



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 305 775**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04735619 .1**

(86) Fecha de presentación : **01.06.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1635791**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden atorvastatina producidas sin granulación.**

(30) Prioridad: **12.06.2003 US 477918 P**

(73) Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(72) Inventor/es: **Berchielli, Alfred;**
Waterman, Kenneth Craig y
Daugherty, Patrick David

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Composiciones farmacéuticas que comprenden atorvastatina producidas sin granulación.

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad desde la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 60/477,918, presentada el 12 de Junio de 2003.

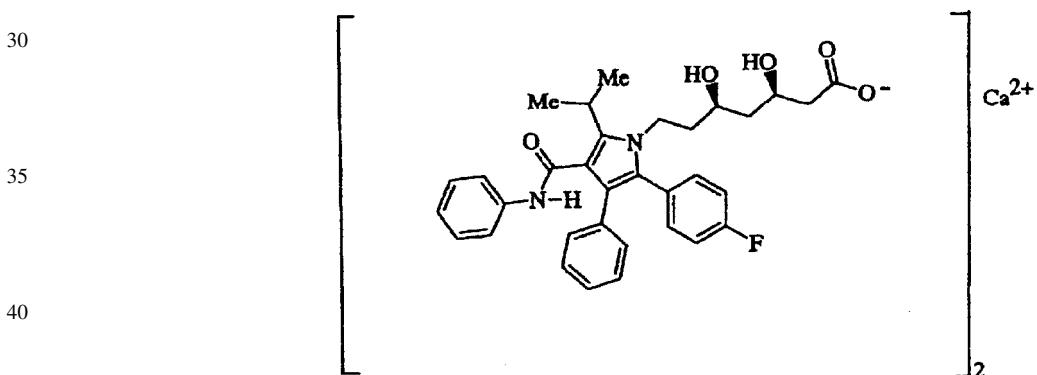
10 Campo de la invención

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden atorvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables, y a un procedimiento de preparación de las mismas, a kits que contienen tales composiciones, y a métodos de utilización de tales composiciones para tratar sujetos aquejados de hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, así como también osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH), y enfermedad de Alzheimer.

Fundamento de la invención

La conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en mevalonato es una etapa precoz y limitadora de la velocidad en el camino de la síntesis biológica del colesterol. Esta etapa está catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Las estatinas inhiben el que la HMG-CoA reductasa catalice esta conversión. Por tanto, las estatinas son, colectivamente, agentes potentes de disminución de lípidos.

La atorvastatina cálctica, descrita en la patente de Estados Unidos No. 5.273.995 que se incorpora en esta memoria por referencia, se vende actualmente como Lipitor® que tiene el nombre químico de sal cálctica del ácido [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico (2:1) trihidrato, y la fórmula



La atorvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores competitivos selectivos de la HMG-CoA reductasa. Por tanto, la atorvastatina cálctica es un compuesto potente que hace disminuir los lípidos y por consiguiente es útil como agente hipolipídico y/o hipocolesterolémico, y también es útil en el tratamiento de la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna (BPH) y la enfermedad de Alzheimer.

Varias patentes han sido otorgadas que describen atorvastatina, y formulaciones de atorvastatina, así como también procedimientos e intermedios clave para la preparación de atorvastatina. Estas patentes incluyen las patentes de Estados Unidos números 4.681.893; 5.273.995; 5.003.080; 5.097.045; 5.103.024; 5.124.482; 5.149.837; 5.155.251; 5.216.174; 5.245.047; 5.248.793; 5.280.126; 5.397.792; 5.342.952; 5.298.627; 5.446.054; 5.470.981; 5.489.690; 5.489.691; 5.510.488; 5.686.104; 5.998.633; 6.087.511; 6.126.971; 6.433.213; y 6.476.235, que se incorporan en esta memoria por referencia.

La atorvastatina puede existir en formas cristalina, cristalina líquida y no cristalina, y amorfa.

Formas cristalinas de la atorvastatina cálctica están descritas en las patentes de Estados Unidos Números 5.969.156 y 6.121.461, que se incorporan en esta memoria por referencia. Otras formas cristalinas de atorvastatina están descritas en la patente de Estados Unidos 6.605.729, que se incorpora en esta memoria por referencia.

Adicionalmente, varias solicitudes de patente internacional publicadas han descrito formas cristalinas de atorvastatina, así como procedimientos de preparación de atorvastatina amorfa. Éstas incluyen los documentos WO 00/71116; WO 01/28999; WO 01/36384; WO 01/42209; WO 02/41834; WO 02/43667; WO 02/43732; WO 02/051804; WO 02/057228; WO 02/057229; WO 02/057274; WO 02/059087; WO 02/083637; WO 02/083638; WO 03/011826; WO 03/050085; WO 03/070702 y WO 04/022053.

ES 2 305 775 T3

Se ha descrito que las formas amorfas en varios fármacos manifiestan características de disolución diferentes y en algunos casos tipos de biodisponibilidad diferentes en comparación con la forma cristalina (Konno, T., Chem. Pharm. Bull., 1990; 38:2003-2007). Para algunas indicaciones terapéuticas un tipo de biodisponibilidad puede estar favorecido con respecto a otros.

5 Las variaciones en las velocidades de disolución pueden hacer ventajoso producir formulaciones de atorvastatina o bien en forma cristalina o bien en forma amorfá. Por ejemplo, para algunos usos potenciales de la atorvastatina (por ejemplo, el tratamiento agudo de pacientes aquejados de apoplejías según ha sido descrito por Takemoto, M; Node, K; Nakagami, H.; Liao, Y.; Grimm, M.; Takemoto, Y; Kitakaze, M; Liao, J.K., Journal of Clinical Investigation, 2001; 10 108(10):1429-1437) un comienzo rápido de actividad puede ser altamente beneficioso para mejorar la eficacia de la sustancia medicamentosa.

La preparación de formulaciones sólidas de atorvastatina figura descrita en las patentes de los Estados Unidos Números 5.686.104 y 6.126.971. En el procedimiento descrito en estas patentes la atorvastatina se mezcla con un 15 aditivo estabilizante, tal como, una sal de un metal alcalinotérreo, y excipientes y se somete a granulación en húmedo. El documento US-A-2034/02476, describe una composición farmacéutica de atorvastatina, granulada en húmedo, con menos del 5% en peso, aproximadamente, de un aditivo constituido por una sal de un metal alcalinotérreo. Aun cuando los procedimientos de granulación en húmedo son usados con profusión en la industria farmacéutica, es deseable, en general, evitar si es posible las granulaciones en húmedo, dado que éstas añaden al procedimiento una etapa, lo que 20 hace disminuir la eficacia global del proceso de fabricación. Las granulaciones en húmedo se realizan, en general, para mejorar algunas de las propiedades de la combinación de fármaco más excipientes. Adicionalmente, el documento US-A-2007/025330, describe una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina.

Puesto que la atorvastatina es un fármaco muy potente, las formulaciones del fármaco, en general, son bastante 25 diluidas con objeto de proporcionar formas farmacéuticas de administración de tamaño adecuado para la fabricación y el manejo por los pacientes. Cuando un fármaco se emplea en una forma diluida existe el peligro de segregación entre el fármaco y los excipientes durante el proceso de fabricación, antes de que el fármaco esté en su forma farmacéutica final, lo que pudiera llevar a que algunas de las formas farmacéuticas unitarias fueran hipo- o hipertoneras. El control 30 de la potencia de las formas farmacéuticas unitarias es esencial para evitar el que los pacientes individuales puedan recibir una dosis del fármaco incorrecta que genere efectos subterapéuticos o efectos secundarios. Las granulaciones constituyen un método de prevenir la segregación. No existe en la actualidad método alguno de predecir *a priori*, que excipientes, si es que los hay, pueden proporcionar una segregación suficientemente baja en combinación con una sustancia medicamentosa dada, para permitir que el excipiente sea usado sin etapa de granulación en un proceso 35 de producción de formas farmacéuticas unitarias. Por consiguiente subsiste la necesidad de identificar composiciones de atorvastatina más excipiente, adecuadas para preparar formas farmacéuticas unitarias en que su preparación no conlleve una etapa de granulación y la segregación sea mínima. En la presente invención se han encontrado que excipientes apropiados para usar en la preparación de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina, sin necesidad de etapa de granulación, pueden, inesperadamente, ser identificados mediante un procedimiento sencillo de ensayo.

40 Dentro del grupo de excipientes necesitados para proporcionar una formulación ventajosa de atorvastatina, el excipiente o combinación de excipientes en conjunto sirve para diluir el fármaco, proporcionando con ello una cantidad conveniente para fabricar y manipular una forma farmacéutica unitaria. Tales materiales se conocen en el campo farmacéutico como diluyentes. Se describen diluyentes, por ejemplo, en la publicación "Handbook of Pharmaceutical Excipientes, 3^a Edición (A.H. Kibbe, Compilador; Pharmaceutical Press, Londres, 2000). Dado que estos materiales 45 constituyen el grueso de las formulaciones de atorvastatina, persiste la necesidad de identificar diluyentes que proporcionen buena uniformidad de dosis para producir formas farmacéuticas unitarias en condiciones comerciales de producción.

Las solicitudes de patente internacional WO 00/35425 y WO 01/76566 A1 describen formulaciones para la obtención de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina como parte de un discusión más amplia de métodos de 50 estabilización de estatinas. Estas descripciones, sin embargo, no se encaminan hacia la uniformidad de las dosis de fármaco distribuidas ni a la capacidad de adecuación de tales formulaciones para usar con procesos comercialmente viables. En efecto, las formulaciones descritas llevan consigo excipientes que pueden obtenerse en una gama de tamaños de partícula, muchos de los cuales no permiten el control estricto del peso y la potencia, necesario para la producción comercial.

55 Adicionalmente, para la preparación y almacenamiento de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina, es importante proporcionar el fármaco activo en forma pura. Además, es deseable conseguir esta pureza y esta estabilidad altas con una formulación tan sencilla como sea posible. Las patentes de Estados Unidos números 5.686.104 y 6.126.971 describen un método para estabilizar formulaciones de atorvastatina usando aditivos constituidos por sales 60 de metales alcalinotérreos, en un proceso de granulación en húmedo. Permanece la necesidad de proporcionar formulaciones sencillas y procedimientos sencillos de preparación de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina que posean niveles bajos de impurezas y que proporcionen una estabilidad adecuada que permita fijar fechas de caducidad de la forma farmacéutica que sean comercialmente viables. Además, los aditivos de sales de metales alcalinotérreos y otros aditivos de agentes alcalinizantes en las composiciones y formas farmacéuticas pueden afectar a la disolución del 65 fármaco afectando potencialmente a las características farmacocinéticas del fármaco *in vivo*. Por tanto sigue siendo deseable proporcionar formulaciones de atorvastatina adecuadas para preparar formas farmacéuticas unitarias de administración con las que se proporcionen pureza del fármaco, estabilidad y velocidad de disolución y biodisponibilidad adecuadas, con niveles mínimos de estos materiales.

El documento WO9936060 describe una composición farmacéutica que comprende excipientes y atorvastatina como uno de muchos agentes activos posibles. Esta composición puede fabricarse mezclando, moliendo y finalmente llenando en una cápsula. Este proceso no contenía una etapa de granulación. Se añade base suficiente para establecer la solución en un pH de 9,0 por lo menos, es decir, se añade un agente alcalinizante.

5 En el documento WO03013608 describe una composición farmacéutica en forma de una cápsula, que comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activado proliferador de peroxisoma ((PPARalfa=receptor alfa activado proliferador de peroxisoma), una cantidad eficaz de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa derivado de la familia de las estatinas (tal como la atorvastatina), al menos un glicérido poliglicolizado u otro derivado de glicéridos, así como 10 otros excipientes. Esta composición se usa para la fabricación de un medicamento para tratar la hiperlipidemia y la hipercolesterolemia. El proceso de fabricación ni incluía una etapa de granulación.

15 El documento EP 1336405, publicado el 20-08-2003 (fecha de prioridad 14-02-2002), describe composiciones farmacéuticas (comprimidos, cápsulas) que comprenden atorvastatina amorfa, diluyentes y otros excipientes. Pueden añadirse a dicha mezcla aditivos de sales de metal alcalinos en una proporción de 1,2-5%. El método de fabricación de esta composición farmacéutica no lleva consigo una etapa de granulación e incluye la reducción del tamaño de partícula de la atorvastatina amorfa por molienda, la formación de una mezcla con los otros excipientes y la compresión de esta mezcla en una forma farmacéutica de administración. Esta composición farmacéutica se usa para la fabricación de un medicamento para tratar la dislipoproteinemia y la hipercolesterolemia.

20 En resumen, es un objeto de la presente invención proporcionar una variabilidad aceptable de la potencia entre formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina obtenidas con un equipo de producción de velocidad alta, usando formulaciones y procedimientos que proporcionen formas farmacéuticas estables de atorvastatina. Es otro objeto de la 25 presente invención proporcionar consistencia y estabilidad con formas de atorvastatina no cristalinas o amorfas.

Sumario de la invención

Por tanto, el primer aspecto de la presente invención es una forma farmacéutica unitaria que comprende atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, preparada sin etapa de granulación, en la que la potencia de atorvastatina medida de dicha forma farmacéutica unitaria muestra una desviación típica relativa (RSD) para la potencia de atorvastatina por forma farmacéutica unitaria, de no más de 7,8%, aproximadamente, cuando dicha forma farmacéutica unitaria se prepara a una velocidad mayor que 10.000 formas farmacéuticas unitarias por hora, por forma farmacéutica unitaria aislada, por máquina.

30 Un segundo aspecto de la presente invención es una forma farmacéutica unitaria que comprende atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un fármaco activo, preparada sin etapa de granulación, en la que la potencia de atorvastatina medida de dicha forma farmacéutica unitaria muestra una desviación típica relativa (RSD) para la potencia de atorvastatina por forma farmacéutica unitaria, de no más de 7,8%, 35 aproximadamente, cuando dicha forma farmacéutica unitaria se prepara a una velocidad mayor que 10.000 formas farmacéuticas unitarias por hora, por forma farmacéutica unitaria aislada, por máquina.

Un tercer aspecto de la presente invención es un método de preparación de comprimidos o cápsulas de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas siguientes:

- 45 (a) preparar una composición de atorvastatina combinando en un mezclador atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes adecuados para usar sin etapa de granulación, y
- (b) llenar una matriz para fabricar comprimidos o llenar una cápsula y comprimir o cerrar herméticamente, de modo que la potencia de atorvastatina medida muestra una desviación típica relativa (RSD) para la actividad de la atorvastatina por comprimido o cápsula, de no más de 7,8%, aproximadamente, cuando dichos comprimidos o cápsulas se preparan en una máquina de comprimir o una llenadora de cápsulas de tal modo que se producen más de 10.000 comprimidos o cápsulas por hora, por máquina.

50 Un cuarto aspecto de la presente invención es un método de preparación de comprimidos o cápsulas de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un fármaco activo, que comprende las etapas siguientes:

- 55 (a) preparar una composición de atorvastatina combinando en un mezclador atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y al menos un fármaco activo, y uno o más excipientes adecuados para usar sin etapa de granulación; y
- (b) llenar una matriz para fabricar comprimidos o una cápsula y comprimir o cerrar herméticamente de modo que la potencia de atorvastatina medida muestra una desviación típica relativa (RSD) para la actividad de la atorvastatina, por comprimido o cápsula, de no más de 7,8%, aproximadamente, cuando dichos comprimidos o cápsulas se preparan en una máquina de comprimir o en una llenadora de cápsulas, de modo que se producen más de 10.000 comprimidos o cápsulas por hora, por máquina.

ES 2 305 775 T3

Un quinto aspecto de la presente invención es un envase terapéutico o kit adecuado para la venta comercial, que comprende un estuche y una cantidad terapéuticamente eficaz de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, preparadas sin granulación.

5 Un sexto aspecto de la presente invención es un método de usar las formas farmacéuticas unitarias para tratar pacientes aquejados de hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH), y enfermedad de Alzheimer.

10 Descripción detallada de los dibujos

Esta invención se describe, además, mediante los ejemplos no limitativos que siguen, que se refieren a la Figura 1 que se acompaña, particularidades sueltas de la cual se proporciona a continuación.

15 Figura 1

La Figura 1 muestra la correlación existente entre el tanto por ciento de la desviación típica relativa (% de RSD) de potencia, para formas farmacéuticas unitarias preparadas usando una mezcla de atorvastatina, estearato magnésico y diversos diluyentes, y los números de segregación para estas mezclas.

20

Descripción detallada de la invención

La atorvastatina puede prepararse fácilmente según se describe en las patentes de Estados Unidos Números 25 5.273.995 y 5.969.156 que se incorporan en esta memoria por referencia. La sal hemicálica de la atorvastatina se vende actualmente como Lipitor®.

La atorvastatina existe en diversas formas morfológicas que varían desde formas altamente cristalinas hasta formas con grados variables de desorden.

30

Algunas de estas formas desordenadas poseen todavía alguna estructura como indican las figuras de difracción de rayos X del polvo. Para los fines de la presente invención, todas las formas de atorvastatina se benefician de la invención y están incluidas dentro del alcance de la invención. Las formas de atorvastatina parcial o totalmente desordenadas se benefician especialmente de la invención. Tales formas pueden prepararse, por ejemplo, a partir de atorvastatina cristalina utilizando los procedimientos operatorios descritos en la patente de Estados Unidos Número 6.087.511, que se incorpora en esta memoria por referencia. Alternativamente, puede prepararse material amorfó segú los procedimientos operatorios descritos en el documento US-A-2005/0032880. Para la práctica de la presente invención, puede prepararse atorvastatina no cristalina y cristalina mediante cualquier método conocido en la técnica. Formas preferidas de atorvastatina están descritas en las patentes de Estados Unidos 5.969.156, 6.121.461 y 6.605.729, así como en las solicitudes de patente internacional WO 01/36834, WO 02/41834, WO 02/43732, WO 02/051804, WO 02/057229, WO 3/011826, WO 03/050085, WO 03/070702 y WO 40 04/022053, que se incorporan en esta memoria por referencia.

45

La atorvastatina puede ser usada en la forma en que es preparada o puede ser sometida a un proceso que cambia la naturaleza física de las partículas. Por ejemplo, el material puede ser molido mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Ejemplos no exclusivos de tales procedimientos incluyen la moledura mecánica y la moledura por chorro. Las partículas producidas o bien directamente procedentes del proceso de formación de atorvastatina amorfá o bien después de una operación de moledura, proporcionan preferiblemente diámetros medios de las partículas 50 del orden de 1-100 µm.

55

Se forman sales de adición de base de atorvastatina farmacéuticamente aceptables, con metales o aminas tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y semejantes. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, diciclohexil-amina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. of Pharm. Sci., 1977; 66:1).

60

Las sales de adición de base de la atorvastatina se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, para producir la sal del modo convencional. Adicionalmente, la atorvastatina puede existir en formas sin solvatar así como en formas solvatadas, con inclusión de formas hidratadas. El alcance de la presente invención incluye tales formas de sal y formas solvatadas de atorvastatina.

65

Las formas de atorvastatina que son, por lo menos, algo desordenadas o que son una mezcla de formas cristalinas y desordenadas de atorvastatina, se benefician del modo más importante de la presente invención. Por algo desordenadas se entiende que la anchura de línea (anchura del pico en la mitad de la altura del pico) de cualquiera de los picos medidos usando difracción de rayos X del polvo (PXRD), tienen valores 2 theta mayores que 2°, aproximadamente. Las formas de atorvastatina amorfás o predominantemente amorfás, que se benefician especialmente de la presente invención, se caracterizan por tener picos muy anchos sin rasgos característicos. Hay que hacer notar que las combi-

ES 2 305 775 T3

naciones de formas de atorvastatina cristalinas y al menos algo desordenadas, podrían mostrar ambos tipos de picos, afilados (es decir menos de valores 2° para 2 theta) y anchos (es decir, mayores de 2°) y tales combinaciones de formas se benefician de la presente invención.

5 Se ha descubierto que la atorvastatina es un fármaco eficaz incluso a dosis relativamente bajas. En efecto, mediante el mantenimiento de una dosis baja para un paciente dado, es posible reducir al mínimo los efectos secundarios al tiempo que mantener la eficacia del fármaco. Por tanto es deseable suministrar atorvastatina en una forma capaz de proporcionar al paciente una dosis baja. Para los fines de la presente invención, la dosis suministrada por la forma farmacéutica final de atorvastatina está preferiblemente entre 0,5 y 120 mgA (significando mgA miligramos de fármaco activo basado en el ácido libre); más preferiblemente entre 5 y 80 mgA.

Por conveniencia y facilidad de cumplimiento del paciente, la mayor parte de los medicamentos se distribuyen como formas farmacéuticas unitarias. Para sustancias medicamentosas sólidas, estas formas farmacéuticas unitarias toman la forma, en general, de comprimidos, cápsulas, bolsitas, comprimidos masticables y formas farmacéuticas de disolución rápida. En la presente invención, la forma farmacéutica es, preferiblemente, la de cápsula o comprimido, lo más preferible la forma de comprimido. La preparación de estas formas farmacéuticas lleva consigo una etapa necesaria de algún tipo de llenado de polvo, o bien en volumen o bien en peso. Por ejemplo, para producir comprimidos y cápsulas, se llena polvo, en volumen, en una matriz de compresión o en una cápsula. Con objeto de que las formas farmacéuticas unitarias posean la misma potencia (es decir, cantidad de fármaco activo por forma farmacéutica unitaria) dentro de los márgenes permisibles (desviación típica relativa, RSD, de menos del 6% para cumplir la Etapa I y menos del 7,8% para cumplir la Etapa II de las pautas de la Farmacopea de los Estados Unidos, (USP)), no debe haber segregación importante del fármaco activo desde los excipientes. Esto es especialmente importante para formas muy diluidas. La presente invención describe composiciones que proporcionan una potencia reproducible para un peso fijado de atorvastatina activa más excipientes sin necesidad de granulación. Además, este control de la potencia se mantiene durante todo el proceso de obtención del producto. Tales composiciones proporcionan atorvastatina con variabilidad de la potencia (mgA por gramo de mezcla) de menos de una RSD de 7,8%, más preferiblemente, de menos del 6%. Además, las composiciones presentes proporcionan buena fluencia del polvo de tal modo que se mantiene el control de peso dentro de las formas farmacéuticas unitarias producidas con tales composiciones. Preferiblemente, tales composiciones proporcionan formas farmacéuticas unitarias con control de peso dentro de una RSD de 6%, más preferiblemente, dentro del 5%, y lo más preferible, dentro del 4%. Combinando el control de peso y el control de la potencia se permite que las formulaciones presentes proporcionen formas farmacéuticas unitarias con una potencia real de atorvastatina por forma farmacéutica unitaria, que tiene una RSD preferiblemente menor del 7,8%, más preferiblemente menor del 6,0%. El que estos valores de cumplir sin granulación proporciona un proceso de fabricación más eficaz al reducir el número de operaciones unitarias, en comparación con procesos que implican granulación. Al producir formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina sin etapa de granulación, es posible producir tales formas farmacéuticas unitarias sin que las composiciones presentes empleen procedimientos inadecuados para la producción comercial. Por ejemplo, los ingredientes individuales podrían ser pesados directamente en una cápsula. La presente invención, por tanto, se usa preferiblemente en asociación con equipo de producción de alta velocidad. Más específicamente, las formulaciones preferidas permiten establecer el control de la potencia de formas farmacéuticas unitarias en menos del 7,8% de RSD (más preferiblemente, en menos del 6,0% de RSD) cuando se usa con un equipo de producción de una sola forma farmacéutica unitaria con una velocidad de más de 10.000 formas farmacéuticas unitarias por hora, más preferiblemente, más de 25.000 formas farmacéuticas unitarias por hora, y todavía más preferiblemente, más de 50.000 formas farmacéuticas unitarias por hora. El equipo de producción de formas farmacéuticas unitarias preferido, o las máquinas preferidas, incluyen máquinas de comprimir rotatorias y equipo comercial de llenado de cápsulas. Ejemplos no exclusivos de maquinas de comprimir rotatorias incluyen las producidas por Niro Pharma Systems (Columbia, ML), Kilian and Company (Horsham, PA), Korsch (Berlín, Alemania) y Elizabet-Hata International (North Huntingdon, PA). Ejemplos no exclusivos de equipos comerciales de llenado de cápsulas incluyen los fabricados por Capsugel (Morris Plains, NJ) y CapPlus Technologies (Phoenix, AZ).

50 La medida de la potencia de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina es necesaria para determinar la variabilidad de actividad entre formas farmacéuticas unitarias. Un proceso de extracción frente a un patrón con niveles de fármaco conocidos independientemente, determina tal potencia del mejor modo. El análisis de la potencia se lleva a cabo del mejor modo empleando técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase invertida, tales como las descritas en la técnica con relación a patrones. Las medidas de RSD para los fines de la presente invención, se llevan a cabo del mejor modo realizando toma de muestras durante el proceso de formación de las formas farmacéuticas unitarias. Más específicamente, las formas farmacéuticas unitarias pueden ser sometidos a toma de muestras procedentes de un proceso de preparación, en varios puntos a lo largo del tiempo (comienzo, mitad y final de la operación). Para determinar un valor de RSD, deben medirse al menos tres formas farmacéuticas unitarias, procedentes de cada una de las secciones. Una técnica analítica alternativa para determinar la potencia de una muestra del fármaco implica el uso de espectroscopía de absorción ultravioleta-visible. En esta técnica se utiliza la absorbancia que corresponde a la atorvastatina para cuantificar la concentración de atorvastatina de una muestra (teniendo la precaución de que ningún excipiente tenga absorciones que interfieran), como es sabido en la técnica.

65 La presente invención describe procedimientos y formulaciones que proporcionan atorvastatina en forma pura y estable. El término "impurezas" describe materiales existentes en la sustancia medicamentosa, presentes procedentes del proceso de síntesis y purificación y cualesquier materiales formados en la preparación de la forma farmacéutica unitaria. El término "degradantes" alude a cualesquier materiales de base en el fármaco, generados después de la

ES 2 305 775 T3

preparación de la forma farmacéutica unitaria. El análisis de impurezas y degradantes se lleva a cabo usando técnicas de HPLC de fase invertida, sobre muestras extraídas, como se conoce en la técnica. Los cálculos de la cantidad de impurezas y degradantes se expresan como el tanto por ciento del área integrada del pico o picos de degradantes e impurezas, dividido por el tanto por ciento del área integrada de todos los picos relacionados con el fármaco.

- 5 En la formulación de atorvastatina sin granulación, se usan combinaciones de diluyentes, aglutinantes, agentes de desintegración, aromatizantes y lubricantes, para proporcionar las propiedades necesarias a la forma farmacéutica unitaria, como es sabido en la técnica. Por ejemplo, para preparar comprimidos, la combinación proporciona, al comprimir, una dureza adecuada de los comprimidos, al tiempo que proporciona una desintegración rápida *in vivo*.
- 10 Aun cuando hay un grado de amplitud grande en la formulación de atorvastatina para cumplir estas condiciones, típicamente, tales composiciones contienen, aproximadamente, 1-40% peso:peso (p:p) de fármaco activo, aproximadamente 5-10% de agente de desintegración, aproximadamente 0-10% de aglutinante y aproximadamente 0,5-2% de lubricante, comprendiendo el tanto por ciento restante los diluyentes. Los agentes de desintegración preferidos incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (de bajo grado de sustitución) celulosa microcristalina, celulosa
- 15 pulverizada, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato alumínico magnésico, metilcelulosa, polacrilina potásica, povidona, alginato sódico, almidón-glicolato sódico y almidones. Los aglutinantes preferidos incluyen goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxipropilmetylcelulosa, silicato alumínico magnésico, maltodextrina, metilcelulosa, polí(óxido de etileno), polimetacrilatos, povidona, alginato sódico, almidones y zéfira. Los lubricantes preferidos incluyen estearato cálcico,
- 20 palmitoestearato de glicerilo, óxido magnésico, poloxamer, polietilenglicol, polí(alcohol vinílico), benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearilfumararo sódico, ácido esteárico, talco, estearato de cinc y estearato magnésico.

Al proporcionar formulaciones de atorvastatina en formas adecuadas para obtener dosis unitarias sin granulación, el fármaco activo y los excipientes se mezclan típicamente al estado de polvos. Esta mezcla puede llevarse a cabo empleando cualquiera de los procedimientos de mezcla conocidas en la técnica. La mezcla se lleva a cabo, preferiblemente, usando un mezclador de alta cizalla, un mezclador en V (u otro mezclador de doble cuerpo), un mezclador de arcón o un mezclador-agitador TurbulaTM. La mezcla se lleva a cabo, típicamente, en primer lugar sin la adición de lubricante durante un período de tiempo suficiente para asegurar que la mezcla es completa. En este punto se añade, típicamente, el lubricante seguido de un corto período de mezcla adicional (aproximadamente 1-10 minutos). Una vez realizada la mezcla se preparan formas farmacéuticas unitarias mediante procedimientos operatorios conocidos en la técnica. Preferiblemente, las formas farmacéuticas unitarias se preparan en máquinas de comprimir rotatorias o en máquinas de llenado de cápsulas. Las formas farmacéuticas preparadas de este modo pueden revestirse opcionalmente luego con una película destinada a proporcionar facilidad de ingestión, un aspecto de marca o identificación y/o protección de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica final se envasa luego empleando procedimientos conocidos en la técnica. Para la presente invención, el envasado se realiza preferiblemente en la forma de blísteres de dos hojas, en forma de blísteres de plástico o en frascos herméticamente cerrados conteniendo agentes desecantes. Opcionalmente el envase puede contener materiales activos para absorber oxígeno como se describe en el documento EP1243524A2 y EP124110A1, que se incorporan en esta memoria por referencia.

- 40 Las formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina que se han formado sin etapa de granulación con excipientes preferidos, muestran niveles bajos de impurezas y degradantes afines al fármaco. Sorprendentemente, se encontró este bajo nivel de impurezas y degradantes incluso en ausencia de agentes alcalinizantes añadidos o de sales de metales alcalinotérreos añadidas. Aun más sorprendentemente, este nivel bajo de impurezas y degradantes se mantuvo incluso cuando la atorvastatina usada era una forma del fármaco al menos algo desordenada. En particular, se encontró que si bien el análisis de las formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina granuladas en húmedo muestran niveles altos de degradación del fármaco, las formas farmacéuticas unitarias preparadas sin granulación poseen mayor estabilidad. Son preferidas aquellas formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina preparadas sin granulación, que contienen no más del 2%, aproximadamente, en total, de impurezas y/o degradantes relacionados con el fármaco, basado en el tanto por ciento del área de los picos de impurezas/degradantes con respecto al área integrada de todos los picos relacionados con el fármaco, determinado mediante HPLC; más preferiblemente, contienen menos del 1% y todavía más preferiblemente menos del 0,7%. Además, son preferidas las formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina preparadas sin granulación ya que proporcionan estabilidad por ejemplo, por almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante cuatro semanas, las formas farmacéuticas unitarias contienen no más de 2%, aproximadamente, en total, de impurezas y/o degradantes con relación al fármaco, basado en el tanto por ciento del área de las impurezas/degradantes con relación al área integrada de todos los picos relacionados con el fármaco, determinado por HPLC, más preferiblemente, contienen menos del 1% y todavía más preferiblemente, menos del 0,7%.

La atorvastatina está sujeta a dos rutas de degradación principales: la lactonización y la oxidación. La lactona se forma por condensación interna (pérdida de agua) del alcohol y el ácido carboxílico formando un anillo de seis miembros. Este es el degradante principal de la atorvastatina amorfa encontrado al efectuar la granulación en húmedo y la formación de comprimidos según se describe en las patentes de Estados Unidos números 5.686.104 y 6.126.971, en especial en ausencia de sales de metales alcalinotérreos como aditivos. Se ha descubierto, inesperadamente, que el nivel de la lactona en formas farmacéuticas unitarias, tanto inicialmente como después de someter a condiciones de envejecimiento acelerado de temperatura y humedad aumentadas, puede ser reducido significativamente mediante una combinación de los presentes excipientes y de la producción de formas farmacéuticas sin proceso de granulación. Por tanto, las formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina preparadas sin etapa de granulación, son preferiblemente aquellas para las que el nivel de la lactona de atorvastatina es menor que el 2% (basado en la relación de la integración del pico de la lactona en comparación con el área integrada total de los picos relacionados con el fármaco, determinado

ES 2 305 775 T3

usando HPLC) después de producir dichas formas farmacéuticas unitarias y mantener a 40°C/75% de HR (donde HR representa la humedad relativa) durante cuatro semanas; más preferiblemente, menos del 1%.

Para reducir al mínimo las consecuencias sobre la biodisponibilidad y las interacciones potenciales con otros fármacos en formas farmacéuticas de combinación, en la práctica de la presente invención, el nivel de sales de metales alcalinotérreos en la formulación es, preferiblemente, 0-5% (p:p) aproximadamente, más preferiblemente 0-2% aproximadamente y lo más preferible, 0-1%, aproximadamente. También se prefiere que el nivel de otros agentes alcalinizantes en la formulación sea 0-5% (p:p) aproximadamente, más preferiblemente 0-3% aproximadamente y lo más preferible, 0-2%, aproximadamente. Se prefiere también que los niveles de amidas polímeras o aminas polímeras sea menor del 0-5% (p:p) aproximadamente, más preferiblemente 0-3%, aproximadamente, y lo más preferible, 0-2%, aproximadamente, de la formulación. Ejemplos de tales polímeros están descritos en la solicitud de patente internacional WO 01/76566A1.

Los agentes alcalinizantes son aditivos o excipientes que poseen la propiedad de aumentar el pH de una formulación, cuando tales formulaciones se añaden a agua. Los ejemplos de agentes alcalinizantes incluyen bases inorgánicas y orgánicas (tampones). Los ejemplos de agentes alcalinizantes inorgánicos incluyen citrato, carbonato, bicarbonato, fosfato, sulfato, benzoato y ascorbato, sódico o potásico, y carbonato cálcico y carbonato magnésico. Los dos últimos representan también ejemplos de sales de metales alcalinotérreos. Los ejemplos de agentes alcalinizantes orgánicos incluyen aminas. Los ejemplos específicos de aminas incluyen la N-metilglucamina, la guanina y la arginina.

Uno de los mecanismos comunes de segregación de partículas, es un proceso de “deslizamiento” (sifting). El deslizamiento es el proceso mediante el cual partículas pequeñas se mueven a través de una matriz de partículas de mayor tamaño, o viceversa. Esta forma de segregación tiene lugar si la diferencia de los tamaños de las partículas es suficiente (tan pequeña como una diferencia de tamaño del 30% puede ser asociada al deslizamiento), los materiales no se unen unos a otros y existe un mecanismo para el movimiento entre partículas. En la obtención de formas farmacéuticas, el movimiento entre partículas puede tener lugar durante la mezcla de polvos o la fluencia del polvo. Usando atorvastatina y excipientes con tamaños de partícula similares pudiera evitarse, potencialmente, la segregación entre los materiales durante la producción de formas farmacéuticas unitarias; sin embargo, esto puede ser problemático por diversas razones. Como se discute más adelante, proporcionar una fluencia adecuada del polvo, significa que los tamaños de las partículas de los excipientes están entre 80 y 360 μm de diámetro. Por el contrario, el tamaño medio de las partículas de atorvastatina está preferiblemente entre aproximadamente 1-100 μm de diámetro. Este tamaño es preferido por facilidad de fabricación, reproducibilidad en cuanto a disolución del fármaco (biodisponibilidad) y para mejorar la variabilidad de potencia de la forma farmacéutica producida con estas partículas debida a la estadística del número de partículas existente en la forma farmacéutica unitaria. El contraste general en cuanto a los tamaños de partículas entre la atorvastatina y los excipientes predominantes, hace problemático el deslizamiento (“sifting”) de la atorvastatina en presencia de excipientes adecuados para usar sin granulación.

Un segundo método de segregación es la fluidización. La fluidización resulta de la tendencia de partículas de menor tamaño a retener aire, más que las partículas de tamaño mayor, durante procesos que implican velocidades altas de transferencias o mezcla de polvos. La segregación debida a la fluidización es especialmente problemática para partículas de tamaño menor que 100 μm , aproximadamente, como es deseable con la atorvastatina.

La segregación de partículas pequeñas del fármaco, de partículas de excipiente de mayor tamaño, será mínima si existe una adherencia suficiente de las partículas del fármaco a algunas de las partículas del excipiente. Tal adherencia debe ser suficiente para soportar las fuerzas de cizalladura a que está sometido el polvo. Se ha encontrado que mediante la realización de un sencillo procedimiento operatorio de ensayo sobre mezclas binarias del fármaco y un excipiente único (con un nivel constante, bajo, de estearato magnésico como lubricante), pueden identificarse excipientes que tienen suficiente adherencia al fármaco para evitar la segregación durante la preparación de la forma farmacéutica unitaria (como se pone de ejemplo por la producción de comprimidos).

En este procedimiento operatorio se interponen juntos una mezcla de atorvastatina, estearato magnésico (1% en peso) y el excipiente a ensayar, usando un mezclador en V o un mezclador-agitador TurbulaTM. Los pesos relativos del fármaco y el excipiente son los mismos que han de ser empleados en la composición final propuesta. La mezcla se somete después a un ensayo de segregación por fluidización usando procedimientos operatorios tales como los descritos en ASTM D6941-03. Por ejemplo, puede emplearse un comprobador de fluidización modelo 6274.01-1, obtenible de Jenike and Johanson Inc. (Westford, MA). La mezcla se añade al instrumento. Se hace circular gas a través del lecho de polvo del instrumento que separa verticalmente materiales en la columna. El instrumento permite la toma de muestras desde diversas alturas de la columna. El análisis mediante HPLC o por absorción ultravioleta-visible de la potencia de muestras tomadas desde la parte superior, parte media y parte inferior de la columna, proporciona una indicación de si el fármaco se adhiere a excipientes particulares. El número de segregación puede definirse como la diferencia de potencia entre la de la parte superior, (P_{sup}) y la parte inferior (P_{inf}) del lecho fluidizado, dividida por la potencia media de las muestras de la parte superior (P_{sup}), parte media (P_{med}) y parte inferior (P_{inf}). Esto puede expresarse como:

65

$$\text{Número de segregación} = [P_{\text{sup}} - P_{\text{inf}}] / [(P_{\text{sup}} + P_{\text{med}} + P_{\text{inf}}) / 3]$$

ES 2 305 775 T3

Se ha determinado una correlación empírica entre la variabilidad (RSD) de potencia durante la producción a alta velocidad de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos), con el número de segregación, como muestra la Figura 1. Basándose en ello, se predice una uniformidad aceptable para una forma farmacéutica unitaria final procedente de la operación de fabricación si los excipientes componentes en combinación con la atorvastatina muestran un número de segregación menor que 0,7, más preferiblemente menor que 0,6 y todavía más preferiblemente, menor que 5.

Además, pueden caracterizarse excipientes individuales con la atorvastatina en ensayos binarios. En este caso puede usarse una concentración estándar de atorvastatina del 1% en peso (98% en peso de excipiente y 1% en peso de estearato magnésico). Como anteriormente, puede calcularse un número de segregación a partir del ensayo de segregación por fluidización teniendo en cuenta la relación de la diferencia de potencia de la muestra de la parte superior y de la parte inferior con respecto a la potencia media general de las muestras de la parte superior, la parte media y la parte inferior. La capacidad final de adecuación de mezclas de excipientes para usar con la atorvastatina, depende de la media ponderada de los números de segregación respectivos de los excipientes. Por ejemplo, para una relación de 60:40 en peso de dos materiales con números de segregación individuales (con una forma particular de atorvastatina) de 0,3 y 0,6, respectivamente, el número de segregación media ponderada sería $[0,60 \times 0,3 + 0,40 \times 0,6] = 0,42$. Las composiciones preferidas muestran números de segregación media ponderada menores que 0,7, basados en valores binarios con atorvastatina; más preferiblemente, menores que 0,6; y todavía más preferiblemente, menores que 0,5.

Los excipientes preferidos son diluyentes que comprenden, preferiblemente, más o igual que el 50% en peso de los excipientes en la composición con atorvastatina. Los diluyentes preferidos para preparar formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina sin etapa de granulación, proporcionan números de segregación media ponderada menores que 0,7, más preferiblemente menores que 0,6 y todavía más preferiblemente, menores que 0,5. Diluyentes potenciales se identifican como tales en la publicación "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3^a Edición (A.H. Kibbe, Compilador; Pharmaceutical Press, Londres; 2000). Estos excipientes incluyen los ejemplos no limitativos que siguen: fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica; celulosa, acetato de celulosa, dextratos, dextrina, glucosa, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, lactitol, lactosa, carbonato magnésico, óxido magnésico, maltitol, maltodextrina, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa y talco.

Al ensayar los excipientes, es importante que se use la forma particular y el tamaño particular de partícula de la atorvastatina que se desean para la forma farmacéutica final. Se ha encontrado que el método de preparación de la atorvastatina afecta al número de segregación y se corresponde con la uniformidad de contenido de las formas farmacéuticas unitarias producidas con ella. Por ejemplo, la atorvastatina amorfá producida mediante secado por pulverización proporciona valores diferentes de los de la atorvastatina amorfá producida por precipitación.

Para que los diluyentes sean útiles para la producción comercial de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina, la fluencia de los diluyentes debe ser adecuada para asegurar el control de peso. Así pues, se ha encontrado que más de aproximadamente el 50% en peso de los diluyentes usados en la producción de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina tienen, preferiblemente, tamaños medios de partícula entre aproximadamente 80 y 360 μm de diámetro, más preferiblemente entre 90 y 280 μm , y todavía más preferiblemente, más del 70% de los diluyentes usados en la producción de formas farmacéuticas unitarias de atorvastatina tienen tamaños medios de partícula entre aproximadamente 80 y 360 μm de diámetro. Los tamaños medios de las partículas pueden medirse usando un instrumento de determinación del tamaño de partículas por difracción con láser, tal como uno de los fabricados por Sympatec GmbH (Goslar, Alemania). Los tamaños medios de partículas, para la finalidad de la presente invención, pueden considerarse el tamaño para el que el 50% de las partículas tienen diámetros menores que el número indicado. Alternativamente, el tamaño de partícula puede determinarse usando análisis de tamizado. En este caso, el tamaño del tamiz que retiene la mitad del peso de material (la mitad lo atraviesa) corresponde al tamaño medio de partícula. Los diluyentes preferidos tienen tamaños medios de partícula basados en el análisis por tamizado tales que el 50% en peso atraviesa tamices entre el del número 200 (ASTM)(que corresponde a 75 μm) y el número 45 (que corresponde a 355 μm); más preferiblemente, entre el número 170 (90 μm) y el número 50 (300 μm).

El acoplamiento de la tendencia a la segregación de los diluyentes con la atorvastatina y los tamaños de partícula de dichos diluyentes, define una lista de diluyentes preferidos para la formulación de atorvastatina. Así pues, los diluyentes preferidos para la formulación de atorvastatina sin etapa de granulación, incluyen tamaños de partícula grandes de lactosa monohidratada (por ejemplo, Fast Flo 316TM, obtenible de Foremost Farms, Baraboo, WI, que posee un tamaño medio de partícula de 101 μm), lactosa anhidra de tamaño grande de partícula (por ejemplo, la calidad de lactosa procedente de Quest International (Sheffield Products), Hoffman Estates, IL, que tiene un tamaño medio de partícula de 136 μm), celulosa microcristalina de tamaño grande de partícula (por ejemplo, Avicel PH200TM, obtenible de FMC Biopolymers, Philadelphia, PA, que tiene un tamaño medio de partícula de 180 μm) y cloruro sódico (por ejemplo, la calidad granular obtenible de Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ, que tiene un tamaño medio de partícula de 355 μm). Ejemplos de excipientes comúnmente empleados en formulaciones farmacéuticas que son excipientes no preferidos en la presente invención, incluyen celulosa microcristalina de tamaño de partícula pequeño (por ejemplo, Avicel PH105TM, que tiene un tamaño medio de partícula de 20 μm , y Avicel PH103, 113 y 301, cada una de las cuales tiene un tamaño medio de partícula de 50 μm) y lactosa de tamaño de partícula pequeño (por ejemplo, las calidades de lactosa que siguen, todas las cuales poseen tamaños medios de partícula por debajo de 75 μm : PharmatoseTM 125M, 150M, 200M, 350M y 450M, obtenibles de DMV International, Veenendaal, Holanda; ImpalpableTM nº 312 y nº 313, obtenibles de Foremost Ingredientes Group, Rothschild, WI; y monohidrato 80M,

ES 2 305 775 T3

monohidrato impalpable e impalpable anhidro, obtenible de Quest International, Sheffield Products, Hoffman Estates, IL.).

La presente invención proporciona composiciones de atorvastatina particularmente bien adecuadas para combinar 5 productos con otras sustancias medicamentosas debido a la menor tendencia de la atorvastatina a segregarse con los diluyentes de la presente invención. Ejemplos no limitativos de sustancias medicamentosas que pueden beneficiarse de combinaciones con las composiciones y procedimientos de atorvastatina de la invención, incluyen torcetrapib y amlodipino y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones de atorvastatina según la presente invención pueden combinarse con al menos otro fármaco activo para producir formas farmacéuticas unitarias. Las formas farmacéuticas unitarias preferidas incluyen comprimidos y cápsulas. En la combinación de la composición de atorvastatina con al menos otro fármaco activo para producir una forma farmacéutica unitaria, la lista no limitativa que sigue describe opciones para tales formas farmacéuticas unitarias: (a) una mezcla de la atorvastatina, excipientes y el otro fármaco activo, configurada en formas farmacéuticas unitarias; (b) una mezcla de atorvastatina, excipientes y un granulado del otro fármaco, opcionalmente con excipientes, 15 configurada en formas farmacéuticas unitarias; y (c) un comprimido de doble capa que comprende atorvastatina con excipientes en una de las capas, y el otro fármaco y excipientes opcionales en la otra capa.

20 La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades y estados de un sujeto, tales como, la hiperlipide-
mia y/o la hipercolesterolemia, la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna (BPH), y la enfermedad de Alzheimer, con atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente, que puede ad-
ministrarse en una forma farmacéutica unitaria que tiene niveles bajos de productos de degradación y/o de impurezas, 25 contenida en un envase o kit terapéuticos. El kit incluye la forma farmacéutica unitaria y un estuche. Típicamente, el kit incluye instrucciones para administrar la forma farmacéutica unitaria. El estuche puede tener cualquier forma con-
vencional como se conoce en la técnica, por ejemplo, ser una caja de papel, un frasco de vidrio o plástico, o un "blister pack" con formas farmacéutica individuales que salen presionando la parte trasera, según el programa terapéutico.

30 Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran los métodos preferidos por los inventores para preparar y usar las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplo 1

Método general de preparación de atorvastatina amorfa secada por pulverización

35 La atorvastatina amorfa secada por pulverización, un ejemplo de atorvastatina desordenada según se ha descrito anteriormente en la Descripción Detallada de la Invención, que se usa en algunos de los ejemplos que siguen, se pre-
paró según el procedimiento descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos presentada coincidentemente, de
propiedad común, expediente del apoderado número PC-25825, número de serie _____, disolviendo primera-
40 mente atorvastatina cálcica (patente de Estados Unidos No. 5.273.995) en metanol para hacer una solución al 5% (p:p). Esta solución se pulverizó en un secador por pulverización Nitro PSD-1 a la velocidad de 170 gramos/minuto (g/min)
usando nitrógeno como el gas de atomización. La temperatura de entrada fue 195°C y la temperatura de salida 60°C.
Después de secar por pulverización, el polvo se secó en bandejas en una estufa a 40°C durante 12 horas obteniendo la
atorvastatina amorfa.

Ejemplo 2

Método general de preparación de atorvastatina amorfa precipitada

50 La atorvastatina amorfa precipitada, un ejemplo de atorvastatina desordenada, según se describe en la Descripción
Detallada de la Invención, empleada en algunos de los ejemplos que siguen, se preparó según el procedimiento descrito
en la solicitud de patente de los Estados Unidos presentada coincidentemente, expediente del apoderado número
PC32139, número de serie _____, disolviendo primera- 1,80 kg de atorvastatina cálcica (patente de los
Estados Unidos No. 5.273.995) en 18 litros de tetrahidrofurano (THF), agitando en un reactor de vidrio provisto de
camisa exterior, con agitación por la parte superior. La solución en THF se añadió a lo largo de un período de dos
55 horas a una mezcla que contenía heptano (55 litros) y 2-propanol (1,125 litros) en un reactor provisto de camisa
exterior, usando agitación constante mediante un agitador situado en la parte superior, al tiempo que se mantenía una
temperatura entre 15-25°C. La suspensión resultante se agitó durante una hora y luego se enfrió lentamente a 0-5°C
durante un período de una hora. El material precipitado se aisló sobre un filtro de placa horizontal cubierto con tela de
polietileno, por filtración en vacío, y se secó en vacío (presión de 69-103,5 kPa) a 50-60°C, obteniendo un total de 1,6
kg de atorvastatina amorfa.

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos de atorvastatina amorfa empleando granulación en húmedo

65 Los materiales siguientes se añadieron a un frasco de color ámbar de 950 cc: 2,59 g de atorvastatina amorfa secada por pulverización (preparada según se ha descrito en el Ejemplo 1), 78,00 g de celulosa microcristalina (Avicel™PH102, FMC, Biopolymer, Philadelphia, PA), 101,41 g de lactosa (hidratada, Foremost Farms USA, Roths-

ES 2 305 775 T3

child, WI), 6,00 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-SolTM; FMC Biopolymer, Philadelphia, PA), y 4,000 g de hidroxipropilcelulosa (KlucelTM EXF, Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE). Los materiales se mezclaron en el frasco durante 10 minutos (min) usando un mezclador TurbulaTM (Turbula Shaker Mixer, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza) y luego se descargó y tamizó a través de un tamiz de 30 mallas para separar los grumos. El material fue puesto de nuevo en el frasco y se mezcló en el mezclador TurbulaTM otros 10 minutos más. El material mezclado en el frasco se añadió a un granulador en húmedo, de alta cizalla, Pro-Cept Mi-Mi-Pro (Pro-Cept n.v., B-9060 Zelzate, Bélgica) usando un tazón de 1,7 litros. Los materiales fueron mezclados en seco durante dos minutos a una velocidad de la cuchilla de 1000 revoluciones por minuto (rpm) y una velocidad del impulsor de 400 rpm y luego la velocidad del impulsor se aumentó a 600 rpm manteniendo la velocidad de la cuchilla. En este punto, se añadieron 90 ml de agua a una velocidad de 30 ml/min en tres adiciones separadas (60 ml, 15 ml, 15 ml) sobre un total de mezclado en húmedo durante 5,5 min. Se descargó el material y se tamizó en húmedo, a mano, a través de un tamiz de malla nº 10. El material tamizado se secó colocándolo en una bandeja revestida de polietileno en una estufa GruenbergTM con circulación forzada de aire (Gruenberg Oven Co., Williamsport, PA) a 50°C durante 16 horas. El material seco se molvió después usando un molino Fitzpatrick L1A (The Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) con un tamiz raspador Conidur de 1,01 mm, a 500 rpm. A 175,0 g de la mezcla se añadieron 5,469 g de Ac-Di-SolTM y se mezcló en frasco (frasco de color ámbar de 950 cc) usando un mezclador TurbulaTM durante 5 minutos. Se añadió luego estearato magnésico (Mallinckrodt Inc. St. Luis, MO), 1,822 g, y se mezcló en el TurbulaTM 3 minutos más para completar la formulación. Se prepararon comprimidos (~ 250) usando una máquina de comprimir F (Manesty F-Press, Liverpool, Reino Unido) con un punzón cóncavo, redondo, estándar (SRC) de 10,3 mm cm con un peso fijado de 450 mg (+/- 3%) y una dureza fijada de 12 kP (intervalo 10-14 kP). Se colocó un total de 12 comprimidos en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 30 cc herméticamente cerrados, usando cierres por inducción térmica (HIS), y se cerraron herméticamente usando un hermetizador de inducción térmica (Enercon Industries Corp., Menomonee, WI). Se mantuvieron muestras durante 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa (RH). Se analizaron muestras para determinar el nivel de lactona de atorvastatina añadiendo un comprimido a 50 ml de solución amortiguadora de citrato amónico 0,05M (pH 7,4): acetonitrilo 1:1 (v:v) y agitando fuertemente durante 20 min. El material se filtró entonces usando una membrana de politetrafluoroetileno de Gelman Acrodisc (0,45 µm de tamaño de poro), y se analizó usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (columna Ultremex C18, de Phenomenex, de 25,0 cm x 4,6 mm, HPLC HP 1100 series, Agilent Corp., Wilmington, DE, volumen de inyección 20 µl, flujo de 1,5 ml/min, fase móvil de citrato amónico 0,05M (pH 4,0):acetonitrilo:tetrahidrofurano 53:27:20 (v:v:v), detección a 244 nm). Se encontró que el nivel de lactona era 25,4% (basado en la relación del pico de la lactona a las áreas totales de picos, de todos los picos)).

Ejemplo 4

35 *Preparación de comprimidos de atorvastatina amorfa por compresión directa*

Los materiales que siguen se añadieron a un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc: 2,59 g de atorvastatina (preparada según se ha descrito en el Ejemplo 1), 78,00 g de celulosa microcristalina (Avicel PH102TM; FMC Corp., Philadelphia, PA), 101,41 g de lactosa hidratada (REG 310; Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 4,00 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel EXFTM; Aqualon, Wilmington, DE), y 12,00 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-SolTM; FMC Corp., Philadelphia, PA). La combinación de los ingredientes anteriores se mezcló usando un mezclador-agitador TurbulaTM (Glen Mills, Clifton, NJ) durante 10 minutos. La mezcla se hizo pasar después a través de un tamiz de acero inoxidable (malla nº 30) para separar los grumos, después de lo cual se efectuó un mezclado adicional durante 10 minutos. Finalmente se añadieron al frasco de vidrio de color ámbar 2,00 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Co., St. Louis, MO) y el contenido se mezcló usando el TurbulaTM durante 3 minutos. Se fabricaron comprimidos usando una máquina de comprimir F de Manesty de un solo punzón (Manesty, Liverpool, Reino Unido). Se usó un punzón cóncavo redondo estándar (SRC) de 10,3 mm y la matriz correspondiente, obteniendo comprimidos de 450 mg cada uno. La dureza media de los comprimidos era 11 kP con un intervalo de 9-14 kP (la dureza de los comprimidos se determinó usando un Comprobador de Dureza de Comprimidos, de Schleuniger, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza). El peso medio por comprimidos fue 451,2 mg con una RSD de 1,3%. Los comprimidos fueron envasados y se estudió su estabilidad (4 semanas; 40°C/75% de HR) según se ha descrito en el Ejemplo 3. El nivel de lactona que se encontró en estas condiciones fue 0,12% (basado en la relación del pico de la lactona con respecto a las áreas totales de picos, de todos los picos).

55 La comparación entre los Ejemplos 3 y 4 muestra la ventaja inesperada de que el proceso de compresión directa produce una forma farmacéutica unitaria de atorvastatina con mayor pureza que la observada con la granulación en húmedo.

Ejemplo 5

60 *Preparación de mezclas de atorvastatina secada por pulverización y diluyentes, y análisis de segregación*

En cada una de las mezclas que siguen se usó atorvastatina amorfa secada por pulverización (preparada según se ha descrito en el Ejemplo 1). Los números de segregación para estas mezclas binarias de atorvastatina fueron determinados usando un comprobador de segregación por fluidización (modelo 6274.01-1; Jenike and Johanson, Westford, MA). La cámara de fluidización se llenó con aproximadamente 75 cc de la mezcla a ensayar. Los parámetros de ensayo fijados fueron los siguientes: presión del aire, 173 kPa; tiempo de retención, 120 segundos; tiempo de transición (ramp), 30 segundos. Las condiciones establecidas de las corrientes de aire para fluidizar cada mezcla son inherentes

ES 2 305 775 T3

a cada formulación y están indicados más adelante. Las tres secciones de la columna fluidizadas (parte superior, parte media y parte inferior) fueron, cada una, separadas mediante un Rotary Micro Riffler Modelo RR-5 (Quantachrome Instruments, Boynton Beach, FL), obteniendo muestras representativas para los ensayos analíticos. Los resultados en todos los casos están indicados en la Tabla 1. En la Tabla 1 se indican las potencias observadas como tantos por ciento de las potencias pretendidas (% de Intento).

(a) Un mezclador en V de 4,5 litros, aproximadamente, (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 1959,0 de fosfato de calcio dibásico, anhidro, sin grumos (tamizado a través de un tamiz de 20 mallas) (A-tabTM, Rhodia Corp., Etoile Part-Dieu, Francia). Sobre la parte superior de éste se colocaron 21,1 g de atorvastatina (del Ejemplo 1), que fue esparcida sobre el lecho de diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 minutos. Se añadieron al mezclador 20,0 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO) y se mezcló durante 5 minutos. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 10 y 15, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias para las secciones superior, media e inferior pesando 2,2 g de mezcla y añadiendo 250 ml de solución amortiguadora de citrato amónico 0,05M (pH 7,4):acetonitrilo, 1:1 (v:v) y agitando fuertemente durante 20 minutos. El material se filtró luego usando una membrana de politetrafluoroetileno de Gelman Acrodisc de 0,45 µm de tamaño de poro, y se analizó mediante HPLC (Phenomenex, columna Ultremex C18, 25,0 cm x 4,6 mm, HPLC HP 1100 series, volumen de inyección: 20 µl, flujo de 1,5 ml/min; fase móvil: citrato amónico 0,05M (pH 4,0):acetonitrilo:tetrahidrofurano 53:27:20 (v:v:v); detección a 244 nm.

(b) Un mezclador en V de 4,5 litros, aproximadamente (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 1959,0 g de lactosa anhidra desprovista de grumos (tamizada a través de un tamiz de 20 mallas) (calidad para compresión directa, Quest International (Sheffield Products), Hoffman Estates, IL). Sobre la parte superior de ésta se colocaron 21,1 g de atorvastatina (procedente de Ejemplo 1), que se esparció sobre el lecho de diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 min. Al mezclador se añadieron 19,9 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp. Hazelwood, MO) y el conjunto se mezcló durante 5 minutos. El análisis de segregación se llevó a cabo con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 10 y 15, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior, del mismo modo que en el Ejemplo 5a, con una muestra de 2,0 g.

(c) Un mezclador en V de 4,5 litros, aproximadamente (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 1077,4 de lactosa monohidratada (REG 310TM, Foremost Farms, Baraboo, WI). Sobre la parte superior de ésta se colocaron 11,6 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1), que se esparció sobre el lecho de diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 minutos. Al mezclador se añadieron 11,0 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO) y el conjunto se mezcló durante 5 minutos. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 15 y 30, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior, del mismo modo que se ha descrito en el Ejemplo 5a, usando 1,4 g como muestra de la parte superior y 2,0 g de las partes media e inferior (extraídas con 100 ml de disolvente de extracción).

(d) Un mezclador en V de 4,5 litros aproximadamente (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 1077,1 g de lactosa monohidratada secada por pulverización (Fast Flo 316TM, Foremost Farms, Baraboo, WI). Sobre la parte superior de ésta se colocaron 11,6 g de atorvastatina (del Ejemplo 1), que se esparcieron sobre el diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 minutos. Al mezclador se añadieron 11,0 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO), y el conjunto se mezcló durante 5 minutos. Se llevó a cabo un análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 20 y 30, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias según se ha descrito en el Ejemplo 5a, con un tamaño de muestra de 2,0 g y un volumen de extracción de 100 ml.

(e) Un mezclador de 4,5 litros, aproximadamente, (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 881,5 g de celulosa microcristalina (Avicel PH200TM, FMC Biopolymers, Philadelphia, PA). Sobre la parte superior de ésta se colocaron 9,6 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1), que se esparció sobre el lecho de diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 minutos. Al mezclador se añadieron 9,0 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO), y el conjunto se mezcló durante 5 minutos. Se llevó a cabo un análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 4 y 10, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5a, con un tamaño de muestra de 1,3 g y un volumen de extracción de 100 ml.

(f) Un mezclador en V de 4,5 litros, aproximadamente, (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 1959,0 g de sacarosa desprovista de grumos (tamizada a través de un tamiz de 30 mallas), para compresión directa (DIPACTM, Domino Foods, Inc., Domino Specialty Ingredients, Baltimore, MD). Sobre la parte superior de este material se colocaron 21,1 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1), que se esparció sobre el lecho de diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 minutos. Al mezclador se añadieron 20,0 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO), y el conjunto se mezcló durante 5 minutos. Se llevó a cabo un análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 18 y 25, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5a, con un tamaño de muestra de 2,3 g.

ES 2 305 775 T3

- (g) Un mezclador en V de 2,2 litros, aproximadamente (Patterson-Kelly Corp., East Stroudsburg, PA) se cargó con 1467,0 de cloruro sódico desprovisto de grumos (tamizado a través de un tamiz de 14 mallas) (calidad granular, Mallinckrodt Baker, Inc., Phillipsburg, NJ). Sobre la parte superior de este material se colocaron 15,8 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1), que se esparció sobre el lecho del diluyente usando una espátula. La combinación se mezcló durante 15 minutos. Al mezclador se añadieron 14,9 g de estearato magnésico (Mallinckrodt Corp., Hazelwood, MO) y el conjunto se mezcló durante 5 minutos. Se llevó a cabo un análisis de segregación con condiciones establecidas de las corrientes de aire de 50 y 80, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior, según se describe en el Ejemplo 5a, con un tamaño de muestra de 4,5 g y un volumen de extracción de 500 ml.
- (h) En un frasco de vidrio de color ámbar de 950 cc, se añadieron por orden: 97,97 g de lactosa monohidratada, secada por pulverización (Foremost Farms USA, Rothschild, WI), 2,12 g de atorvastatina amorfa secada por pulverización (procedente del Ejemplo 1) y 97,94 g de lactosa monohidratada secada por pulverización. Los ingredientes se mezclaron durante 10 minutos usando un mezclador-agitador Turbula™ (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basilea, Suiza). La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar a través de un tamiz de acero inoxidable, estándar, de EE.UU., de 30 mallas. Luego se mezcló el conjunto durante 10 minutos usando el Turbula™. Últimamente, se añadieron 1,99 g de estearato magnésico, de procedencia vegetal (Mallinckrodt, St. Louis, MO) y el conjunto se mezcló 3 minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo un análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 4 y 11, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior combinando 2,3 g de mezcla con 250 ml de agua desionizada:acetonitrilo, 1:1, (v:v) y agitando fuertemente durante 30 minutos. El material se filtró luego usando una membrana de polietetrafluoroelíeno de Gelman Acrodisc, de 0,45 µm de tamaño de poro, y se analizó usando un espectrofotómetro UV-Vis. (Modelo 8453, Agilent Corp., Wilmington, DE, longitud del paso de la luz de la cubeta 0,1 cm, análisis a 244 nm).
- (i) En un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc, se añadieron, por orden: 97,94 g de fosfato cálcico dibásico dihidratado (Emcompress™, JRS Pharma I.P. Chicago Heighta, IL.), 2,08 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1) y 97,94 g de fosfato cálcico dibásico dihidratado (Emcompress™). Los ingredientes se mezclaron 10 min usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar por un tamiz de acero inoxidable estándar de EE.UU. del nº 30. La formulación se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 2,00 g de estearato magnésico de procedencia vegetal y el contenido se mezcló 3 minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas de las corrientes de aire de 8 y 15 para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de la potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con un tamaño de muestra de 3,0 g.
- (j) En un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc, se añadieron, por orden: 97,94 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 102™, FMC BioPolymers, Newark, DE), 2,08 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1) y 97,94 g de celulosa microcristalina (Avicel PH 102™). Los ingredientes se mezclaron 10 min usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar por un tamiz de acero inoxidable estándar de EE.UU. del nº 30. La formulación se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 2,00 g de estearato magnésico de procedencia vegetal y el contenido se mezcló 3 minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 6 y 15 para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con un tamaño de muestra de 1,3 g y un volumen de extracción de 100 ml.
- (k) En un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc, se añadieron, por orden: 97,96 g de manitol granular (Mannogem 2080™, SPI Polyols, New Castle, DE), 2,12 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1) y 97,94 g de manitol granular (Mannogem 2080™). Los ingredientes se mezclaron 10 min usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar por un tamiz de acero inoxidable estándar de EE.UU. del nº 30. La formulación se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 2,00 g de estearato magnésico de procedencia vegetal y el contenido se mezcló 3 minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 14 y 30 para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con un tamaño de muestra de 2,0 g y un volumen de extracción de 200 ml.
- (l) En un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc, se añadieron, por orden: 97,94 g de manitol polvo (EMD Chemicals, Gibbstown, NJ), 2,12 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1) y 97,94 g de manitol polvo... Los ingredientes se mezclaron 10 min usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar por un tamiz de acero inoxidable estándar de EE.UU. del nº 30. La formulación se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 2,00 g de estearato magnésico de procedencia vegetal y el contenido se mezcló tres minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo un análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire, de 4 y 9 para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con un tamaño de muestra de 2,0 g y un volumen de extracción de 200 ml.
- (m) En un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc, se añadieron, por orden: 97,94 g de manitol secado por pulverización (SPI Polyols, New Castle, DE), 2,12 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1) y 97,92 g de manitol secado por pulverización. Los ingredientes se mezclaron 10 min usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar por un tamiz de acero inoxidable estándar de EE.UU. del nº 30. La formulación

ES 2 305 775 T3

se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 2,00 g de estearato magnésico de procedencia vegetal y el contenido se mezcló tres minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 6 y 12, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con un tamaño de muestra de 1,5 g y un volumen de extracción de 100 ml.

(n) En un frasco de vidrio de color ámbar, de 950 cc, se añadieron, por orden: 97,94 g de xilitol granular (Xylitol C Granular, Danisco, Thomson, IL), 2,12 g de atorvastatina (procedente del Ejemplo 1) y 97,94 g de xilitol granular. Los ingredientes se mezclaron 10 min usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar por un tamiz de acero inoxidable estándar de EE.UU. del nº 30. La formulación se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 2,00 g de estearato magnésico de procedencia vegetal y el contenido se mezcló tres minutos usando el Turbula™. Se llevó a cabo el análisis de segregación con condiciones establecidas para las corrientes de aire de 15 y 29, para la baja y la alta, respectivamente. Se determinaron los valores de las potencias de las secciones superior, media e inferior, según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con un tamaño de muestra de 3,0 g.

15

TABLA 1

Resultados del ensayo de fluidización de mezclas binarias de atorvastatina secada por pulverización y diluyentes

20

Ejemplo	Muestra de la parte superior, % del pretendido	Muestra de la parte media, % del pretendido	Muestra de la parte inferior, % del pretendido	Número de segregación
5a	151,9	87,9	44,0	1,14
5b	110,8	86,7	76,2	0,38
5c	108,8	97,8	96,8	0,12
5d	98,1	97,7	95,1	0,03
5e	104,8	87,6	80,9	0,26
5f	122,2	64,4	43,1	1,03
5g	108,1	89,9	80,4	0,30
5h	100,9	98,0	81,6	0,21
5i	137,4	48,7	55,8	1,01
5j	93,9	90,3	88,7	0,06
5k	105,7	65,4	44,5	0,85
5l	96,0	98,3	89,8	0,07
5m	85,9	83,9	83,8	0,02
5n	93,0	49,0	39,5	0,88

55

Ejemplo 6

60 *Preparación de mezclas de atorvastatina precipitada y diluyentes, y análisis de segregación*

Formulaciones que contenían atorvastatina amorfa precipitada (preparada según se ha descrito en el Ejemplo 2) fueron combinadas con un diluyente y estearato de magnesio (Mallinckrodt Co., St Louis, MO) según el procedimiento general que sigue:

65

En un frasco de vidrio de color ámbar de 950 cc se añadieron, por orden, 97,9 g del diluyente indicado más adelante, 2,15 g de atorvastatina amorfa precipitada, (procedente del Ejemplo 2) y 97,9 g del diluyente. Los ingredientes se

ES 2 305 775 T3

mezclaron 10 minutos usando un mezclador-agitador Turbula™. La mezcla se privó de grumos haciéndola pasar a través de un tamiz de acero inoxidable, estándar, de Estados Unidos, del nº 30. La formulación se mezcló después 10 minutos usando el Turbula™. Finalmente, se añadieron 1,99 g de estearato magnésico, de procedencia vegetal (Mallinckrodt, St Louis, MO) y el contenido se mezcló 3 minutos usando el Turbula™. Una vez terminado el proceso

5 de mezclado, la mezcla se analizó para determinar la segregación según se ha descrito en el Ejemplo 5h, con las condiciones establecidas de las corrientes baja y alta para la fluidización, y los pesos de muestra y los volúmenes de extracción indicados más adelante (cuando eran diferentes de los del Ejemplo 5h). Los resultados están indicados en la Tabla 2.

10 (a) El diluyente era fosfato cálcico dibásico, anhidro, sin moler (A-Tab™, Rhodia, Chicago Heights, IL). Las condiciones establecidas para las corrientes de fluidización fueron 5 y 11, para la baja y la alta, respectivamente.

(b) El diluyente era lactosa monohidratada secada por pulverización (Foremost Farm USA, Rothschild, WI). Las 15 condiciones establecidas para las corrientes de fluidización fueron 4 y 11, para la baja y la alta, respectivamente.

(c) El diluyente era sacarosa compresible (D.C. and T.S. White Di-Pac, Tate and Lyle, Brooklyn, NY). Las condiciones establecidas para las corrientes de fluidización fueron 8 y 18, para la baja y la alta, respectivamente.

(d) El diluyente era celulosa microcristalina (Avicel PH-200, FMC BioPolymer, Co. Cork, Irlanda). Las 20 condiciones establecidas para las corrientes de fluidización fueron 4 y 9, para la baja y la alta, respectivamente. El tamaño de la muestra analítica fue 1,3 g con un volumen de extracción de 100 ml.

(e) El diluyente era lactosa monohidratada, modificada, (Fast Flo 316, Foremost Farms USA, Rothschild, WI). Las 25 condiciones establecidas para las corrientes de fluidización fueron 6 y 11, para la baja y la alta, respectivamente. El tamaño de la muestra analítica fue 2,0 g, con un volumen de extracción de 200 ml.

(f) El diluyente era manitol granular (Mannogem 2080, SPI Polyols, New Castle, DE). Las condiciones establecidas para las corrientes de fluidización, fueron 20 y 35, para la baja y la alta, respectivamente. El tamaño de la muestra analítica fue 2,0 g, con un volumen de extracción de 200 ml.

30

TABLA 2

Resultados del ensayo de fluidización de mezclas binarias de atorvastatina precipitada y diluyentes

Ejemplo	Muestra de la parte superior, % del pretendido	Muestra de la parte media, % del pretendido	Muestra de la parte inferior, % del pretendido	Número de segregación
6a	99,0	96,8	89,5	0,10
6b	102,8	102,3	84,0	0,20
6c	86,6	78,8	70,3	0,21
6d	109,6	89,7	79,3	0,33
6e	100,1	97,3	104,4	-0,04
6f	109,6	62,2	57,9	0,68

55

Los Ejemplos 5 y 6 muestran que una gama de diluyentes proporciona una gama de números de segregación, que difieren con la forma del fármaco, de un modo impredecible.

60 Ejemplo 7

Preparación y ensayo de uniformidad de comprimidos de atorvastatina/diluyente

Se prepararon comprimidos partiendo de cada una de las formulaciones 5a-5g usando una máquina de comprimir rotatoria T100 "Kilian" (Kilian and Co., Bristol, PA) con la ligera modificación de 5e en lo referente al tamaño del lote (11,6 g de atorvastatina, 1075,0 g de celulosa microcristalina y 11,0 g de estearato magnésico). Se prepararon comprimidos usando matrices planas con punzones cóncavos redondeados, estándar, (SRC) de 6,35 mm, usando un conjunto parcial de cuatro. Se prepararon comprimidos de aproximadamente 100 mg cada uno. La máquina de comprimir se

ES 2 305 775 T3

hizo funcionar a 37 rpm (velocidad de la zapata 30 rpm). Esto corresponde a una velocidad de aproximadamente 20.000 comprimidos por hora para el conjunto total correspondiente de nueve útiles. Los comprimidos fueron sometidos a toma de muestras (por lo menos tres muestras desde cada punto) desde el comienzo, mitad y final del proceso de compresión (se comprimió en cada caso 1 kg de muestra, aproximadamente). Se llevó a cabo el análisis de los comprimidos según los procedimientos operatorios que figuran a continuación: Para la muestra (a), se añadió a cada comprimido una cantidad de 7,5 ml de acetato amónico 0,05M, se agitó fuertemente durante 8 minutos seguido de la adición de 12,5 ml de acetonitrilo y se agitó fuertemente durante 12 minutos; para (b) se añadió un comprimido a 20 ml de solución amortiguadora de acetato amónico 0,05M (pH 7,4):acetonitrilo, 1:1 (v:v) y se agitó fuertemente durante 25 minutos, y (f) se añadió un comprimido a 20 ml de solución amortiguadora de acetato amónico 0,05M (pH 7,4):acetonitrilo, 1:1 (v:v) y se agitó fuertemente durante 20 minutos; para (c), (d) y (e), se mezcló un comprimido con 10 ml de solución amortiguadora de citrato amónico 0,05M (pH 7,4):acetonitrilo, 1:1 (v:v) y se agitó fuertemente durante 20 minutos. En todos los casos, las soluciones fueron filtradas usando un filtro de membrana de politetrafluoroetileno Gelman Acrodisc de 0,45 μm de tamaño de poro, y se analizaron utilizando HPLC (Phenomenex, columna Ultremex C18 de 25,0 cm x 4,6 mm, HPLC HP serie 1100, volumen de inyección 20 μl , flujo 1,5 ml/minuto; fase móvil citrato amónico 0,05M (pH 4,0):acetonitrilo:tetrahidrofurano, 53:27:20 (v:v:v); detección a 244 nm). Los resultados están indicados en la Tabla 3.

TABLA 3

20 *Consistencia de la potencia para producir comprimidos con atorvastatina en ausencia de etapa de granulación*

Ejemplo	Origen de la mezcla (Ejemplo)	Comienzo de la operación, % del pretendido	Mitad de la operación, % del pretendido	Final de la operación, % del pretendido	RSD, % global
7a	5a	109,5±8,4	94,9±2,4	96,4±3,5	8,6
7b	5b	92,7±2,2	101,0±1,2	93,9±0,8	4,3
7c	5c	93,1±0,3	94,6±2	95,8±1,5	1,8
7d	5d	89,2±1,6	92,0±2,2	94,1±0,7	2,8
7e	5e(distinto tamaño de lote)	83,6±1,3	92,5±0,5	97,1±1,2	5,7
7f	5f	108,1±4,6	89,7±5,4	81,2±0,6	13,3

45 La combinación de los resultados del Ejemplo 5 (número de segregación) y del Ejemplo 7 (variabilidad de la potencia de los comprimidos), muestra una fuerte correlación, como puede apreciarse en la Figura 1. Esta correlación, con atorvastatina, permite la determinación de números de segregación apropiados como medios de selección de diluyentes apropiados para producir formas farmacéuticas de atorvastatina sin etapa de granulación.

50

55

60

65

ES 2 305 775 T3

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende:

- 5 (a) 1-40% peso:peso de atorvastatina amorf a o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;
- (b) 5-10% de agente de desintegración;
- 10 (c) 0-10% de aglutinante;
- (d) 0,2-2% de lubricante; y
- 15 (e) el resto, diluyente;

preparándose dicho comprimido por compresión sin etapa de granulación;

20 con la condición de que el comprimido no contenga una concentración de 1,2% a menos de 5%, aproximadamente, de un aditivo de una sal de metal alcalino.

25 2. El comprimido según la reivindicación 1, en el que dicho agente de desintegración está seleccionado entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (de bajo grado de sustitución), celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dioxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, silicato alumínico magnésico, metilcelulosa, polacrilina potásica, povidona, alginato sódico, almidón-glicolato sódico y almidones.

30 3. El comprimido según la reivindicación 1, en el que dicho aglutinante está seleccionado entre el grupo que consiste en goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxipropilmetylcelulosa, silicato alumínico magnésico, maltodextrina, metilcelulosa, polióxido de etíleno, polimetacrilatos, povidona, alginato sódico, almidones y zeína.

35 4. El comprimido según la reivindicación 1, en el que dicho lubricante está seleccionado entre el grupo que consiste en estearato cálcico, palmitoestearato de glicerilo, óxido de magnesio, poloxamer, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearilfumarato sódico, ácido esteárico, talco, estearato de cinc y estearato de magnesio.

5. El comprimido según la reivindicación 1, en el que el diluyente comprende una cantidad de los excipientes mayor o igual al 50% en peso.

40 6. El comprimido según la reivindicación 1 ó la reivindicación 5, en el que dicho diluyente está seleccionado entre el grupo que consiste en fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa, acetato de celulosa, dextrosa, dextrina, dextrosa, fructosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, lactitol, lactosa, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina silicificada, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa y talco.

45 7. El comprimido según la reivindicación 6, en el que dicho diluyente está seleccionado entre el grupo que consiste en lactosa monohidratada de tamaño grande de partícula, lactosa anhidra de tamaño grande de partícula, celulosa microcristalina de tamaño grande de partícula y cloruro sódico.

50 8. El comprimido según la reivindicación 1, que comprende 0 - 5% peso:peso de una sal de un metal alcalinotérreo.

55 9. El uso del comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para preparar un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia, y/o la hiperlipidemia, la osteoporosis, la hiperplasia prostática benigna o la enfermedad de Alzheimer.

60

65

FIG. 1

