



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0708191-0 A2**



(22) Data de Depósito: 23/02/2007  
(43) Data da Publicação: 29/05/2012  
(RPI 2160)

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/20  
A61K 31/405  
A61P 3/06

(54) **Título:** " COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE FLUVASTATINA SÓDICA "

(30) **Prioridade Unionista:** 24/02/2006 US 60/776,526

(73) **Titular(es):** Teva Pharmaceutical Industries, LTD.

(72) **Inventor(es):** Ronit Yafeh , Simora Di Capua , Yael Rotbart Cohen , nava Shterman

(74) **Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007005076 de 23/02/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/100822de 07/09/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE FLUVASTATINA SÁDICA - São descritas várias composições de fluvastatina e métodos para prepará-las. Um exemplo é uma composição farmacêutica de liberação controlada que consiste de fluvastatina e pelo menos um polímero hidrófilo não iônico, sendo a composição substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose. Outro exemplo é uma composição farmacêutica estável que consiste de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina sádica, sendo a composição substancialmente isenta de um agente estabilizador alcalinizante. Outro exemplo é uma formulação farmacêutica de liberação controlada estável, que consiste de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina sádica, que é estável com um conteúdo de água equivalente a acima de 3,5 por cento do peso.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE FLUVASTATINA SÓDICAReferência Cruzada a Pedidos Afins

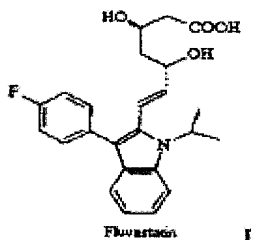
O presente pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório de Patente U.S. No. 60/776.526, depositado em 24 de fevereiro de 2006, cujo conteúdo fica incorporado em sua totalidade ao presente, por referência.

Área da Invenção

A invenção se refere a uma composição farmacêutica de liberação controlada, consistindo de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina sódica, e um polímero hidrófilo, sendo que a composição farmacêutica de liberação controlada é substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose. A invenção também se refere a uma formulação farmacêutica de liberação controlada estável, consistindo de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina sódica, cuja formulação estável é substancialmente isenta de qualquer agente estabilizador alcalino, de modo que as formulações de fluvastatina de liberação controlada da invenção são estáveis com um pH abaixo de 8. A invenção se refere ainda a uma formulação farmacêutica de liberação controlada estável consistindo de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina sódica, que é estável com um conteúdo de água equivalente a mais que 3,5 por cento do peso.

Antecedentes da Invenção

Fluvastatina tem o nome químico [R\*, S\*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-diidroxihexanoico e pode ser representada pela estrutura química I:



A fluvastatina sódica é um inibidor sintético da HMG-CoA redutase, inibindo 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A. A Fluvastatina sódica é comercializada pela Novartis como LESCOL® e LESCOL XL®. O uso terapêutico de fluvastatina sódica para reduzir o colesterol tem sido relatado, especialmente no tratamento de hiperlipoproteinemia e aterosclerose.

Formulações de comprimidos de liberação controlada de fluvastatina sódica são relatadas no Pedido de Patente U.S. No. 10/100.656, publicado como Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2002/0169145 e Patente U.S. No. 6.242.003. Conforme o relato, os comprimidos descritos são administrados uma vez por dia, produzindo níveis plasmáticos efetivos em 12 horas.

A Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2002/0169145 AI relata formas de dosagem de formulações comerciáveis que consistem de compostos inibidores de HMG-CoA redutase contendo hidroxipropil metilcelulose juntamente com polímeros não iônicos, hidrófilos, para impedir a liberação prematura de quantidades significativas do agente ativo. Os polímeros não iônicos, hidrófilos, são, conforme relato, selecionados no grupo que consiste de hidroxietilcelulose (Peso Molecular (MW, de Molecular Weight) de cerca de 90.000 a cerca de 1.300.000), hidroxipropil celulose (MW de cerca de 370.000 a cerca de 1.500.000) e óxido de polietileno (MW de cerca de 100.000 a cerca de 500.000).

A Patente U.S. No. 6.242.003 relata o uso de hidroxipropil metilcelulose e fluvastatina tendo um tamanho definido de partícula granular, a fim de conseguir uma formulação de cor estável e liberação sustentada.

É bastante conhecido na técnica anterior que muitos inibidores da HMG-CoA redutase, que também são conhecidos como estatinas, usados em composições farmacêuticas para o

tratamento da hiperlipoproteinemia e aterosclerose, são especialmente suscetíveis de degradação com um pH abaixo de cerca de 8. Portanto, as referidas composições farmacêuticas da técnica anterior consistem ainda de um agente estabilizador alcalinizante para manter o pH e evitar a degradação do inibidor da HMG-CoA redutase. Tipicamente, descobriu-se também que os inibidores da HMG-CoA redutase são instáveis na presença de umidade e luz e, assim sendo, os referidos inibidores eram tipicamente produzidos com um conteúdo reduzido de água.

As Patentes U.S. Nos. 5.356.896, 6.531.507 e 6.558.659 e a Publicação de Pedido de Patente U.S. No. 2003/0109584 AI descrevem vários métodos para estabilização dos compostos de estatina ácido-lábeis.

A Patente U.S. No. 5.356.896, cedida à SANDOZ, descreve uma composição farmacêutica estável conforme relato, que consiste de um meio estabilizante alcalino capaz de conferir um pH de pelo menos 8 a uma solução aquosa ou dispersão da composição.

Uma abordagem alternativa para a estabilização de um inibidor da HMG-CoA redutase é relatada na Patente U.S. No. 6.531.507, cedida à LEK Pharmaceuticals. No método relatado, o inibidor da redutase é estabilizado pela co-cristalização ou co-precipitação do ingrediente ativo ácido-lábil com uma substância tamponante ou basificante.

O Pedido de Patente Internacional No. WO-2004/071402 descreve formas de dosagem farmacêutica estáveis que, conforme relato, consistem de uma ou mais substâncias ativas que são sensíveis ao pH e um ou mais excipientes farmacêuticos, em que o conteúdo de água é de menos que cerca de 3,5 por cento (peso/peso) e em que substâncias alcalinizantes ou tamponantes, ou combinações dessas, não estão presentes.

#### Sumário da Invenção

A presente invenção provê composições farmacêuticas que consistem de um inibidor da HMG-CoA redutase, tal como a fluvastatina, e um polímero hidrófilo, substancialmente isentas de hidroxipropil metilcelulose. Com as composições da invenção, a liberação prematura de qualquer quantidade significativa do agente ativo é substancialmente impedida. As composições preferenciais da invenção que consistem de um inibidor de HMG-CoA redutase, tal como a fluvastatina, e um polímero hidrófilo, substancialmente isentas de hidroxipropil metilcelulose, são estáveis na ausência de um agente alcalinizante.

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas, preferivelmente consistindo de um sistema matriz de liberação controlada. As composições farmacêuticas da invenção consistem de fluvastatina, mais preferivelmente fluvastatina sódica, e um polímero hidrófilo, preferivelmente um polímero hidrófilo não iônico, em que o polímero hidrófilo não é hidroxipropil metilcelulose e a hidroxipropil metilcelulose não está presente nas composições da invenção, exceto, possivelmente, em quantidades vestigiais, como uma impureza que pode estar presente em uma quantidade não funcional.

Preferivelmente, a composição é uma formulação de liberação controlada de fluvastatina sódica, contendo uma quantidade de fluvastatina equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso, um polímero hidrófilo não iônico em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até cerca de 40 por cento do peso, celulose microcristalina em uma quantidade equivalente a cerca de 20 até cerca de 70 por cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada na quantidade equivalente a 0 até cerca de 40 por cento do peso e um lubrificante, em uma quantidade equivalente a cerca de 0,5 até cerca de 2 por cento do peso, sendo a composição substancialmente isenta de hidroxipropil

metilcelulose.

Em uma incorporação preferencial alternativa, a composição é uma formulação de liberação controlada de fluvastatina ou um sal da mesma, consistindo essencialmente  
5 de fluvastatina ou um sal da mesma, um polímero hidrófilo, preferivelmente um polímero hidrófilo não iônico, em que o polímero hidrófilo não é hidroxipropil metilcelulose e, opcionalmente, um preenchedor, um lubrificante e/ou um desintegrante.

10 Em uma incorporação preferencial alternativa, a composição é uma formulação de liberação controlada de fluvastatina ou um sal da mesma, consistindo de fluvastatina ou um sal da mesma, um polímero hidrófilo, preferivelmente um polímero hidrófilo não iônico, em que o  
15 polímero hidrófilo não é hidroxipropil metilcelulose e, opcionalmente, um preenchedor, um lubrificante, e/ou um desintegrante.

Preferivelmente, o polímero hidrófilo não iônico consiste de, no mínimo, um dentre óxido de polietileno,  
20 derivados da celulose, e hidroxipropil celulose, polissacarídeos, tais como goma xantan, inulina, goma guar, quitosana, certonia, carragenano, amido, e derivados do amido, e combinações desses.

Mais preferivelmente, o polímero hidrófilo não iônico  
25 é selecionado no grupo que consiste de hidroxietil celulose com um peso molecular de cerca de 90.000 a cerca de 1.300.000, hidroxipropil celulose com um peso molecular de cerca de 80.000 a cerca de 1.150.000 e óxido de polietileno com um peso molecular de cerca de 100.000 a cerca de  
30 7.000.000. Mais preferivelmente, o polímero hidrófilo não iônico é selecionado no grupo de derivados de celulose que consiste de hidroxietil celulose com um peso molecular de cerca de 300.000 a cerca de 1.000.000, hidroxipropil celulose com um peso molecular de cerca de 370.000 a cerca

de 1.150.000 e óxido de polietileno com um peso molecular de cerca de 1.000.000 a cerca de 5.000.000.

Uma hidroxietil celulose útil para a invenção tem, preferivelmente, uma viscosidade em solução aquosa de cerca  
5 de 250 a cerca de 6.500 mPas, em uma concentração de 2 por cento; de cerca de 1.500 a cerca de 5.500 mPas em uma concentração de 1 por cento e/ou de cerca de 75 a cerca de 150 mPas em um concentração de 5 por cento. Uma hidroxipropil celulose útil para a invenção tem,  
10 preferivelmente, uma viscosidade em solução aquosa de cerca de 150 a cerca de 6.500 mPas em uma concentração de 2 por cento, de cerca de 1.500 a cerca de 3.000 mPas em uma concentração de 1 por cento, de cerca de 75 a cerca de 400 mPas em uma concentração de 5 por cento, e/ou de cerca de  
15 300 a cerca de 600 mPas em uma concentração de 10 por cento. Um óxido de polietileno útil para a invenção tem preferivelmente, uma viscosidade em solução aquosa de cerca de 400 a cerca de 4.000 mPas em uma concentração de 2 por cento, de cerca de 1.650 mPas a cerca de 10.000 mPas em uma  
20 concentração de 1 por cento, e/ou de cerca de 30 a cerca de 17.600 mPas em uma concentração de 5 por cento.

A presente invenção provê uma formulação farmacêutica de liberação controlada estável, que consiste de um inibidor de HMG-CoA redutase, preferivelmente fluvastatina  
25 e, mais preferivelmente, fluvastatina sódica, em que a formulação é estável com um conteúdo de água correspondente a mais que 3,5 por cento do peso.

A presente invenção provê uma formulação farmacêutica de liberação controlada estável, que consiste de um  
30 inibidor da HMG-CoA redutase, preferivelmente fluvastatina e, mais preferivelmente, fluvastatina sódica, sem precisar de estabilização com um ambiente básico. Isto é, as formulações de inibidor da HMG-CoA redutase da presente invenção, que preferivelmente consistem de fluvastatina

sódica, são estáveis sem a adição de qualquer meio alcalino estabilizante ou agente alcalinizante. Preferivelmente, as referidas formulações de inibidor da HMG-CoA redutase da presente invenção são estáveis com um conteúdo de água relativamente alto. Em especial, as formulações de inibidor da HMG-CoA redutase da invenção com um conteúdo de água acima de cerca de 3,5 por cento são estáveis.

#### Breve Descrição do Desenho

A Figura 1 ilustra os perfis de dissolução de composições de liberação controlada da invenção que consistem de fluvastatina sódica.

#### Descrição Detalhada da Invenção

Embora a invenção seja descrita no presente principalmente em termos de fluvastatina e, preferivelmente, fluvastatina sódica, o profissional experiente nessa técnica reconhecerá que a presente invenção também é útil nas composições e formulações de outros inibidores da HMG-CoA redutase.

Quando usado no presente, o termo "fluvastatina" refere-se ao composto fluvastatina e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Esse termo abrange também todas as formas sólidas de fluvastatina e seus sais, inclusive as formas amorfas, os polimorfos, hidratos e solvatos. Um sal preferencial da fluvastatina é a fluvastatina sódica.

Quando usados no presente, os termos "fluvastatina estável" e "inibidor estável da HMG-CoA redutase" referem-se a fluvastatina ou ao inibidor da HMG-CoA redutase que têm:

a) uma análise de acima de cerca de 95 por cento da fluvastatina ou inibidor da HMG-CoA redutase estável após armazenamento por 3 meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento;

b) um perfil de degradação e impurezas com anti-

isômeros de fluvastatina sódica correspondendo a menos que cerca de 1 por cento do peso total da composição, após armazenamento por três meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento;

5           c)       um perfil de degradação e impurezas abaixo de cerca de 1 por cento do peso total da composição de fluvastatina hidroxil dieno, após armazenamento por 3 meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento, e/ou

10           d)       um perfil de degradação e impurezas com um total de impurezas de degradação (além de anti-isômeros de fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno) correspondente a menos que 0,2 por cento do peso total da composição, após armazenamento por três meses a uma  
15 temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

Quando usados no presente, os termos "agente estabilizante alcalino" e "agente alcalinizante" referem-se a um excipiente farmacêutico que, quando combinado com todos os outros excipientes, se houver, em uma determinada  
20 composição, confere um pH 8 ou mais a uma solução aquosa ou dispersão da composição. Uma composição da invenção que é "substancialmente isenta" de agentes estabilizantes alcalinos e agentes alcalinizantes contém os referidos agentes apenas em quantidades vestigiais, como uma  
25 impureza. Isto é, nas composições da presente invenção que são "substancialmente isentas de" agentes estabilizantes alcalinos e agentes alcalinizantes, os referidos agentes não estão presentes nas composições da invenção, exceto, possivelmente, como um vestígio de impureza que pode estar  
30 presente em uma quantidade não funcional. As composições e formulações da invenção que são substancialmente isentas de qualquer agente estabilizante alcalino ou agente alcalinizante consistem, preferivelmente, de uma mistura de excipientes que proporcionam um pH abaixo de 8.

Quando usado no presente, o termo "conteúdo de água" refere-se ao conteúdo de água baseado no método de Perda na Secagem (o método "LOD", do inglês "Loss on Drying Method").

5 A presente invenção provê formulações farmacêuticas de liberação controlada que consistem de fluvastatina e, no mínimo, um polímero hidrófilo, preferivelmente um polímero hidrófilo não iônico, em que a formulação é substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose  
10 (HPMC). Isto é, o polímero hidrófilo não iônico não é hidroxipropil metilcelulose, e hidroxipropil metilcelulose não está presente nas composições da invenção, exceto, possivelmente, como um vestígio de impureza que pode estar presente em uma quantidade não funcional.

15 A presente invenção provê também formulações farmacêuticas de liberação controlada estáveis que consistem de fluvastatina com ausência de um agente estabilizante alcalino.

A presente invenção também provê formulações  
20 farmacêuticas de liberação controlada estáveis, que consistem de fluvastatina e têm um conteúdo de água relativamente alto; preferivelmente, o conteúdo de água é acima de 3,5 por cento.

Preferivelmente, as formulações da invenção que contêm  
25 um polímero hidrófilo e são substancialmente isentas de hidroxipropil metilcelulose são estáveis na ausência de um agente estabilizante alcalino.

Preferivelmente, as formulações da invenção que contêm  
30 um polímero hidrófilo e são substancialmente isentas de hidroxipropil metilcelulose são estáveis com um conteúdo de água acima de cerca de 3,5 por cento do peso.

A forma preferencial da fluvastatina é a fluvastatina sódica. A fluvastatina pode ser, preferivelmente, amorfa, cristalina, ou uma combinação dessas. Preferivelmente, as

formulações farmacêuticas de liberação controlada da invenção contêm uma quantidade de fluvastatina, tal como fluvastatina sódica, correspondente a cerca de 10 a cerca de 50 por cento do peso; mais preferivelmente, de cerca de 5  
10 a cerca de 40 por cento do peso e, mais preferivelmente ainda, de cerca de 15 a cerca de 35 por cento do peso.

Preferivelmente, as formulações da invenção que contêm um polímero hidrófilo e são substancialmente isentas de hidroxipropil metilcelulose contêm um polímero hidrófilo,  
10 preferivelmente um polímero hidrófilo não iônico, em uma quantidade que corresponde de cerca de 5 a cerca de 40 por cento do peso; mais preferivelmente, de cerca de 10 a cerca de 35 por cento do peso e, mais preferivelmente ainda, de cerca de 10 a cerca de 30 por cento do peso.

15 Os polímeros hidrófilos úteis na invenção incluem, sem limitação, polímeros hidrófilos não iônicos; porém o polímero hidrófilo não iônico não é hidroxipropil metilcelulose. Os polímeros hidrófilos não-hidroxipropil metilcelulose preferenciais incluem derivados de celulose.  
20 Preferivelmente, um derivado da celulose útil na invenção tem um peso molecular na faixa de cerca de 80.000 a cerca de 1.300.000 Daltons e, mais preferivelmente, na faixa de cerca de 300.000 a cerca de 1.150.000 Daltons. Os polímeros hidrófilos não iônicos preferenciais também incluem  
25 polímeros de óxido de polietileno. Os polímeros de óxido de polietileno úteis na invenção têm preferivelmente, um peso molecular na faixa de cerca de 100.000 a cerca de 7.000.000 e, mais preferivelmente, na faixa de cerca de 1.000.000 a cerca de 5.000.000.

30 Preferivelmente, o polímero hidrófilo não iônico útil na invenção tem, em uma solução aquosa a 2 por cento, uma viscosidade de cerca de 150 a cerca de 6500 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 2000 a cerca de 6500 mPas.

Preferivelmente, o polímero hidrófilo não iônico útil

na invenção tem, em uma solução aquosa a 1 por cento, uma viscosidade de cerca de 1500 a cerca de 10.000 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 1500 a cerca 7500 mPas.

5 Preferivelmente, o polímero hidrófilo não iônico é hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, óxido de polietileno, ou uma mistura desses.

10 Preferivelmente, os polímeros de hidroxietil celulose úteis na invenção têm um peso molecular na faixa de cerca de 90.000 Daltons a cerca de 1.300.000 Daltons e, mais preferivelmente, de cerca de 300.000 Daltons a cerca de 1.000.000 de Daltons. Preferivelmente, os polímeros de hidroxietil celulose úteis na invenção têm uma viscosidade de cerca de 250 a cerca de 6.500 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 4.500 a cerca de 6.500 mPas em  
15 uma solução aquosa a 2 por cento. Preferivelmente, um polímero de hidroxietil celulose útil na invenção tem uma viscosidade de cerca de 1.500 a cerca de 5.500 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 1.500 a cerca de 2.500 mPas em uma solução a 1 por cento.

20 Preferivelmente, os polímeros de hidroxipropil celulose úteis na invenção têm um peso molecular na faixa de cerca de 80.000 Daltons a cerca de 1.150.000 Daltons e, mais preferivelmente, na faixa de cerca de 370.000 Daltons a cerca de 1.150.000 Daltons. Preferivelmente, os polímeros  
25 de hidroxipropil celulose úteis na invenção têm uma viscosidade de cerca de 150 a cerca de 6500 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 4.000 a cerca de 6.500 mPas em uma solução a 2 por cento. Preferivelmente, os polímeros de hidroxipropil celulose úteis na invenção têm uma  
30 viscosidade de cerca de 1.500 a cerca de 3.000 mPas em uma solução a 1 por cento.

Preferivelmente, os polímeros de óxido de polietileno úteis na invenção têm um peso molecular na faixa de cerca de 100.000 Daltons a cerca de 7.000.000 de Daltons e, mais

preferivelmente, na faixa de cerca de 1.000.000 de Daltons a cerca de 5.000.000 de Daltons.

Preferivelmente, uma solução a 2 por cento de óxido de polietileno tem uma viscosidade de cerca de 400 a cerca de 4.000 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 2.000 a cerca de 4.000 mPas. Preferivelmente, uma solução a 1 por cento de óxido de polietileno tem uma viscosidade de cerca de 1.650 a cerca de 10.000 mPas e, mais preferivelmente, de cerca de 1.650 a cerca de 7.500 mPas.

10 As formulações da presente invenção podem conter um ou mais excipientes adicionais, tais como desintegrantes, ligantes, preenchedores, lubrificantes, e surfactantes, sendo que o excipiente adicional não é hidroxipropil metilcelulose. Os desintegrantes preferenciais incluem, sem  
15 limitação, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, croscarmelose sódica, polivinil pirolidona de ligação cruzada, amido, poliacrilina potássica, hidroxipropil celulose de baixa substituição, celulose em pó, e povidona. Polivinil pirolidona de ligação  
20 cruzada é especialmente preferencial.

Os preenchedores incluem, sem limitação, celulose microcristalina, lactose, amido, manitol, celulose, sorbitol e fosfato de cálcio dibásico. A celulose microcristalina é particularmente preferencial.

25 Os surfactantes preferenciais incluem, sem limitação, lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, glicril monooleato, e cetrimida. O lauril sulfato de sódio é especialmente preferencial.

Preferivelmente, uma formulação da invenção contém  
30 pelo menos um excipiente hidrófilo em acréscimo ao polímero hidrófilo. Os excipientes hidrófilos úteis incluem, sem limitação, celulose microcristalina, lactose, manitol, açúcares redutores, açúcares não redutores e polivinil pirolidona de ligação cruzada. A celulose microcristalina e

polivinil pirolidona de ligação cruzada são especialmente preferenciais.

Preferivelmente, uma formulação da invenção contém um excipiente hidrófilo na quantidade equivalente a cerca de 5 20 até cerca de 70 por cento do peso; mais preferivelmente, de cerca de 25 a 65 por cento do peso e, mais preferivelmente ainda, de cerca de 30 a cerca de 60 por cento do peso.

Preferivelmente, uma formulação da invenção contém 10 fluvastatina sódica numa quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso; um ou mais polímeros hidrófilos não iônicos, exclusive hidroxipropil metilcelulose, na quantidade equivalente a cerca de 5 até cerca de 40 por cento do peso, celulose microcristalina na 15 quantidade equivalente a cerca de 20 até cerca de 70 por cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada em uma quantidade equivalente a cerca de 0 até cerca de 40 por cento do peso e um lubrificante numa quantidade equivalente a cerca de 0,5 até cerca de 2 por cento do peso.

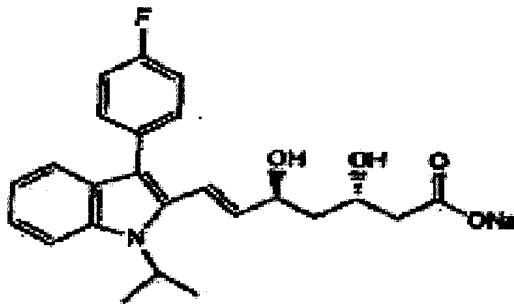
20 As formulações de liberação controlada preferenciais da presente invenção são estáveis na ausência de um agente estabilizante alcalino. As referidas formulações contêm, preferivelmente, uma mistura de excipientes que conferem um pH abaixo de 8 a uma suspensão ou solução aquosa da 25 composição.

Descobriu-se que as formulações de liberação controlada preferenciais da invenção são estáveis até mesmo com um conteúdo de água correspondente a mais de 3,5 por cento do peso da formulação.

30 A estabilidade das formulações de fluvastatina sódica de acordo com a presente invenção foi monitorada conforme os padrões da indústria farmacêutica, sob condições aceleradas de armazenamento a uma temperatura de cerca de 40°C e cerca de 75 por cento de umidade relativa, por três

meses. As preparações finais demonstraram estabilidade satisfatória para as formulações sob as referidas condições. Preferivelmente, após três meses de armazenamento sob tais condições, uma forma de dosagem oral de acordo com a invenção tem uma pureza, conforme análise, acima de cerca de 95 por cento, mais preferivelmente cerca de 97 por cento e mais preferivelmente ainda cerca de 100 por cento, em comparação com a dosagem de fluvastatina sódica pura indicada no rótulo. Os resultados dessas medições de estabilidade são indicados abaixo, na Tabela 12.

Além disso, após três meses de armazenagem sob as referidas condições, uma forma de dosagem oral de acordo com a invenção tem, preferivelmente, um perfil de degradação e impurezas com menos de cerca de 1 por cento de anti-isômero de fluvastatina sódica e, mais preferivelmente, menos de cerca de 0,5 por cento do peso. A fórmula estrutural do anti-isômero de fluvastatina sódica é

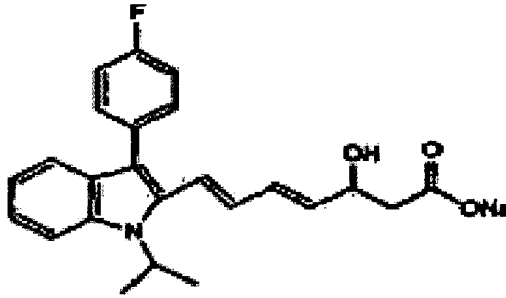


20

Anti-isômero de FLV-Na

Além do mais, após três meses de armazenagem sob as referidas condições, uma forma de dosagem oral de acordo com a invenção tem, preferivelmente, um perfil de degradação e impurezas com menos de cerca de 1 por cento de fluvastatina hidroxil dieno e, mais preferivelmente, menos de cerca de 0,5 por cento do peso. A fórmula estrutural de fluvastatina hidroxil dieno é

25



FLV-hidroxil-dieno

Preferivelmente, uma formulação de liberação controlada de acordo com a presente invenção irá liberar gradualmente mais de cerca de 80 por cento da droga dentro de um período de tempo de cerca de 12 horas, sob condições de dissolução do Aparelho USP I (cesta), com velocidade rotativa de 50 rpm; meio: água a 37°C, e volume: 1000 ml. Alternativamente, uma formulação de acordo com a presente invenção irá liberar acima de cerca de 90 por cento, preferivelmente acima de 95 por cento da droga, dentro de um período de tempo de cerca de 12 horas, sob as mesmas condições.

A presente invenção também provê um processo para a preparação da composição farmacêutica de liberação controlada acima, que consiste em combinar fluvastatina ou um sal da mesma com pelo menos um polímero hidrófilo, sendo que o polímero hidrófilo não é hidroxipropil metilcelulose.

A presente invenção também provê um método para a fabricação da formulação de liberação controlada acima. O método consiste, preferivelmente, das etapas de granulação em um misturador de alto cisalhamento seguida por secagem em um leito fluidizado. Os grânulos formados, após secagem, são preferivelmente combinados com excipientes extra-granulares, e então prensados em comprimidos. Preferivelmente, a última etapa do processo de fabricação é o processo de revestimento do comprimido com finalidades cosméticas.

Os seguintes exemplos não limitantes são meramente

ilustrativos das incorporações preferenciais da presente invenção, e não devem ser interpretados como limites da invenção, cuja abrangência é definida pelas reivindicações anexas.

5

Exemplo 1Tabela 1

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,44
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose	50,00
Estearato de magnésio	3,0
Total	283,68

Método de fabricação: celulose microcristalina, fluvastatina sódica, e hidroxietil celulose foram transferidos para um misturador de alto cisalhamento e foram granulados usando-se álcool. A mistura granulada foi então secada em uma secadora de leito fluido usando-se como alvo uma temperatura de entrada de 50°C até que a temperatura de saída alcançasse 35°C. Então, os grânulos secados foram passados através de uma tela de 0,8 mm usando-se um moinho oscilante. Os grânulos moídos e celulose microcristalina foram mesclados a seco em um misturador. Estearato de magnésio foi pré-peneirado em uma peneira de malha 50 e então foi mesclado em um misturador. A mescla granulada final foi então prensada em comprimidos.

20

Exemplo 2Tabela 2

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,44
Fluvastatina sódica	84,24
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	60,00
Hidroxietil celulose	50,00

Estearato de magnésio	3,00
Total	343,68

Método de fabricação: celulose microcristalina, fluvastatina sódica, polivinil-pirolidona de ligação cruzada e hidroxietil celulose foram transferidos para um misturador de alto cisalhamento e foram granulados usando-se álcool. A mistura granulada foi secada em uma secadora de leito fluido com uma temperatura de entrada-alvo de 50°C até que a temperatura de saída alcançasse 35°C. Os grânulos secados foram passados através de uma tela de 0,8 mm usando-se um moinho oscilante. Os grânulos moídos e celulose microcristalina foram mesclados a seco em um misturador. Estearato de magnésio foi pré-peneirado em uma peneira de malha 50 e então foi mesclado em um misturador. A mescla granulada final foi então prensada em comprimidos.

Exemplo 3

Tabela 3

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,44
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose NF (Natrosol 250M Farm)	50,00
Lauril sulfato de sódio	7,00
Estearato de magnésio	3,00
Total	290,68

Método de fabricação: celulose microcristalina, fluvastatina sódica, hidroxietil celulose e lauril sulfato de sódio foram transferidos para um misturador de alto cisalhamento e foram granulados usando-se álcool. A mistura granulada foi então secada em uma secadora de leito fluido com uma temperatura de entrada-alvo de 50°C até que a temperatura de saída alcançasse 35°C. Então, os grânulos secados foram passados através de uma tela de 0,8 mm

usando-se um moinho oscilante. Os grânulos moídos e celulose microcristalina foram mesclados a seco em um misturador. Estearato de magnésio foi pré-peneirado em uma peneira de malha 50 e então foi mesclado em um misturador.

5 A mescla granulada final foi então prensada em comprimidos.

Exemplo 4

Tabela 4

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,44
Fluvastatina sódica	84,24
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	90,00
Hidroxietil celulose	50,00
Estearato de magnésio	3,00
Total	373,68

Método de fabricação: o mesmo do Exemplo 2.

Exemplo 5

10

Tabela 5

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	145,43
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	30,00
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose	113,00
Estearato de magnésio	3,00
Total	375,67

Método de fabricação: o mesmo do Exemplo 2.

Exemplo 6

Tabela 6

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,00
Fluvastatina sódica	84,24

Hidroxietil celulose	50,00
Estearato de magnésio	3,00
*OPADRY II (alto desempenho) Branco	9,00
Total	292,24

\*Uma mistura em pó para dispersão disponível no mercado, composta de álcool polivinílico hidrolizado, dióxido de titânio, Macrogol/PEG 3350 e talco.

5 Método de fabricação: o mesmo do exemplo 1, exceto pelo revestimento dos comprimidos com uma película.

Método de revestimento: OPADRY II (Alto desempenho) Branco foi misturado com a quantidade necessária de água para se obter uma suspensão de 20%. Os comprimidos foram transferidos para uma vasilha e foram pré-aquecidos até uma  
10 temperatura de cerca de 35°C a cerca de 65°C. A suspensão de OPADRY II (alto desempenho) foi aspergida até se alcançar um ganho de peso sólido de 3 a 5 por cento por comprimido.

Exemplo 7

15

Tabela 7

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,00
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	30,00
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose	50,00
Estearato de magnésio	3,00
OPADRY II (alto desempenho) Branco	9,70
Total	322,94

Método de fabricação: o mesmo do exemplo 2.

Método de fabricação dos comprimidos revestidos: o mesmo do exemplo 6.

Exemplo 8Tabela 8

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,00
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	70,00
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose	50,00
Estearato de magnésio	3,00
OPADRY II (alto desempenho) Branco	17,76
Total	371,00

Método de fabricação: o mesmo do exemplo 7.

Exemplo 9Tabela 9

5

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,00
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	30,00
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose	70,00
Estearato de magnésio	3,00
OPADRY II (alto desempenho) Branco	16,76
Total	350,00

Método de fabricação: o mesmo do exemplo 7.

Exemplo 10Tabela 10

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,00
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	30,00
Fluvastatina sódica	84,24

Hidroxietil celulose	65,00
Estearato de magnésio	3,00
OPADRY II (alto desempenho) Branco	16,76
Total	345,00

Método de fabricação: o mesmo do exemplo 7.

Exemplo 11

Tabela 11

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
Celulose microcristalina	146,00
Polivinil-pirolidona de ligação cruzada	30,00
Fluvastatina sódica	84,24
Hidroxietil celulose	68,00
Estearato de magnésio	3,00
OPADRY II (alto desempenho) Branco	16,76
Total	348,00

Método de fabricação: o mesmo do exemplo 7.

- 5 A tabela 12 mostra os dados referentes à estabilidade dos produtos dos Exemplos 1, 7, 10 e 11. ( A estabilidade dos produtos dos exemplos de 2 a 6, 8 e 9 não foram testados).

Dados Referentes à Estabilidade

10

Tabela 12

	Tempo: Zero			Estabilidade em 3 meses (40°C, UR 75%)		
	Análise (%)	*DID (%)		Análise (%)	*DID (%)	
		Anti-Isômero	Fluvastatina Hidroxil dieno		Anti-Isômero	Fluvastatina Hidroxil-dieno
Exemplo 1	98,7	0,1	-	102,4	0,2	-
Exemplo 7	101,6	0,1	<0,1	100,9	0,3	<0,1
Exemplo 10	98,6	0,1	<0,1	97,9	0,3	0,2
Exemplo 12	96,0	<0,1	<0,1	95,2	0,3	0,1
LESCOL XL®	97,7	0,2	<0,1	97,3	0,3	0,4

\* Determinação das Impurezas e Degradação (DID).

Preferivelmente, uma composição da presente invenção contém um nível de impurezas e produtos de degradação, além de anti-isômeros da fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno, que não excede cerca de 0,2 por cento.

5 Verificou-se que todas as amostras de formulações da invenção que foram analisadas tinham um nível de impurezas e produtos de degradação além de anti-isômeros da fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno abaixo de cerca de 0,1 por cento no Tempo Zero e após 3 meses de  
10 armazenagem sob condições aceleradas de uma temperatura de cerca de 40°C e uma umidade relativa de cerca de 75 por cento. Nenhuma impureza de lactona de fluvastatina foi encontrada em qualquer das amostras de composições da presente invenção que foram analisadas.

15 A Tabela 13 mostra o conteúdo total de água das composições analisadas, conforme medição pelo método LOD. O conteúdo total de água das composições dos exemplos de 6 a 11 foi medido pelo método de perda na secagem (LOD). A perda na secagem foi medida com um Analisador de Conteúdo de Água Mettler Toledo HR73, a uma temperatura de 105°C,  
20 usando-se o Modo 3.

Tabela 13

Exemplo 6	4,0%
Exemplo 7	4,1%
Exemplo 8	4,8%
Exemplo 9	4,9%
Exemplo 10	4,3%
Exemplo 11	5,0%

A Tabela 14 mostra os dados referentes aos perfis de dissolução dos Exemplos de 1 a 3 e de 6 a 11, que estão  
25 ilustrados na Figura 1. O método de dissolução é conforme o aparelho USP I: 50 rpm e 1000 ml de água. Como mostra a Tabela 14, a "Média (%)" refere-se à media dos resultados

de porcentagem do ingrediente farmacêutico ativo liberado da composição após a passagem de uma determinada quantidade de tempo.

Tabela 14

Tempo [hr]	Exemplo 1		Exemplo 2		Exemplo 3		Exemplo 6		Exemplo 7	
	6 comprimidos		6 comprimidos		6 comprimidos		12 comprimidos		12 comprimidos	
	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	9	8-9	11	9-12	9	8-9	10	9-44	9	6-12
2	33	28-35	34	29-40	33	30-35	34	30-38	33	25-46
4	66	57-67	74	70-80	65	63-68	72	61-78	66	56-81
8	100	97-101	97	96-98	101	100-101	105	101-108	103	98-106
10	101	101-102	97	97-98	101	100-102	-	-	-	-
12	101	101-102	98	97-98	102	101-104	105	101-108	103	98-106
	Exemplo 8		Exemplo 9		Exemplo 10		Exemplo 11		LESCOL XL®	
	6 comprimidos		6 comprimidos		12 comprimidos		12 comprimidos		12 comprimidos	
	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]	Média [%]	-/+ [%]
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	10	2-12	8	7-9	7	6-7	6	6-7	6	6-7
2	32	26-35	26	23-29	22	21-24	20	19-22	20	18-23
4	59	44-67	48	38-55	41	38-44	36	34-40	46	42-55
8	94	89-101	82	67-91	80	78-84	72	68-73	94	92-98
10	-	-	-	-	91	88-95	-	-	-	-
12	101	99-103	96	85-99	-	-	97	93-99	97	94-99

Embora esteja evidente que a invenção descrita no presente está bem calculada para cumprir os objetivos declarados acima, deve-se reconhecer que numerosas modificações e incorporações poderão ser concebidas pelos 5 profissionais experientes nessa técnica. Assim sendo, as reivindicações anexas destinam-se a abranger todas essas modificações e incorporações, por estarem dentro do verdadeiro espírito e escopo da presente invenção.

Reivindicações

1. UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA, caracterizada por:

5 consistir de fluvastatina ou um sal da mesma e, no mínimo, um polímero hidrófilo; o polímero hidrófilo não ser hidroxipropil metilcelulose, e a composição ser substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose.

10 2. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

o polímero hidrófilo consistir de um polímero hidrófilo não-iônico.

15 3. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações 1 e 2, caracterizada por:

a composição ser substancialmente isenta de um agente estabilizador alcalinizante.

20

4. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizada por:

a fluvastatina consistir de fluvastatina sódica.

25

5. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 4, caracterizada por:

30 A fluvastatina ou um sal da mesma consistir de um hidrato, solvato, ou forma amorfa de fluvastatina.

6. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 5, caracterizada por:

a fluvastatina ou um sal da mesma estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso da composição.

5 7. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 6, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até  
10 cerca de 40 por cento do peso da composição.

8. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 7, caracterizada por:

15 o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico ser selecionado no grupo que consiste de derivados de celulose, óxido de polietileno, polissacarídeos e combinações dos mesmos.

20 9. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

o derivado de celulose ser selecionado no grupo que consiste de carboximetil celulose, metil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose e combinações  
25 desses.

10. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

o polissacarídeo ser selecionado no grupo que consiste  
30 de goma xantan, inulina, goma guar, quitosana, certonia, carragenano, amido, derivados do amido, e combinações desses.

11. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de

acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de um derivado de celulose tendo um peso molecular de cerca de 80.000 Daltons até cerca de 1.300.000 Daltons, um polímero de óxido de polietileno tendo um peso molecular de cerca de 100.000 Daltons até cerca de 7.000.000 de Daltons, ou uma mistura dos mesmos.

12. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxietil celulose com um peso molecular de cerca de 90.000 Daltons até cerca de 1.300.000 Daltons.

13. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxietil celulose com um peso molecular de cerca de 300.000 Daltons até cerca de 1.000.000 de Daltons.

14. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações 8, 12 e 13, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxietil celulose com uma viscosidade de cerca de 250 a cerca de 6.500 mPas em uma solução aquosa a 2% do peso.

15. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações 8, 12 e 13, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxietil celulose com uma viscosidade de cerca de 1.500 a cerca de 5.500 mPas, em uma solução aquosa

a 1 por cento do peso.

16. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

5       o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxipropil celulose com um peso molecular de cerca de 80.000 Daltons até cerca de 1.150.000 Daltons.

10 17. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

      o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxipropil celulose com um peso molecular de cerca de 370.000 Daltons até cerca de 1.150.000 Daltons.

15 18. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações 8, 16 e 17, caracterizada por:

      o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxipropil celulose com uma viscosidade de  
20 cerca de 150 até cerca de 6.500 mPas em uma solução aquosa a 2 por cento do peso.

25 19. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações 8, 16 e 17, caracterizada por:

      o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de hidroxipropil celulose com uma viscosidade de  
cerca de 1.500 até cerca de 3.000 mPas em uma solução  
aquosa a 2 por cento do peso.

30

20. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

      o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de óxido de polietileno com um peso molecular de

cerca de 1.000.000 de Daltons até cerca de 5.000.000 de Daltons.

21. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de  
5 acordo com a reivindicação 8, caracterizada por:

o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de óxido de polietileno com uma viscosidade de cerca de 400 até cerca de 4.000 mPas, em uma solução aquosa a 2 por cento do peso.

10

22. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações 8, 20 e 21, caracterizada por:

15 o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico consistir de óxido de polietileno com uma viscosidade de cerca de 1.650 até cerca de 7.500 mPas, em uma solução aquosa a 1 por cento do peso.

23. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de  
20 acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 22, caracterizada por:

a composição consistir também de pelo menos um excipiente selecionado em um grupo que consiste de desintegrantes, ligantes, preenchedores, lubrificantes e  
25 surfactantes.

24. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por:

30 o excipiente consistir de pelo menos um dentre:  
um desintegrante selecionado no grupo que consiste de carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, croscarmelose sódica, polivinil pirolidona de ligação cruzada, amido, poliacrilina potássica, hidroxipropil celulose de baixa substituição, celulose em pó e povidona;

um desintegrante selecionado no grupo que consiste de celulose microcristalina, lactose, amido, manitol, celulose, sorbitol e fosfato de cálcio dibásico, e

um surfactante selecionado no grupo que consiste de  
5 lauril sulfato de sódio, docusato de sódio, glicril monooleato, e cetrimida.

25. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 22,  
10 caracterizada por:

consistir também de pelo menos um excipiente hidrófilo.

26. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 25, caracterizada por:  
15

o excipiente hidrófilo ser selecionado no grupo que consiste de amido, celulose microcristalina, polivinil pirolidona de ligação cruzada, lactose, manitol, açúcares redutores e açúcares não redutores.

20

27. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 22, caracterizada por:

a fluvastatina estar presente em uma quantidade  
25 equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso, o polímero hidrófilo não iônico (pelo menos um) estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até cerca de 40 por cento do peso, e a composição de liberação controlada consistir também de celulose microcristalina em  
30 uma quantidade equivalente a cerca de 20 até cerca de 70 por cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada em uma quantidade equivalente de zero até 40 por cento do peso e um lubrificante na quantidade equivalente a cerca de 0,5 até cerca de 2 por cento do peso.

28. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com a reivindicação 27, caracterizada por:

5 a composição liberar até 80 por cento da fluvastatina dentro de um período de tempo de cerca de 12 horas, quando colocada em uma cesta com uma velocidade rotacional de cerca de 50 rpm, em 1000 ml de água à temperatura de 37°C.

29. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 7 e de 23 a 10 28, caracterizada por:

o polímero hidrófilo não iônico ser selecionado no grupo que consiste de polímeros que têm uma viscosidade de cerca de 150 a cerca de 6.500 mPas em uma solução aquosa a 2 por cento do peso; polímeros que têm uma viscosidade de 15 1.650 a 10.000 mPas em uma solução aquosa a 1 por cento do peso, e misturas dos mesmos, sendo a composição substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose.

30. UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO 20 FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 29, caracterizado por:

o processo consistir na combinação de fluvastatina ou um sal da mesma com pelo menos um polímero hidrófilo, sendo que o polímero hidrófilo não é hidroxipropil metilcelulose.

25

31. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA de acordo com qualquer das reivindicações de 2 a 7 e de 23 a 28, caracterizado por;

o método consistir em combinar fluvastatina e o 30 polímero hidrófilo não iônico, sendo o polímero hidrófilo não iônico selecionado no grupo que consiste de polímeros que têm uma viscosidade de cerca de 150 a cerca de 6.500 mPas em uma solução aquosa a 2 por cento do peso; polímeros que têm uma viscosidade de cerca de 1.650 até cerca de

10.000 mPas em uma solução aquosa a 1 por cento do peso, e misturas desses.

5 32. UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL, caracterizada por:

consistir de fluvastatina ou um sal da mesma, sendo a composição substancialmente isenta de um agente estabilizador alcalinizante.

10 33. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 32, caracterizada por:

15 a composição consistir adicionalmente de pelo menos um polímero hidrófilo; o polímero hidrófilo não ser hidroxipropil metilcelulose, e a composição ser substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose.

20 34. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 33, caracterizada por:

25 a fluvastatina ou um sal da mesma estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso; o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até cerca de 40 por cento do peso; a composição de liberação controlada consistir também de celulose microcristalina numa quantidade equivalente a cerca de 20 até cerca de 70 por cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada em uma quantidade equivalente a cerca de 0  
30 até cerca de 40 por cento do peso e um lubrificante em uma quantidade equivalente a cerca de 0,5 até cerca de 2 por cento do peso.

35. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 34, caracterizada por:

a composição ter um conteúdo de água equivalente a mais que 3,5 por cento.

5

36. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações 33 e 35, caracterizada por:

10 a fluvastatina ou um sal da mesma estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso; o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até cerca de 40 por cento do peso e a composição de liberação controlada consistir adicionalmente de celulose  
15 microcristalina na quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 70 por cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada na quantidade equivalente a cerca de 0 até cerca e 40 por cento do peso e um lubrificante na quantidade equivalente a cerca de 0,5 até cerca de 2 por  
20 cento do peso.

37. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 32, caracterizada por:

25 consistir também de pelo menos um polímero hidrófilo; o polímero hidrófilo não ser hidroxipropil metilcelulose; a composição ser substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose, e a composição ser estável com um conteúdo de água acima de 3,5 por cento.

30

38. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 37, caracterizada por:

a fluvastatina ou um sal da mesma estar presente em

uma quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso; o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico estar presente em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até cerca de 40 por cento do peso, e a composição de liberação controlada consistir adicionalmente de celulose microcristalina em uma quantidade equivalente a cerca de 20 até cerca de 70 por cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada na quantidade equivalente a zero até cerca de 40 por cento do peso e um lubrificante na quantidade equivalente a cerca de 0,5 até cerca de 2 por cento do peso.

39. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações 32, 33, 35 e 37, caracterizada por:

consistir de fluvastatina na quantidade equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do peso.

40. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 39, caracterizada por:

a fluvastatina consistir de fluvastatina sódica.

41. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 40, caracterizada por:

a fluvastatina consistir de fluvastatina numa forma sólida.

42. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 41, caracterizada por:

a fluvastatina ou um sal das mesma ter uma análise de pureza acima de cerca de 95 por cento do peso.

43. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 41, caracterizada por:

5 a fluvastatina ou um sal da mesma ter uma análise de pureza acima de cerca de 95 por cento, após armazenagem por três meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

10 44. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 43, caracterizada por:

a composição conter anti-isômero de fluvastatina em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 1 por cento do peso.

15

45. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 43, caracterizada por:

20 a composição conter anti-isômero de fluvastatina em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,5 por cento do peso.

25 46. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 45, caracterizada por:

a composição conter fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 1 por cento do peso.

30 47. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 45, caracterizada por:

a composição conter fluvastatina hidroxil dieno numa quantidade equivalente a menos que cerca de 0,5 por cento

do peso.

48. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 5 43, caracterizada por:

10 a composição conter, ou anti-isômero de fluvastatina sódica, ou fluvastatina hidroxil dieno, em uma quantidade equivalente a cerca de menos que 1 por cento do peso, após armazenagem por três meses a uma temperatura de 0°C e umidade relativa de 75 por cento.

49. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 43, caracterizada por:

15 a composição conter ou anti-isômero de fluvastatina sódica, ou fluvastatina hidroxil dieno, em uma quantidade equivalente a cerca de menos que 0,5 por cento do peso, após armazenagem por três meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

20

50. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 43, caracterizada por:

25 a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,2 por cento do peso.

30 51. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 43, caracterizada por:

a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a

menos que cerca de 0,1 por cento do peso.

52. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 5 43, caracterizada por:

a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,2 por cento do peso, após armazenagem 10 da composição por 3 meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

53. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 15 43, caracterizada por:

a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica e fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,1 por cento do peso, após armazenagem 20 da composição por 3 meses, a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

54. UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL, caracterizada por:

25 consistir de fluvastatina ou um sal da mesma, e água em uma quantidade equivalente a mais que 3,5 por cento do peso.

55. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA 30 ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 54, caracterizada por:

consistir de fluvastatina em uma quantidade equivalente a cerca de 10 até 50 por cento do peso.

56. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações 54 e 55, caracterizada por:

consistir ainda de pelo menos um polímero hidrófilo; o  
5 polímero hidrófilo não ser hidroxipropil metilcelulose, e a  
composição ser substancialmente isenta de hidroxipropil  
metilcelulose.

57. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA  
10 ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 56, caracterizada  
por:

a fluvastatina estar presente em uma quantidade  
equivalente a cerca de 10 até cerca de 50 por cento do  
peso; o (pelo menos um) polímero hidrófilo não iônico estar  
15 presente em uma quantidade equivalente a cerca de 5 até  
cerca de 40 por cento do peso, e a composição de liberação  
controlada conter ainda celulose microcristalina em uma  
quantidade equivalente a cerca de 20 até cerca de 70 por  
cento do peso, polivinil pirolidona de ligação cruzada em  
20 uma quantidade equivalente a 0 até cerca de 40 por cento do  
peso, e um lubrificante na quantidade equivalente a cerca  
de 0,5 até cerca de 2 por cento do peso.

58. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA  
25 ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a  
57, caracterizada por:

a fluvastatina ou um sal da mesma ter uma análise de  
pureza de mais que cerca de 95 por cento do peso.

59. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA  
30 ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a  
57, caracterizada por:

a fluvastatina ou um sal da mesma ter uma análise de  
pureza de mais que cerca de 95 por cento do peso, após

armazenagem por três meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

5 60. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

a composição conter, ou anti-isômero de fluvastatina sódica, ou fluvastatina hidroxil dieno, em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 1 por cento do peso.

10

61. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

15 a composição conter, ou anti-isômero de fluvastatina sódica, ou fluvastatina hidroxil dieno, em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,5 por cento do peso.

20 62. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

a composição conter, ou anti-isômero de fluvastatina sódica, ou fluvastatina hidroxil dieno, em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 1 por cento do peso, após armazenagem por três meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

25

63. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

30 a composição conter, ou anti-isômero de fluvastatina sódica, ou fluvastatina hidroxil dieno, em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,5 por cento do peso, após armazenagem por três meses a uma temperatura de 40°C e umidade relativa de 75 por cento.

64. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

5 a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica ou fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,2 por cento do peso.

10 65. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

15 a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica ou fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,1 por cento do peso.

66. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

20 a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica ou fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,2 por cento do peso, após armazenagem da composição por 3 meses, a uma temperatura de 40°C e  
25 umidade relativa de 75 por cento.

67. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA ESTÁVEL de acordo com qualquer das reivindicações de 54 a 59, caracterizada por:

30 a composição conter impurezas e produtos de degradação que não sejam anti-isômero de fluvastatina sódica ou fluvastatina hidroxil dieno em uma quantidade equivalente a menos que cerca de 0,1 por cento do peso, após armazenagem da composição por 3 meses a uma temperatura de 40°C e

umidade relativa de 75 por cento.

68. UM PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com qualquer das reivindicações de 32 a 67, caracterizado por:

consistir em combinar fluvastatina ou um sal da mesma com um excipiente farmacêutico.

69. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UM COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA, caracterizado por:

consistir na granulação, secagem, mistura e prensagem da composição de qualquer uma das reivindicações de 1 a 29 em comprimidos e revestimento do comprimido com uma película.

15

70. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 69, caracterizado por:

a granulação consistir de granulação úmida.

71. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UM COMPRIMIDO ESTÁVEL, caracterizado por:

consistir das etapas de granulação, secagem, mistura, prensagem da composição de qualquer das reivindicações de 32 a 53 em comprimidos, e revestimento dos comprimidos com uma película.

25

72. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO de acordo com a reivindicação 71, caracterizado por:

a granulação consistir de granulação úmida.

30

73. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UM COMPRIMIDO ESTÁVEL, caracterizado por:

consistir nas etapas de granulação, secagem, mistura, prensagem da composição de qualquer das reivindicações de

54 a 67 em comprimidos, e revestimento do comprimido com uma película.

74. UM MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DA COMPOSIÇÃO de acordo  
5 com a reivindicação 73, caracterizado por:  
a granulação consistir de granulação úmida.

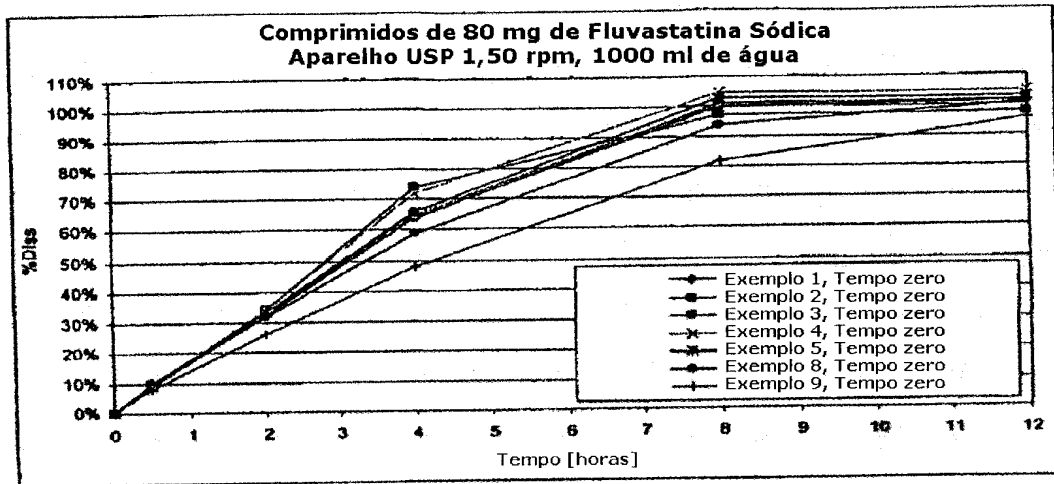


FIG. 1

RESUMO

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE FLUVASTATINA SÓDICA - São descritas várias composições de fluvastatina e métodos para prepará-las. Um exemplo é uma composição farmacêutica de  
5 liberação controlada que consiste de fluvastatina e pelo menos um polímero hidrófilo não iônico, sendo a composição substancialmente isenta de hidroxipropil metilcelulose. Outro exemplo é uma composição farmacêutica estável que consiste de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina  
10 sódica, sendo a composição substancialmente isenta de um agente estabilizador alcalinizante. Outro exemplo é uma formulação farmacêutica de liberação controlada estável, que consiste de fluvastatina, preferivelmente fluvastatina sódica, que é estável com um conteúdo de água equivalente a  
15 acima de 3,5 por cento do peso.