



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0620629-8 B1



(22) Data do Depósito: 18/12/2006

(45) Data de Concessão: 14/01/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

(51) Int.Cl.: A61K 31/505; A61P 9/10; A61P 3/06.

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2005 SI P200500344.

(73) Titular(es): LEK PHARMACEUTICALS D.D..

(72) Inventor(es): MIHA TOMAZ JAKLIC; KLEMEN NAVERSNIK.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006012180 de 18/12/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/071357 de 28/06/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a uma formulação quimicamente estável de ácido (E)-7-~j4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil) amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-diidroxipt-6-enóico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso oral, tais como comprimidos, cápsulas, pôs, grânulos que foi desenvolvida utilizando as substâncias que se estabilizam contra a formação de produtos de degradação: lactona e produto de oxidação.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR
UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção a partir do campo da ciência farmacêutica se refere à composição farmacêutica que contém ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-diidroxiept-6-enóico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (em seguida "o agente"), especialmente o sal de hemicálcio.

Antecedente da Invenção

[0002] O agente é um inibidor de 3-hidróxi-3-metilglutaril (HMG) CoA redutase conhecido a partir de EP 521471 e formulado em uma composição farmacêutica que pode ser utilizada para (fabricação do medicamento para) tratar hipercolesterolemia, hiperlipidoproteínemia e aterosclerose. Uma questão principal associada com o agente de volume ou formulada em uma composição é que é particularmente sensível à degradação. Os produtos de degradação principais formados (como conhecido a partir de US 6548513) é a lactona (N-{4-(4-flúor-fenil)-5-[2-(4-hidróxi-6-oxo-tetraidropiran-2-il)-vinil]-6-isopropil-pirimidin-2-il}-N-metil-metanossulfonamida) e o produto de oxidação (ácido 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-3-hidróxi-5-oxo-hept-6-enóico). Da mesma forma, quando exposto à luz, o agente se submete à degradação em dois produtos cíclicos diastereoméricos, descritos em US 2005/0187234 A1. As degradações mencionadas do agente sob condições de umidade, acidez, oxigênio e luz é um desafio para a fabricação de

uma formulação farmacêutica, estável o suficiente para condições de armazenamento ordinárias.

[0003] Esta estabilização do agente ou compostos quimicamente similares, especialmente aqueles que pertencem aos inibidores de HMG-CoA redutase, pode ser alcançada controlando-se o pH em uma formulação (por adição de componentes tal como um carbonato ou bicarbonato) e adicionando-se à composição um sal inorgânico estabilizante, particularmente fosfato de cálcio tribásico. Antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado pode da mesma forma ser utilizado para impedir a oxidação do agente. Outra opção é estabilizar uma composição farmacêutica que utiliza um açúcar de amino. Composição farmacêutica do agente atualmente comercializado sob o nome Crestor contém 5, 10, 20, ou 40 mg do agente, fosfato de cálcio tribásico como o sal inorgânico estabilizante e os seguintes ingredientes inativos: celulose microcristalina, monoidrato de lactose, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, óxido férrico amarelo, e óxido férrico vermelho.

Descrição da figura

[0004] Figura representa a comparação da quantidade do produto de degradação principal (forma de lactona do agente, como medida por HPLC) que é formado se as composições correspondentes à formulação atualmente comercializada e a composição de acordo com a invenção são submetidas ao programa de estabilidade acelerada (como proposto por diretrizes de I-CH: 40°C e 75% de umidade relativa armazenada no pacote primário). O eixo y representa a % do produto de degradação formado (lactona),

e o eixo x o tempo em meses.

Descrição da Invenção

[0005] Em um aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxiept-6-enóico ou um sal farmaceuticamente aceitável deste caracterizado visto que contém menos que 0,05% como medido por HPLC do ácido 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-3-hidróxi-5-oxo-hept-6-enóico.

[0006] Em aspecto adicional, a invenção é uma composição farmacêutica que compreende o agente, caracterizado pelo fato que contém menos que 0,5% como medido por HPLC de N-{4-(4-flúor-fenil)-5-[2-(4-hidróxi-6-oxo-tetraidropiran-2-il)-vinil]-6-isopropil-pirimidin-2-il}-N-metil-metanossulfonamida e da mesma forma menos que 0,05% como medido por HPLC do ácido 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-3-hidróxi-5-oxo-hept-6-enóico.

[0007] Em uma modalidade específica, a invenção é uma composição farmacêutica que compreende o agente, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dos ingredientes é escolhido a partir do primeiro grupo consistindo em: amido de milho, celulose microcristalina siliciada, croscarmelose de sódio, e hipromelose e/ou a partir do segundo grupo consistindo em amido de milho, manitol, hidroxipropil celulose e hipromelose.

[0008] Especificamente em uma modalidade, a composição farmacêutica de acordo compreenderá celulose microcristalina siliciada, agente, amido de milho em

relação em peso 10:3-4:1-2. Mais especificamente, compreenderá adicionalmente até 5% de pelo menos um lubrificante, que pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em talco e behenato de glicerila.

[0009] Ainda mais especificamente, a composição farmacêutica compreenderá o agente, celulose microcristalina siliciada, amido de milho, lactose, talco, dióxido de silício coloidal, behenato de glicerila e fumarato de estearila de sódio em relação em peso 10 : 20-30 : 10-17 : 50-60 : 1-3 : 0-0,6 : 0-2 : 0-1.

[00010] A composição pode ser revestida com película em que o referido revestimento compreende HPMC, HPC, polietileno glicol e talco.

[00011] Em outro aspecto, a invenção representa um processo para preparar uma composição farmacêutica que compreende o agente com etapas:

a) misturação e avaliação do agente e excipientes, compreendendo celulose microcristalina siliciada e amido de milho para obter a mistura homogênea; e b) (opcional) granulação da mistura em pó; e c) misturação da mistura em pó (ou grânulos) com lubrificante; e d) compressão de mistura em pó (ou grânulos) em comprimidos; e e) (opcional) revestimento de comprimidos preparados em etapas anteriores; em aspecto específico em que a relação em peso do agente: celulose microcristalina siliciada: amido de milho é de 10 : 10 a 40 : 2 a 20.

[00012] Adicionalmente, a invenção é um processo para preparar uma composição farmacêutica que compreende o sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil) -6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil) amino]

pirimidin -5-il] -(3R,5S) -3,5-diidroxipt -6- enóico caracterizado pelo fato de que o processo compreende as seguintes etapas: a) misturar a seco o referido sal de hemicálcio e mistura de excipientes, em que esta mistura compreende lactose, celulose microcristalina siliciada e amido de milho; b) (opcionalmente) misturar nisso excipientes adicionais; c) misturar nisso um lubrificante selecionado a partir de fumarato de estearila de sódio ou behenato de glicerila, especificamente behenato de glicerila; d) prensar a mistura em pó obtida em comprimidos; e) (opcionalmente) revestir os comprimidos preparados nas etapas anteriores, especificamente em quantidades do referido sal de hemicálcio: 5-20% em peso; lactose: 40-60% em peso; celulose microcristalina siliciada: 20-30% em peso; e amido de milho: 1 a 25% em peso relativo ao peso da composição e (opcionalmente) revestir a película.

[00013] A invenção é expressa no uso da composição farmacêutica como descrito acima para tratar hipercolesterolemia, hiperlipidoproteínemia e aterosclerose e da mesma forma no uso do agente junto com celulose microcristalina siliciada e amido de milho para fabricação de um medicamento para tratar hipercolesterolemia, hiperlipidoproteínemia e aterosclerose.

[00014] Em outro aspecto, a invenção é o uso de celulose microcristalina siliciada e amido de milho para estabilização de uma composição farmacêutica que compreende sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxipt-6-enóico, especificamente onde a referida celulose microcristalina siliciada e amido de

milho estão juntos presentes em uma quantidade de 10-70% relativo ao peso da composição farmacêutica.

[00015] A invenção é expressa em uma nova composição farmacêutica que tem as seguintes vantagens: a composição inibe a longo prazo (isto é, durante a vida de prateleira de um produto medicinal) a formação dos produtos de degradação do agente; a formulação não é alcalina na natureza (medida pelo pH de uma dispersão aquosa da formulação, que é 6,2) nem são quaisquer agentes de basificação adicionados para impedir a degradação do agente; a composição farmacêutica permite um processo tecnicamente possível de criar uma formulação com propriedades biofarmacêuticas adequadas.

[00016] Desse modo, a falta de ingredientes alcalinos por um lado minimiza o potencial de absorção em vivo prejudicada do agente devido às mudanças do pH gastrointestinal e por outro lado tal composição é vantajosa para o paciente porque uma composição alcalina teria efeitos adversos sobre a mucosa gástrica. O pH da solução aquosa ou dispersão da composição de acordo com a invenção será substancialmente neutro, preferivelmente entre 6 e 8, como determinado se um comprimido contendo 40 mg de agente for disperso em 40 ml de água e medido por medidor de pH de eletrodo de vidro. As composições podem ser fabricadas por procedimentos tecnológicos estabelecidos, preferivelmente compressão direta ou granulação úmida seguida por tabletagem e revestimento de película para fabricação da forma de dosagem acabado (por exemplo, comprimido) e ao mesmo tempo demonstram propriedades biofarmacêuticas adequadas tal como dissolução

comparável e/ou bioequivalência em Crestor.

[00017] A presente invenção combina em uma composição farmacêutica o agente com os ingredientes que estabilizam o agente. Ingredientes são selecionados de acordo com duas propriedades estabilizantes. No primeiro grupo estão os ingredientes que foram constatados inibir a oxidação do agente: amido de milho, celulose microcristalina siliciada, croscarmelose sódica, e hipromelose. No segundo grupo estão os ingredientes que foram constatados inibir a formação da forma de lactona do agente: amido de milho, manitol, hidroxipropil celulose e hipromelose. A formação dos produtos de degradação do agente sob a influência de luz pode da mesma forma ser adicionalmente impedida utilizando pigmentos farmacêuticamente aceitáveis ou corantes, por exemplo em uma camada do comprimido.

[00018] Preferivelmente, a seleção de ingredientes a partir de grupos e uma proteção de luz resultam em uma composição farmacêutica em que o agente é estabilizado. Em tal formulação, o agente fica estável com respeito à oxidação, formação da lactona e formação de produtos de degradação, preferivelmente durante um período de anos, mais preferivelmente meses.

[00019] Em uma modalidade, a invenção compreende uma composição farmacêutica que compreende o agente, um ou mais ingredientes a partir do primeiro grupo (ingredientes de inibição de oxidação), um ou mais ingredientes a partir do segundo grupo (ingredientes de inibição de lactonização) e uma ou mais cargas (da mesma forma conhecida(s) como diluente), aglutinantes,

desintegrantes ou lubrificantes. Adicionalmente, excipientes convencionais podem ser adicionados: por exemplo, conservantes, condicionadores de fluxo de sílica, antiaderentes e estabilizadores. Ficará evidenciado que um excipiente particular pode desempenhar papéis diferentes em uma composição farmacêutica, por exemplo, como uma carga, um aglutinante e um desintegrante.

[00020] Tipicamente, o agente estará presente em uma quantidade em peso dentro da faixa de 1 a 50%, preferivelmente 3 a 30%. Tipicamente, a quantidade combinada de substância estabilizadora selecionada forma o primeiro grupo acima e o segundo grupo acima será até 90%, preferivelmente 10 a 70%. As substâncias estabilizadoras acima podem da mesma forma ter uma função de uma carga (diluentes), aglutinante, ou desintegrante. Tipicamente, uma ou mais cargas adicionais podem estar presentes em quantidade até 90% em peso, preferivelmente 30 a 70%. Cargas adicionais adequadas incluem, por exemplo, lactose, celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina, celulose em pó), amidos modificados, polióis, sais inorgânicos, ou quaisquer outras cargas geralmente utilizadas na técnica. Tipicamente, um ou mais aglutinantes estarão presentes em uma quantidade até 90% em peso, preferivelmente 20 a 70%. Aglutinantes adequados incluem, por exemplo, polivinilpirrolidona, goma acácia, goma tragacanto, goma guar, pectina, celulose microcristalina, metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, gelatina e alginato de sódio. Desintegrantes adequados incluem, por exemplo,

croscarmelose sódica, crospovidona, glicolato de amido de sódio, hidroxipropil metilcelulose e hidroxipropil celulose. Lubrificantes adequados incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de cálcio, talco, cera de carnaúba, óleos vegetais hidrogenados, óleo mineral, behenato de glicerila, polietileno glicóis e fumarato de estearila de sódio.

[00021] Em uma modalidade preferida, uma composição conterá de 4 a 11% de agente; de 10 a 50%, preferivelmente na soma em torno de 40% de substâncias estabilizadoras selecionadas a partir do primeiro grupo consistindo em amido de milho, celulose microcristalina siliciada, croscarmelose sódica, e hipromelose e o segundo grupo consistindo em amido de milho, manitol, hidroxipropil celulose e hipromelose. As substâncias estabilizadoras serão preferivelmente celulose microcristalina siliciada, amido de milho e glicolato de amido de sódio, preferivelmente na relação em peso de 10 : 1-2 : 0-2. A composição pode compreender adicionalmente de 20 a 80%, preferivelmente em torno de 40 a 60% de carga de lactose e até 5% de lubrificantes, preferivelmente talco, behenato de glicerila e fumarato de estearila de sódio.

[00022] Em uma modalidade preferida, as relações em peso de agente para celulose microcristalina siliciada, amido de milho, lactose, talco, dióxido de silício coloidal, behenato de glicerila e fumarato de estearila de sódio serão de 10 : 10-40 : 2-20 : 30-70 : 1-10 : 0-0,6 : 0-3 : 0-2. Mais preferivelmente, as relações acima serão de 10 : 20-30 : 10-17 : 50-60 : 1-3 : 0-0,6 : 0-2 : 0-1.

[00023] A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada utilizando técnicas padrão e processos de fabricação geralmente conhecidos na técnica, por exemplo, misturando-se a seco os componentes. Os componentes da mistura antes da misturação, ou a própria mistura, podem ser passados através de uma peneira de malha. Convenientemente, um lubrificante, pode da mesma forma ser adicionado à mistura e a misturação prosseguida até que uma mistura homogênea seja obtida. A mistura é, em seguida, prensada em comprimidos. Alternativamente, uma técnica de granulação úmida pode ser empregada.

[00024] Composições farmacêuticas que compreendem sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il] -(3R,5S)-3,5- diidroxiept -6-enóico e ingredientes a partir do primeiro grupo e segundo grupo supracitados são preparadas misturando-se a seco o agente e todos os excipientes (ingredientes inativos) menos lubrificante em um misturador de cone duplo. Em seguida, um lubrificante, em uma modalidade de behenato de glicerila, e em outra modalidade fumarato de estearila de sódio é adicionado à mistura e misturado durante um período curto de tempo, tal como necessário substancialmente homogeneizar a mistura, por exemplo, até 5 minutos. A mistura é, em seguida, prensada comprimida em comprimidos e revestida por película com uma composição de revestimento convencional consistindo em polímero de formação de película tal como hipromelose ou hidroxipropil celulose, amaciante de película tais coo polietileno glicol, pigmentos, talco.

[00025] Uma composição típica de acordo com a

invenção compreenderá (em peso):

agente (sal de hemicálcio)	5-20%
Lactose	40-60%
celulose microcristalina siliciada	20-30%
amido de milho	1-25%

e também:

um deslizante (talco e/ou dióxido de silício coloidal)	0,5-5%
um lubrificante (fumarato de estearila de sódio e/ou behenato de glicerila)	0,1-3%

e opcionalmente também

glicolato de amido de sódio	0,5-5%
-----------------------------	--------

[00026] Um revestimento de comprimido pode, em seguida, ser aplicado, por exemplo, revestindo-se por spray, com uma formulação de revestimento de película com base em água-etanol. As combinações de ingrediente de revestimento estão facilmente disponíveis. Em uma modalidade da invenção, revestimentos contendo pigmentos ou corantes reduzem a taxa de formação de produtos de fotodegradação do agente.

Parte experimental

[00027] O agente de volume é submetido às condições de estresse, tal como temperatura elevada (40°C e acima), umidade elevada (75% ou umidade relativa mais alta, condições de placa aberta), atmosfera de oxigênio ou soluções com pH diferente. Uma análise de HPLC, capaz de resolver o agente e seus produtos de degradação é, em seguida, empregada para quantificar a quantidade (determinada como uma porcentagem em massa relativa ao agente) de produtos de degradação nas amostras estressadas.

Resolução cromatográfica boa pode ser alcançada em uma coluna de fase reversa C18 com tampão de fosfato ácido e um gradiente crescente de acetonitrila e tetrahydrofurano. Produtos de degradação são quantificados utilizando a detecção de UV em 242 nm. O limite relacionado dos produtos de degradação foi fixado em 0,05%. A % relacionada para análise de HPLC é em geral o % da área.

[00028] Quando sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxi-6-enóico em volume é exposto às condições de estresse, o composto se degrada quimicamente, mostrando sua instabilidade como demonstrado pelos seguintes resultados:

Condição de estresse	Quantidade de lactona (%)	Quantidade de produto de oxidação (%)
Solução aquosa do agente, tamponada em pH = 5 em temperatura ambiente (24 horas)	2,30	<0,05
O agente sob oxigênio a 60°C durante 14 dias	0,17	0,71

[00029] Os resultados da exposição às mesmas condições de estresse de uma mistura de agente e excipientes geralmente empregados tais como lactose, carboximetilcelulose sódica reticulada ou PVP reticulada são substancialmente similares aos resultados do agente de volume submetido às condições de estresse.

[00030] Entretanto, expondo misturas de agente e os ingredientes dos primeiro e segundo grupos acima

mencionados, as quantidades de lactona formadas são substancialmente mais baixas do que como com o agente sozinho, mostrando sua propriedade de estabilização.

[00031] Quando uma mistura binária (w 1:1) do agente e quaisquer dos ingredientes do primeiro grupo é armazenada sob oxigênio a 60°C durante 14 dias, nenhum produto de oxidação é formado comparado a 0,71% formado na exposição do agente de volume.

[00032] Dois exemplos de funcionamento das formulações estáveis são apresentados, seguidos por dois exemplos de referência (primeiro com excipientes de comprimido geralmente empregados e segundo incluindo um excipiente de alcalização).

Exemplo de Funcionamento 1

[00033] A seguinte composição farmacêutica é uma nova composição, preparada pelo processo como descrito acima, utilizando ingredientes de ambos os dois grupos de ingredientes de estabilização.

Ingrediente	Função	p %
O agente (sal de cálcio)	Ativo	9,2
Lactose	Carga	55,9
Celulose microcristalina siliciada	Carga, Aglutinante, Desintegrante, Estabilizador ativo	24,4
Amido de milho	Carga, Aglutinante, Desintegrante, Estabilizador ativo	3,6
Glicolato de Amido de Sódio	Desintegrante, Estabilizador ativo	2,4
Talco	Deslizante	2,7

Ingrediente	Função	p %
Behenato de glicerila	Lubrificante	1,8

[00034] O pH da formulação é 6,2. A quantidade de lactona é apenas de 0,50% após 14 dias a 40°C e 75% de umidade relativa (placa aberta). O produto de oxidação não é formado.

[00035] A quantidade de lactona não aumenta acima de 0,25% depois de 6 meses a 40°C em pacote impermeável. A quantidade do produto de oxidação depois de 6 meses a 40°C em pacote impermeável é de apenas 0,05% ou abaixo. Comparativamente, as quantidades de lactona e produto de oxidação em uma composição farmacêutica do agente tal como aquela atualmente comercializada (Figura) é de 0,51% e 0,38%, respectivamente.

[00036] O revestimento da película do comprimido (2,5% de revestimento em peso do comprimido revestido) consistindo em hipromelose, hidroxipropil celulose, polietileno glicol, pigmentos e talco não tiveram nenhum efeito significativo sobre a formação de lactona ou produto de oxidação.

Exemplo de Funcionamento 2

Ingrediente	Função	p %
O agente (sal de cálcio)	Ativo	9,2
Lactose	Carga	48,9
Dióxido de silício coloidal	Deslizante	0,3
Celulose microcristalina siliciada	Carga, Aglutinante, Desintegrante, Estabilizador ativo	25,0
Amido de milho	Carga, Aglutinante,	15,0

Ingrediente	Função	p %
	Desintegrante, Estabilizador ativo	
Talco	Deslizante	1,0
Fumarato de estearila de sódio	Lubrificante	0,6

[00037] Os comprimidos são revestidos com película (2,5% de revestimento em peso do comprimido revestido) consistindo em hipromelose, hidroxipropil celulose, polietileno glicol, pigmentos e talco.

[00038] O pH da formulação é 6,3. A quantidade de lactona é apenas de 0,35% - 0,43% após 14 dias a 40°C e 75% de umidade relativa (placa aberta). O produto de oxidação não é formado.

Exemplo de Referência 1

[00039] O seguinte é uma composição que compreende o agente e excipientes geralmente empregados como sugerido por um produtor de lactose - DMV. Comprimidos são preparados de acordo com mesmo processo como nos exemplos de funcionamento acima. A quantidade de produtos de degradação indica a instabilidade do agente em uma composição.

Ingrediente	Função	p %
O agente (sal de cálcio)	Ativo	9,4
Lactose anidra	Carga, Aglutinante	41,7
Dióxido de silício coloidal	Deslizante	0,3
Lactose, Peneirada	Carga	41,7
Croscarmelose sódica	Desintegrante	4,0
Talco	Deslizante	1,0

Ingrediente	Função	p %
Behenato de glicerila	Lubrificante	1,8

[00040] A quantidade de lactona é de 2,32% após 14 dias a 40°C e 75% de umidade relativa (placa aberta).

Exemplo de Referência 2

[00041] A seguinte é uma composição que compreende o agente e excipientes geralmente empregados como ensinado por livros didáticos nesta categoria: Formas de dosagem farmacêutica: Tablets vol. 1 (Herbert, Lieberman, Lachman, e Schwartz; Marcel Dekker, New York e Basel; segunda edição, 1989. A esta composição um agente de alcalização foi adicionado. Comprimidos são preparados de acordo com o mesmo processo como nos exemplos de funcionamento acima.

Ingrediente	Função	p %
O agente (sal de cálcio)	Ativo	12,8
Carbono de sódio decaidratado	Agentes de alcalização	1,8
Lactose anidra	Carga, Aglutinante	46,1
Dióxido de silício coloidal	Deslizante	3,7
Celulose microcristalina	Carga, Aglutinante, Desintegrante	30,9
Povidona reticulada	Desintegrante	2,8
Behenato de glicerila	Lubrificante	1,9

[00042] A composição mostra que o agente é estável na presença do agente de alcalização. A quantidade de lactona é de 0,07% após 1 mês a 40°C e 75% de umidade relativa, placa aberta. A boa estabilidade da amostra acredita-se ser devido à sua alcalinidade (pH= 9,9).

Exemplo de Referência 3

[00043] Em paralelo, a estabilidade do produto atualmente comercializado foi avaliada. A quantidade de lactona aumentou de 0,10% para 0,35% após 2 meses a 40°C e 75% de umidade relativa, e de 0,10% para 0,40% após 10 dias a 60°C exposta ao oxigênio. A quantidade do produto de oxidação permanece o mesmo 0,3% sob as primeiras condições e aumentou para 0,4% sob o segundo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um sal hemicálcico do ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl) amino] pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxihept-6-enóico presente em quantidade de 5-20% em peso; lactose presente em quantidade de 40-60% em peso; celulose microcristalina siliciada presente em quantidade de 20-30% em peso; amido de milho presente em quantidade de 1 a 25%, pelo menos um deslizante selecionado a partir de talco ou dióxido de silício coloidal presente na quantidade de 0,5 a 5% em peso; pelo menos um lubrificante selecionado a partir de fumarato de estearila de sódio ou behenato de glicerila presente na quantidade de 0,1 a 3% em peso; e opcionalmente glicolato de amido de sódio presente na quantidade de 0-5% em peso.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser revestida por um revestimento de película.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo referido revestimento compreende HPMC, HPC, polietileno glicol e talco.

4. Processo para preparar uma composição farmacêutica, compreendendo um sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl) amino] pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxihept-6-enóico, caracterizado pelo fato de que o processo compreende as seguintes etapas:

a) misturar a seco o referido sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-

[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxiept-6-enóico e mistura de excipientes, em que esta mistura compreende lactose, celulose microcristalina siliciada e amido de milho;

- b) opcionalmente, misturar nisso excipientes adicionais;
- c) misturar nisso um lubrificante selecionado a partir de fumarato de estearila de sódio ou behenato de glicerila;
- d) prensar a mistura em pó obtida em comprimidos;
- e) opcionalmente, revestir os comprimidos preparados nas etapas anteriores;

em que as quantidades em peso para o peso das composições finais são:

sal de hemicálcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-diidroxiept-6-enóico: 5-20% em peso;

lactose: 40-60%;

celulose microcristalina siliciada: 20-30%; e

amido de milho: 1 a 25%.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo lubrificante ser behenato de glicerila.

6. Uso da composição farmacêutica, como definida em uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para tratar hipercolesterolemia, hiperlipidoproteínemia e aterosclerose.

1/1

