso total [mg]	630	315			315	154,50	315	154,50	157,50	157,50	157,50	157,50

La composición farmacéutica se preparó de la forma siguiente:

- 5
- Se mezclaron rosuvastatina cálcica amorfa, Aerosil y Avicel PH-112, la mezcla se compactó en un compactador de rodillos y se molió a continuación para obtener un granulado;
  - el granulado obtenido se mezcló con Pharmatose DCL-22 y Kollidon CL; y
  - se añadió estearato de Mg a la mezcla obtenida.

10 La mezcla homogénea obtenida se comprimó proporcionando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso de recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 5% p/p del peso del núcleo del comprimido de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4A (Ejemplo 5A) o el Ejemplo 4B (Ejemplo 5B).

15 **Ejemplo 6A/B**

Se prepararon unas composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compresión directa de una mezcla homogénea de los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente.

	Cantidad [mg]		% en peso en composición		Cantidad [mg]		% en peso en composición	
	Comprimidos de 80 mg	Comprimidos de 40 mg	Comprimidos de 20 mg	Comprimidos de 10 mg	Comprimidos de 5 mg	Comprimidos de 20 mg	Comprimidos de 10 mg	Comprimidos de 5 mg
Rosuvastatina Ca amorfa	83,16	41,58	20,79	10,40	5,20	20,79	10,40	5,20
Aerosil	1,32	0,66	0,66	0,33	0,33	0,66	0,33	0,33
Avicel PH-200LM	329,52	164,76	175,55	87,77	90,47	175,55	87,77	90,47
Pharmatose DCL-22	150	75	85	42,5	45	85	42,5	45
Hidrotalcita	10	5	5	2,5	2,5	5	2,5	2,5
Kollidon CL	20	10	10	5	5	10	5	5
Estearato de Mg	6	3	3	1,5	1,5	3	1,5	1,5
Peso del núcleo [mg]	600	300	300	150	150,00	300	150	150,00
Recubrimiento de película	18	9	9	4,5	4,5	9	4,5	4,5
Peso total [mg]	618	309	309	154,5	154,50	309	154,5	154,50

Los constituyentes se mezclaron en el orden siguiente:

- rosuvastatina cálcica amorfa, hidrotalcita y Aerosil,
- Avicel PH-200 LM,
- Pharmatose DCL-22 y Kollidon CL,
- estearato de Mg.

La mezcla homogénea obtenida se comprimó proporcionando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso de recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 3% p/p del peso del núcleo del comprimido de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4A (Ejemplo 6A) o el Ejemplo 4B (Ejemplo 6B).

#### **Ejemplo 7A/B**

Se prepararon composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compactación del principio activo, celulosa microcristalina (Avicel PH-112) e hidrotalcita y se mezclaron a continuación y se comprimieron con los ingredientes restantes.

	Cantidad [mg] Comprimidos de 80 mg	Cantidad [mg] Comprimidos de 40 mg	% en peso en composición	Cantidad [mg] Comprimidos de 20 mg	Cantidad [mg] Comprimidos de 10 mg	% en peso en composición	Cantidad [mg] Comprimidos de 5 mg	% en peso en composición
Rosuvastatina Ca amorfa	83,16	41,58	13,86	20,79	10,40	6,93	5,20	3,47
Aerosil	1,32	0,66	0,22	0,66	0,33	0,22	0,33	0,22
Avicel PH-200LM	329,52	164,76	54,92	175,55	87,77	58,51	90,47	60,31
Pharmatose DCL-22	150	75	25,00	85	42,5	28,33	45	30,00
Kollidon CL	10	5	1,67	5	2,5	1,67	2,5	1,67
Estearato de Mg	20	10	3,33	10	5	3,33	5	3,33
	6	3	1,00	3	1,5	1,00	1,5	1,00
Peso del núcleo [mg]	600	300		300	150		150,00	
Recubrimiento de película	18	9		9	4,5		4,5	
Peso total [mg]	618	309		309	154,5		154,50	

La composición farmacéutica se preparó de la manera siguiente:

- 5
- Se mezclaron rosuvastatina cálcica amorfa, hidrotalcita, Aerosil y Avicel PH-112, la mezcla se compactó en un compactador de rodillos y se molió a continuación para obtener un granulado;
  - el granulado obtenido se mezcló con Pharmatose DCL-22 y Kollidon CL; y
  - se añadió estearato de Mg a la mezcla obtenida.

10 La mezcla homogénea obtenida se comprimió proporcionando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso de recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 3% p/p del peso del núcleo del comprimido de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4A (Ejemplo 7A) o el Ejemplo 4B (Ejemplo 7B).

15 **Ejemplo 8A/B**

Se prepararon composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compresión directa de una mezcla homogénea de los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente.

	Cantidad [mg]
Rosuvastatina Ca amorfa	20,79
Aerosil	0,66
Avicel PH-200 LM,	175,55
Manitol DC	85
Hidrotalcita	5
Kollidon CL	10
Estearato de Mg	3
Peso del núcleo [mg]	300
Recubrimiento de película	9
Peso total [mg]	309

20 Los constituyentes se mezclaron en el orden siguiente:

- 25
- rosuvastatina cálcica amorfa e hidrotalcita,
  - Aerosil y Avicel PH-200 LM,
  - manitol DC y Kollidon CL,
  - estearato de Mg.

30 La mezcla homogénea obtenida se comprimió proporcionando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso de recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 3% p/p del peso del núcleo del comprimido de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4A (Ejemplo 8A) o el Ejemplo 4B (Ejemplo 8B).

35 **Ejemplo 9A/B**

40 Se preparó una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos mediante compresión directa de una mezcla homogénea de los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente.

	Cantidad [mg]
Rosuvastatina Ca amorfa	20,79
Aerosil	0,66
Avicel PH-200 LM,	155,55
Manitol DC	85
Hidrotalcita	5
L-HPC LH-11	30
Estearato de Mg	3
Peso del núcleo [mg]	300
Recubrimiento de película	9
Peso total [mg]	309



Los constituyentes se mezclaron en el orden siguiente:

- rosuvastatina cálcica amorfa e hidrotalcita,
- 5 - Aerosil y Avicel PH-200 LM,
- Manitol DC y L-HPC LH-11,
- 10 - estearato de Mg.

La mezcla homogénea obtenida se comprimó proporcionando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso de recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 3% p/p del peso del núcleo del comprimido de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 4A (Ejemplo 9A) o el Ejemplo 4B (Ejemplo 9B).

15

#### **Ejemplo 10**

Se prepararon composiciones farmacéuticas sólidas en forma de comprimidos mediante compresión directa de una mezcla homogénea de los ingredientes que se muestran en la tabla siguiente.

	Cantidad [mg]		% en peso en composición		Cantidad [mg]		% en peso en composición		Cantidad [mg]		% en peso en composición	
	de 80 mg	de 40 mg	de 80 mg	de 40 mg	de 20 mg	de 10 mg	de 20 mg	de 10 mg	de 5 mg	de 5 mg	de 5 mg	de 5 mg
Rosuvastatina Ca amorfa	83,32	41,66	13,89	13,89	20,83	10,42	6,95	6,95	5,21	5,21	3,47	3,47
Aerosil	1,32	0,66	0,22	0,22	0,66	0,33	0,22	0,22	0,33	0,33	0,22	0,22
Avicel PH-200LM	337,84	168,92	56,31	56,31	179,75	89,88	59,92	59,92	95,08	95,08	63,39	63,39
Pharmatose DCL-22	140,00	70,00	23,33	23,33	80,00	40,00	26,67	26,67	40,00	40,00	26,67	26,67
Kollidon CL	30,00	15,00	5,00	5,00	15,00	7,50	5,00	5,00	7,50	7,50	5,00	5,00
Estearato de Mg	7,52	3,76	1,25	1,25	3,76	1,88	1,25	1,25	1,88	1,88	1,25	1,25
Peso del núcleo [mg]	600	300			300	150			150	150		
Recubrimiento de película	18	9			9	4,5			4,5	4,5		
Peso total [mg]	618	309			309	154,5			154,5	154,5		

Los constituyentes se mezclaron en el orden siguiente:

- rosuvastatina cálcica amorfa y Aerosil,
- 5 - Avicel PH-200 LM,
- Pharmatose DCL-22 y Kollidon CL,
- 10 - estearato de Mg.

La mezcla homogénea obtenida se comprimió proporcionando núcleos de comprimidos en una máquina para fabricar comprimidos. Los núcleos obtenidos se recubrieron a continuación con una película con un peso de recubrimiento correspondiente a aproximadamente el 3% p/p del peso del núcleo del comprimido tal como se describe en los Ejemplos 10A-H siguientes.

**Ejemplo 10A**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una suspensión de recubrimiento que presentaba la composición siguiente:

Eudragit E 12,5	17,4% p/p
Lactosa 200	3,9% p/p
PEG 6000	1,8% p/p
Dióxido de titanio	1,0% p/p
Isopropanol	74,0% p/p
Agua	1,9% p/p

Se disolvió PEG 6000 en agua. Se homogeneizaron dióxido de titanio y lactosa en isopropanol con ultraturax (Turax). Mientras se homogeneizaba la dispersión de dióxido de titanio, lactosa e isopropanol, se añadió lentamente disolución acuosa de PEG 6000 y se continuó con la homogeneización durante 5 minutos. Se añadió disolución de Eudragit E 12.5 y la suspensión obtenida se mezcló concienzudamente. Durante el recubrimiento con película se mezcló la suspensión obtenida.

**Ejemplo 10B**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una película con una suspensión de recubrimiento según el Ejemplo 10A que además contenía un colorante seleccionado de entre los colorantes carmín de índigo (E132), rojo allura (E129), curcumina (E100) y carmín (E120).

Se disolvieron en agua PEG 6000 y uno de los colorantes. Se homogeneizaron dióxido de titanio y lactosa en isopropanol con Turax. Mientras se homogeneizaba la dispersión de dióxido de titanio, lactosa e isopropanol, se añadió lentamente disolución acuosa de PEG 6000 y colorante y se continuó con la homogeneización durante 5 minutos. Se añadió disolución de Eudragit E 12.5 y la suspensión obtenida se mezcló concienzudamente. Durante el recubrimiento con película se mezcló la suspensión obtenida.

**Ejemplo 10C**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una película con Opadry AMB (una suspensión de recubrimiento de película basada en agua lista para su utilización) que tenía la composición siguiente:

PEG 3000	1,2% p/p
Dióxido de titanio	3,6% p/p
HPMC	6,0% p/p
Lactosa de malla 200	3,3% p/p
Triacetina	0,9% p/p
Agua	85,0% p/p

**Ejemplo 10D**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una película con una suspensión de recubrimiento según el Ejemplo 10C que además contenía un colorante seleccionado de entre los colorantes carmín de índigo (E132), rojo allura (E129), curcumina (E100) y carmín (E120).

**Ejemplo 10E**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una suspensión de recubrimiento que presentaba la composición siguiente:

5

PEG 6000	1,3% p/p
Klucel EF	4,4% p/p
Dióxido de titanio	1,1% p/p
Lactosa de malla 200	3,1% p/p
Agua purificada	2,1% p/p
Isopropanol	44,0% p/p
Etanol 98%	44,0% p/p

Se disolvió PEG 6000 en agua. Se disolvió Klucel EF en etanol al 98%. Se homogeneizaron dióxido de titanio y lactosa en isopropanol con Turrax. Mientras se homogeneizaba la dispersión de dióxido de titanio, lactosa e isopropanol, se añadió lentamente disolución acuosa de PEG 6000 y se continuó con la homogeneización durante 5 minutos. Durante el recubrimiento con película se mezcló la suspensión obtenida.

10

**Ejemplo 10F**

Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una película con una suspensión de recubrimiento según el Ejemplo 10E que además contenía un colorante seleccionado de entre los colorantes carmín de índigo (E132), rojo allura (E129), curcumina (E100) y carmín (E120).

15

**Ejemplo 10G**

PEG 6000	1,2% p/p
Klucel EF	1,0% p/p
Dióxido de titanio	1,0% p/p
Lactosa de malla 200	2,0% p/p
Eudragit E 12,5	33,9% p/p
Agua purificada	2,0% p/p
Isopropanol	58,9% p/p

20

Se disolvió PEG 6000 en agua. Se disolvió Klucel EF en parte de isopropanol. Se homogeneizaron dióxido de titanio y lactosa en isopropanol con Turrax. Mientras se homogeneizaba la dispersión de dióxido de titanio, lactosa e isopropanol, se añadió lentamente disolución acuosa de PEG 6000 y se continuó con la homogeneización durante 5 minutos. Se añadió disolución de Eudragit E 12.5 y la suspensión obtenida se mezcló concienzudamente. Durante el recubrimiento con película se mezcló la suspensión obtenida.

25

**Ejemplo 10H**

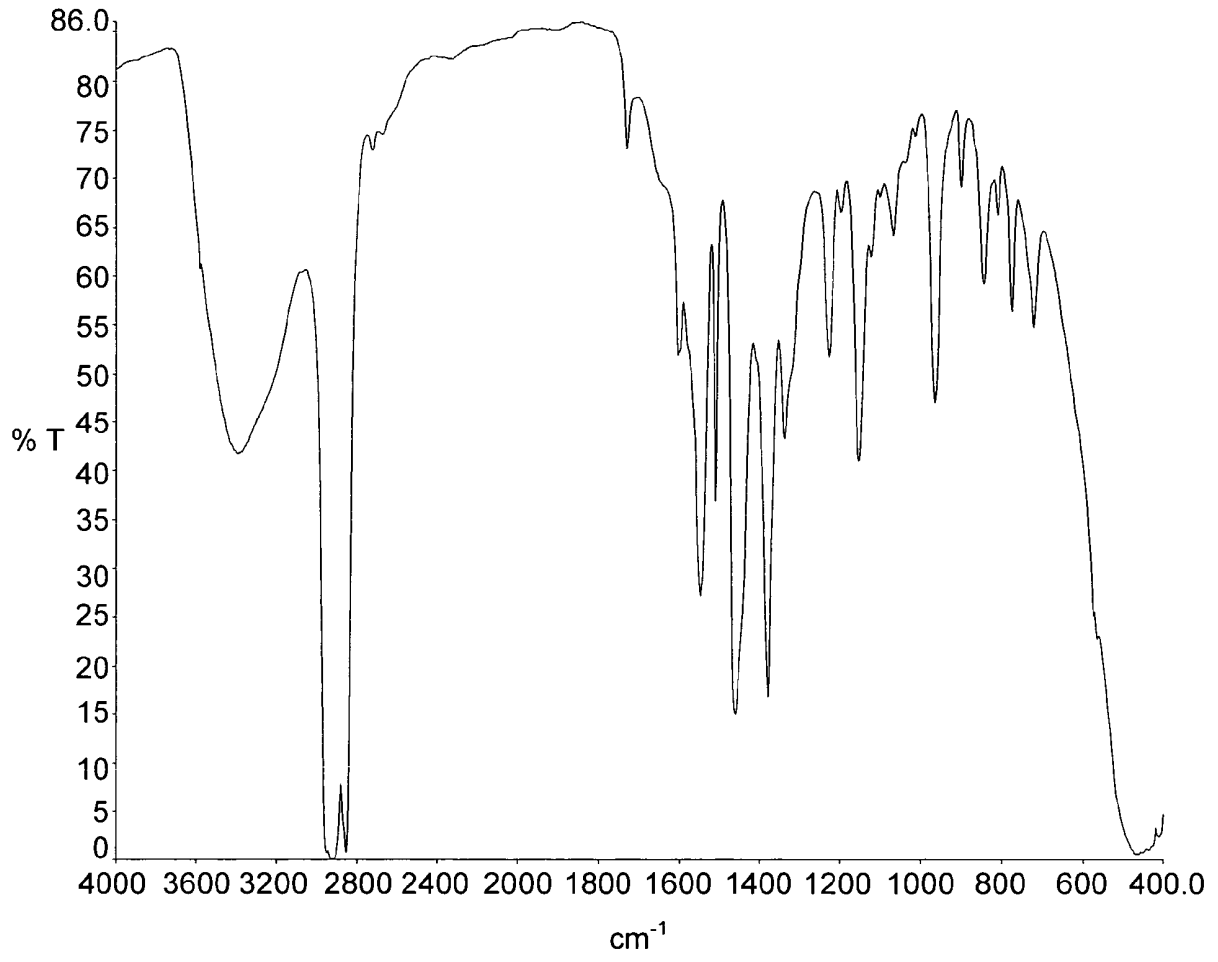
Los núcleos obtenidos según el Ejemplo 10 se recubrieron con una suspensión de recubrimiento según el Ejemplo 10F que además contenía un colorante seleccionado de entre los colorantes carmín de índigo (E132), rojo allura (E129), curcumina (E100) y carmín (E120).

30

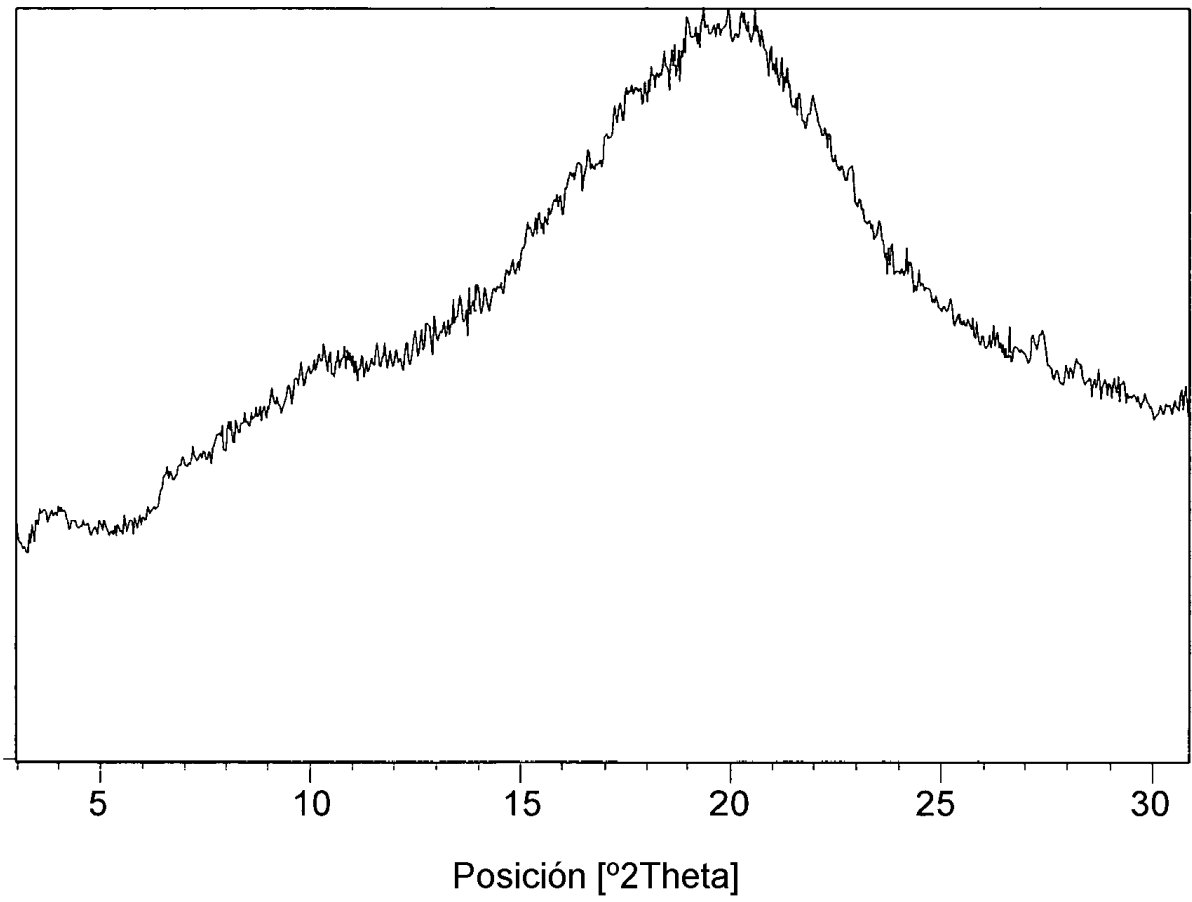
**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica sólida que puede obtenerse mezclando
  - 5 (a) por lo menos un agente activo seleccionado de entre rosuvastatina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
  - (b) por lo menos un excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable que presenta un contenido de humedad inferior a 3,0% p/p, en la que el excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable  
10 comprende celulosa microcristalina no silicificada, y
  - (c) opcionalmente unos excipientes adicionalesy comprimiendo la mezcla obtenida en ausencia de disolvente,  
15 en la que la composición comprende por lo menos 20% p/p del excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable y comprende menos de 0,5% p/p de estabilizantes alcalinos.
- 20 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agente activo es la rosuvastatina cálcica amorfa.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que el agente activo presenta un tamaño de partícula medio inferior a 300 µm, preferentemente inferior a 250 µm.
- 25 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el agente activo fija no más de 15% p/p, más preferentemente no más de 10% p/p, todavía más preferentemente no más de 8% p/p y todavía más preferentemente aún no más de 5% p/p de humedad a 25°C y 90% de humedad relativa.
- 30 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable presenta un contenido de humedad inferior a 2,5% p/p, particularmente inferior a 2,0% p/p, todavía más preferentemente aún inferior a 1,5% p/p.
- 35 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable puede fijar por lo menos 6% p/p, preferentemente por lo menos 9% p/p de humedad a 25°C y 90% de humedad relativa.
- 40 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende por lo menos 30% p/p, más preferentemente por lo menos 40% p/p, todavía más preferentemente por lo menos 50% p/p y todavía más preferentemente aún por lo menos 60% p/p del excipiente de humedad baja farmacéuticamente aceptable.
- 45 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende menos de 0,25% p/p y todavía más preferentemente menos de 0,1% p/p de estabilizantes alcalinos y todavía más preferentemente aún está sustancialmente exenta de estabilizantes alcalinos.
- 50 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que una disolución o dispersión de la composición farmacéutica presenta un pH de menos de 8, particularmente en el intervalo de 6 a menos de 8.
- 55 10. Composición farmacéutica envasada que comprende la composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la composición farmacéutica sólida se encuentra presente en un envasado primario de permeabilidad baja a gases.
- 60 11. Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica envasada según la reivindicación 10, comprendiendo dicho procedimiento comprimir el agente activo con por lo menos un excipiente en ausencia de disolvente y opcionalmente recubrir la composición obtenida y/o envasar la composición obtenida.
12. Procedimiento según la reivindicación 11 que comprende (i) comprimir directamente una mezcla homogénea del agente activo, el/los excipiente/s de humedad baja y opcionalmente unos excipientes adicionales, o (ii) pregranular una mezcla del agente activo, el/los excipiente/s de humedad baja y opcionalmente unos excipientes adicionales en ausencia de disolvente y comprimir la mezcla pregranulada.

Fig. 1



**Fig. 2**



**Fig. 3**

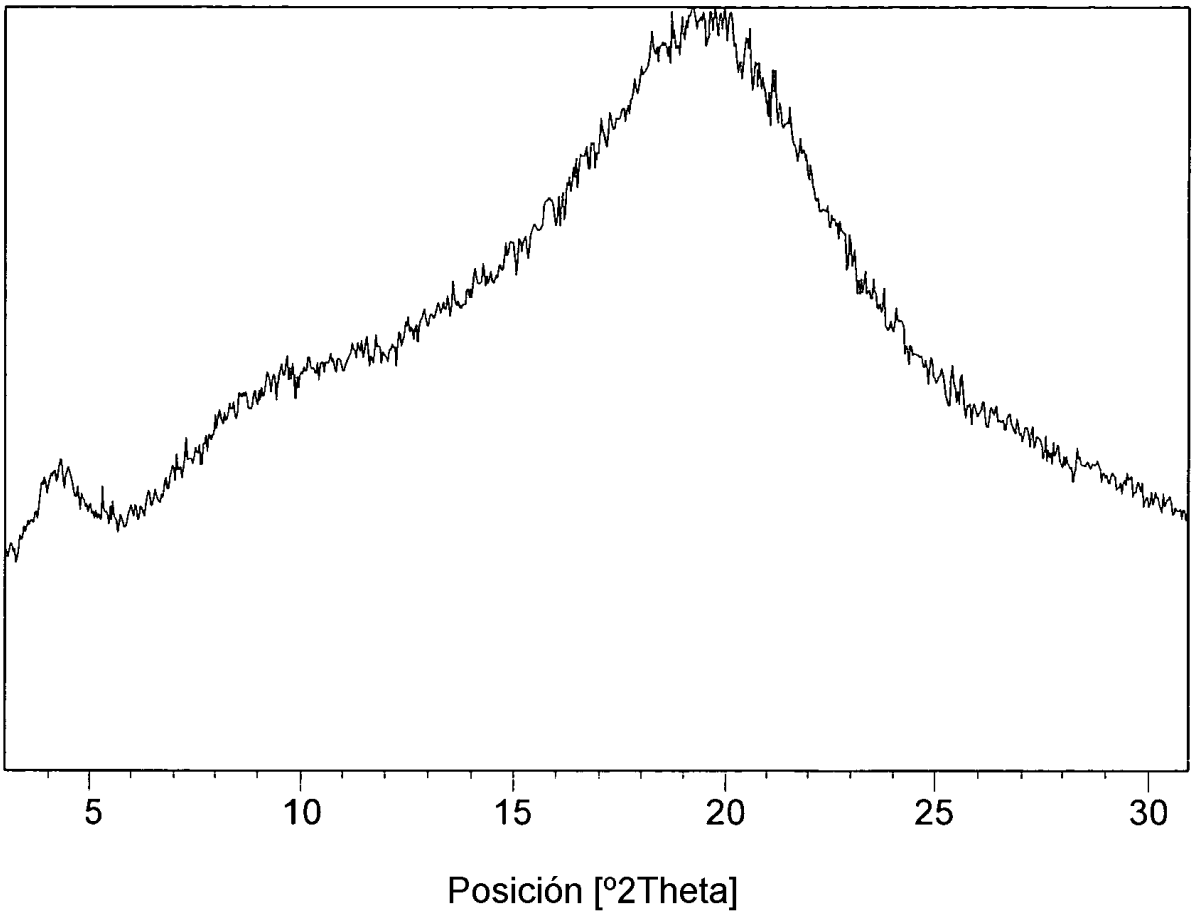
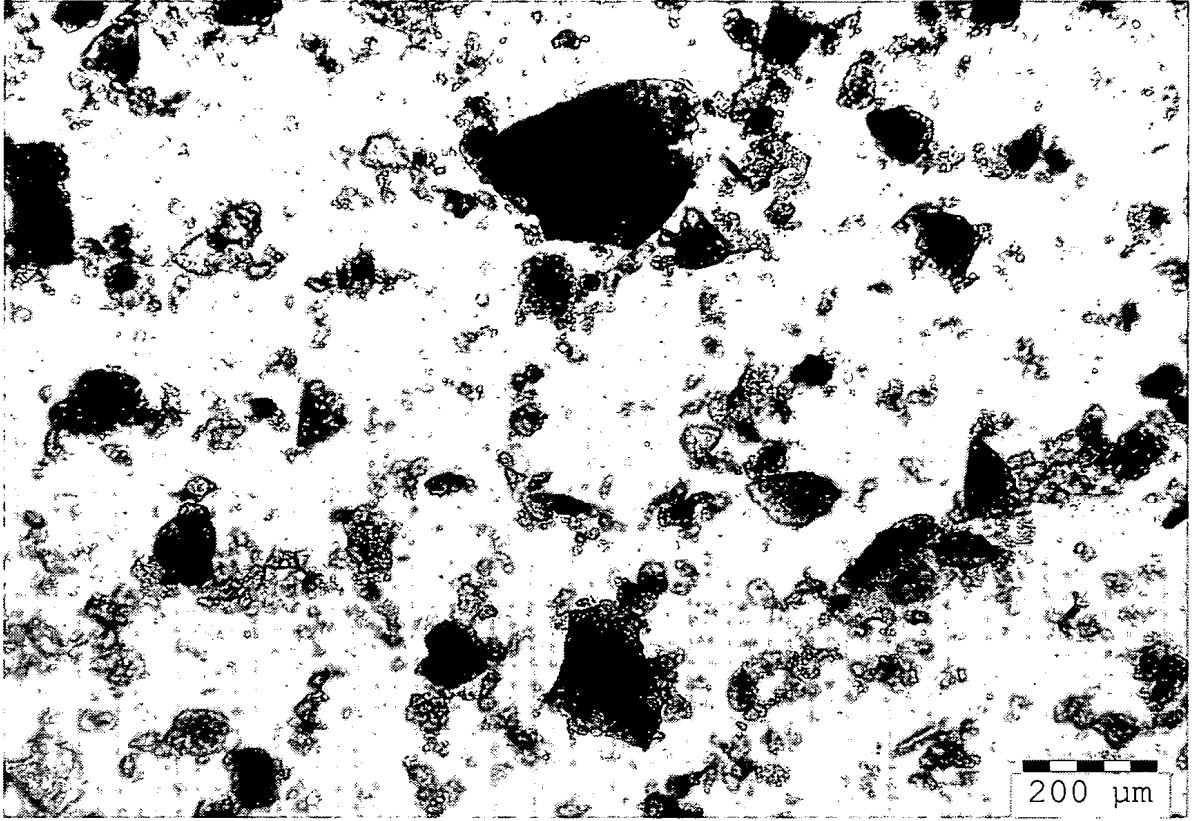




Fig. 4



**Fig. 5**

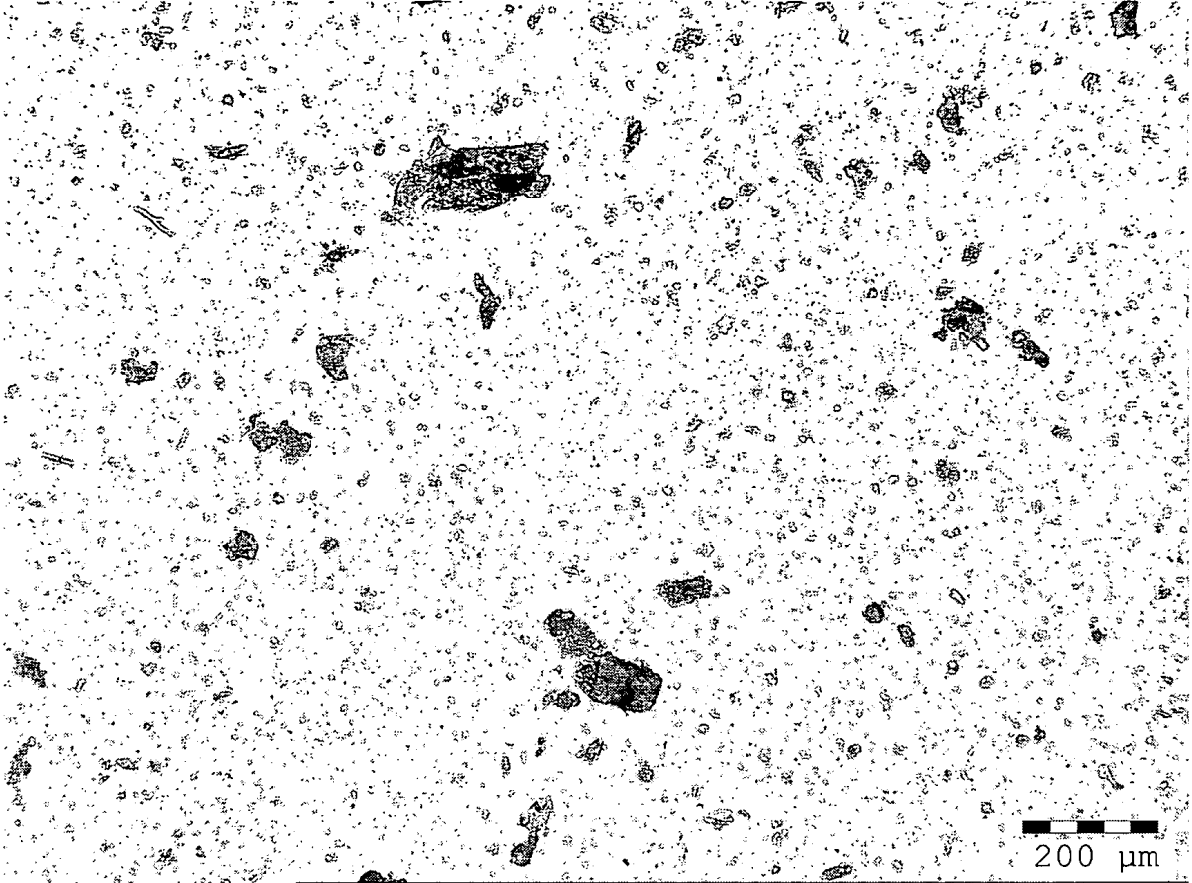


Fig. 6

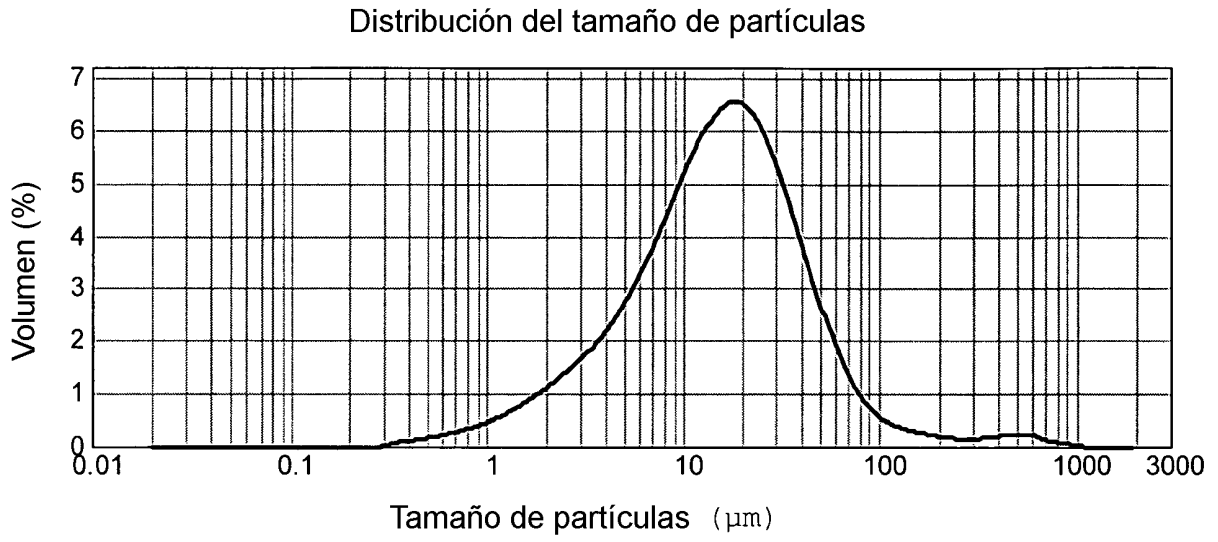


Fig. 7



**Fig. 8**

