



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 731**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06762303 .3**

96 Fecha de presentación : **30.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1901736**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende simvastatina y ezetimiba.**

30 Prioridad: **06.07.2005 EP 05014680**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.06.2010

73 Titular/es: **KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI**

72 Inventor/es: **Kroselj, Vesna;
Lakse, Renata;
Toporisc, Rebeka y
Kastelic, Joze**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

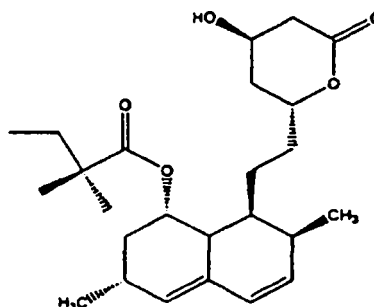
DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende simvastatina y ezetimiba.

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y en particular a nuevas formas de dosificación de medicamentos que contienen como principios activos simvastatina y ezetimiba, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas están caracterizadas porque no son utilizadas en las mismas antioxidantes y/o es sustancialmente reducido el contacto de las composiciones con el oxígeno, tal como mediante el revestimiento de la composición o proporcionando el medicamento en un ambiente que presenta un contenido esencialmente reducido de oxígeno o humedad, respectivamente.

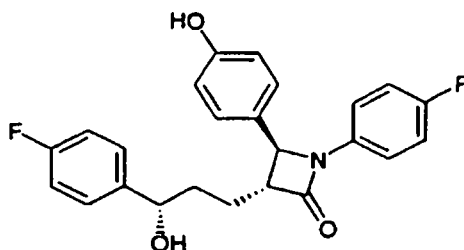
Los niveles de colesterol plasmático o sanguíneo elevados o hipercolesterolemia representan un patrón de enfermedad común de manera preliminar en los países acomodados del hemisferio occidental. El colesterol puede provocar un "endurecimiento de las arterias" de manera que las arterias resultan estrechadas y el flujo sanguíneo al corazón es aminorado o incluso bloqueado con la consecuencia de que el suministro de oxígeno a los órganos resulta restringido. La hipercolesterolemia ha sido implicada en la aterosclerosis, ataque cardíaco, e ictus y es una de las diversas afecciones que pueden conducir a la enfermedad arterial coronaria, que es la causa principal de muerte en los Estados Unidos, que asciende a aproximadamente 600.000 muertes anuales. El grupo de riesgo comprende obesos, fumadores, los que presentan una dieta insuficiente (por ejemplo, una rica en grasas saturadas), los que realizan ejercicio inadecuado y que padecen estrés. Para dichos individuos de riesgo, así como los que se ha demostrado y descubierto que presentan niveles de colesterol en plasma excesivamente elevados, se ha propuesto una variedad de tratamientos, por ejemplo, cambios en la dieta y hábitos, ejercicio aumentado, etc. Sin embargo dichos tratamientos no resultan siempre fáciles de acatar y existen asimismo tratamientos medicinales que han resultado eficaces en la reducción de los niveles de colesterol plasmático.

Los compuestos comúnmente utilizados para el tratamiento o la prevención de los niveles de colesterol elevados en los individuos son las estatinas, tal como la fluvastatina, la simvastatina y la lovastatina. De entre el grupo de las estatinas, particularmente la simvastatina presentó unos buenos resultados en el tratamiento de las afecciones caracterizadas por unos niveles de colesterol elevados. Dicho compuesto presenta la fórmula de estructura siguiente (I):



mientras los procedimientos para su preparación son dados a conocer en por ejemplo los documentos EP 0 033 538, EP 0 351 918, y EP 0 299 656. La simvastatina ejerce efecto reductor del colesterol inhibiendo la conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) en mevalonato, una etapa temprana en la ruta biosintética del colesterol. Además, la simvastatina reduce la cantidad de las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) y triglicéridos (TG) y aumenta el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), y puede así contrarrestar enfermedades como la aterosclerosis. La simvastatina está comercializada a nivel mundial y vendida bajo el nombre comercial ZOCOR®. Los comprimidos de ZOCOR® contienen simvastatina, lactosa anhidra, celulosa microcristalina (portadores), almidón de maíz pregelatinizado (desintegrante), estearato magnésico (lubricante), hidroxianisol butilado (BHA), monohidrato de ácido cítrico y ácido ascórbico (antioxidantes).

Se ha propuesto asimismo la utilización de otros compuestos que presentan un modo de acción diferente con respecto a una reducción de los niveles de colesterol sanguíneo. La ezetimiba, que se ha dado a conocer en el documento EP 0 720 599 e identificado mediante la fórmula de estructura (II):



es un compuesto de dicho tipo. El mecanismo de inhibición de absorción y resorción del colesterol de la ezetimiba implica las excreciones aumentadas de colesterol y sus metabolitos generados intestinalmente con las heces. Este efecto comporta unos niveles de colesterol corporal reducidos, una síntesis del colesterol aumentada, y una síntesis de los triglicéridos disminuida. La síntesis de colesterol aumentada proporciona inicialmente el mantenimiento de los niveles de colesterol en la circulación, los niveles que disminuye finalmente a medida que continúa la inhibición de la absorción y la resorción del colesterol. El efecto global de la acción del fármaco es la disminución de los niveles de colesterol en la circulación y los tejidos corporales. En los EEUU es comercializado bajo el nombre comercial ZETIA®. Las formas polimórficas de esta ezetimiba son por ejemplo descritas en el documento WO 2005/009955.

Con el fin de proporcionar una medicación mejorada, la técnica consideró productos de combinación, tales como por ejemplo una combinación de la ezetimiba y la simvastatina, que es comercializada por ejemplo en los EEUU bajo el nombre comercial VYTORIN®. Los comprimidos de VYTORIN® disponibles comercialmente contienen ezetimiba, simvastatina, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina (portadores), hidroxipropil metilcelulosa (aglutinante), croscarmelosa sódica (desintegrante), estearato magnésico (lubricante), hidroxianisol butilado (BHA), monohidrato de ácido cítrico y galato de propilo (antioxidantes). De momento, las combinaciones que comprenden 10 mg de ezetimiba y 10, 20, 40 y 80 mg de simvastatina, respectivamente, están comercializadas. Dicho medicamento de combinación se ha demostrado que resulta eficaz en el tratamiento y/o la prevención de la aterosclerosis y las afecciones relacionadas.

Se ha dado a conocer una composición farmacéutica que comprende ezetimiba y simvastatina por ejemplo en el documento WO 2004/010993. La composición comprende además agentes estabilizantes/agentes antioxidativos tal como hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-terc-butil-4-metil-fenol (BHT), galato de propilo, ácido ascórbico, ácido cítrico, edentato disódico y metabisulfito de calcio.

Las sustancias activas son normalmente susceptibles a las influencias medioambientales, tales como temperatura de almacenamiento, humedad, luz, (por ejemplo luz ultravioleta) y gases, presentes en el medioambiente, tales como el oxígeno y el dióxido de carbono. Un factor importante es asimismo el pH, es decir, la presencia de sustancias, que presentan influencias en la acidez y la alcalinidad del medioambiente (por ejemplo, ácidos, álcalis, sales, óxidos metálicos), y la reactividad del medio ambiente o la sustancia activa (radicales libres, metales pesados), etc.. Asimismo los excipientes contenidos en las composiciones farmacéuticas pueden ser una fuente de impurezas y/u oxidantes o metales (por ejemplo impurezas presentes) y pueden estar implicados en la incidencia de una especie oxidativa móvil, tales como radicales peróxido, radicales hidroxilo y superóxido (oxígeno singlete). Esto depende de la potencia del enlace de hidrógeno de los excipientes y si son buenos sitios donadores de electrones (por ejemplo aminas). Las impurezas de peróxido están habitualmente presentes en los excipientes poliméricos y son una fuente principal de oxidación en las formulaciones farmacéuticas (Waterman, K.C., *et al*, Stabilization of Pharmaceuticals to Oxidative Degradation, Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 2002, 1-32).

Con el fin de prevenir la degradación y/u otras reacciones químicas indeseadas, tales como las reacciones de oxidación, la incorporación de los estabilizantes/antioxidantes resulta normalmente ineluctable. Específicamente, para las preparaciones que contienen ezetimiba y/o simvastatina son comúnmente utilizados los antioxidantes para estabilizar dichas composiciones. Debido a sus buenas propiedades antioxidativas, el BHA y el BHT son los antioxidantes preferidos utilizados a este respecto. No obstante, la utilización de ambos compuestos implica deficiencias críticas. El BHA es absorbido a través de la piel, almacenado en tejidos corporales y se ha demostrado su perjuicio en altas concentraciones. El BHT se describe como pernicioso cuando es ingerido, inhalado o absorbido a través de la piel. Dicho compuesto provoca irritación dérmica y ocular y resulta irritante para las membranas mucosas y el tracto respiratorio superior. Los efectos descritos pueden variar de la irritación leve a la destrucción grave del tejido. Aunque los niveles presentes de consumo del BHA no parecen perjudiciales, está garantizada la investigación adicional para determinar los niveles de exposición seguros (*Food-Chem. Toxicol.*, **24** (10-11), 1986, p. 1.163-1.166).

Además de las deficiencias anteriores dichos compuestos protectores pueden asimismo dar como resultado la formación de productos de degradación, que pueden a su vez reaccionar con la sustancia activa que fue añadida para la conservación en primer lugar. Los productos de degradación mencionados anteriormente actúan como los sitios reactivos, que provocan las reacciones de degradación de la sustancia activa en una forma de dosificación farmacéutica.

Resulta así muy deseable proporcionar las composiciones farmacéuticas químicamente estables para el tratamiento de la aterosclerosis y las afecciones relacionadas o para la reducción de los niveles de colesterol en plasma, que no presentan las deficiencias anteriores de las formulaciones de la técnica anterior.

El problema anterior ha sido solucionado proporcionando una formulación farmacéutica que comprende simvastatina y ezetimiba en la que en una primera forma de realización no están incluidos antioxidantes, mientras que según una segunda forma de realización es sustancialmente reducido el contacto de las composiciones con oxígeno, tal como mediante un revestimiento de la composición o proporcionando el medicamento en un ambiente que presenta un contenido de humedad u oxígeno esencialmente reducido, respectivamente.

Se ha descubierto que dichas composiciones presentan una estabilidad de almacenamiento, que es incluso sorprendentemente mejorada en comparación con las composiciones farmacéuticas que contienen los antioxidantes utilizados hasta el momento BHA y BHT. La presente composición farmacéutica proporciona un producto acabado de calidad elevada con la estabilidad de conservación deseable.

5 Sin pretender vincularse a ninguna teoría, se asume en la actualidad que la estabilidad aumentada de la presente composición farmacéutica es únicamente resultado de la omisión del(de los) compuesto(s) con un efecto antioxidativo/estabilizante, que ejerce su actividad conservante mediante la depuración del oxígeno de infiltración mientras se descomponen simultáneamente productos de degradación desconocidos. Que a su vez pueden reaccionar con grupos reactivos químicos de los principios activos simvastatina y ezetimiba que conducen de nuevo a su inactivación parcial o a la formación de los productos perjudiciales para la salud. Parece que los productos de degradación de dichos antioxidantes presentan efectos catalíticos sobre la degradación/descomposición adicional de los dos compuestos activos, dado que incluso los restos de dichos productos de degradación conducen a una reacción de degradación/descomposición progresiva.

10 Se cree además que particularmente el BHA y el BHT, aunque asimismo otros antioxidantes como el ácido ascórbico o el ácido cítrico, pueden provocar la degradación acelerada de los compuestos activos en un ambiente húmedo o una forma solvatada por hidrólisis básica/ácida de las fracciones lactona y éster respectivamente de la simvastatina y la función lactamo de la ezetimiba o una eliminación inducida básica/ácida del grupo hidroxilo contenido.

15 Según una primera forma de realización, la presente invención se refiere a unas composiciones farmacéuticas que comprenden simvastatina y ezetimiba, que no contienen antioxidantes.

20 Según una segunda forma de realización la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en las que su contacto con el oxígeno es sustancialmente reducido, revistiendo la composición o proporcionando el medicamento en un ambiente que presenta un contenido en humedad u oxígeno, respectivamente, esencialmente reducido.

25 En una forma de realización preferida las presentes composiciones farmacéuticas no contienen antioxidantes, mientras que simultáneamente el contacto entre la composición farmacéutica, es decir, los compuestos activos, y el oxígeno es reducido de manera que se garantiza una degradación únicamente mínima o ninguna en absoluto de los dos compuestos activos.

30 Los dos compuestos activos de la presente composición farmacéutica pueden, si se desea, estar presentes en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, que puede ser preparada por ejemplo como sales alcalinotérreas o de metal alcalino, tales como sales cálcicas, potásicas o sódicas. Las sales y ésteres orgánicos resultan asimismo apropiadas para su utilización en la presente invención.

35 Según una forma de realización preferida, el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno ambiental puede ser reducida mediante el embalaje de la composición farmacéutica a presión reducida, el embalaje en una atmósfera de gas inerte, utilizando un revestimiento que proporciona protección y estabilidad de la composición farmacéutica de las influencias ambientales o utilizando un embalaje en el que el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno es reducido mediante los absorbedores de oxígeno. La producción y el embalaje de la composición farmacéutica a una presión parcial reducida presentan por un lado el efecto de que la cantidad de oxígeno y especies de oxígeno reactivo es reducida. Por otra parte, pueden apreciarse un contenido de humedad/agua reducido y pocas cantidades de otros solventes, lo que comporta una estabilización adicional de los compuestos activos, dado que las reacciones de descomposición/degradación mediadas por hidrólisis de simvastatina y ezetimiba no se producen.

40 Puede obtenerse una atmósfera con un contenido en oxígeno reducido o una presión parcial de oxígeno reducida mediante la utilización de una atmósfera de presión reducida, es decir, creando un vacío parcial mediante una bomba apropiada o mediante la licuefacción o congelación parcial de la atmósfera, mediante la utilización de una atmósfera de gas inerte. Los absorbentes pueden ser seleccionados de entre el grupo constituido por los absorbedores comercializados, tales como absorbedores de oxígeno activados por la humedad, absorbedores activados por radiación ultravioleta, absorbedores activados por radiación, absorbedores activados por radiación de microondas, absorbedores activados mediante una combinación de procedimientos de activación o absorbedores sin necesidad de activación. Los ejemplos de absorbedores comercializados son Ageless™ (Mitsubishi Gas Chemical), ATCO (Standa Industry), FreshPax™ (Multisorb Technologies), O-Buster™ (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co), Biotika Oxygen Absorber (Biotika) y similares. La invención proporciona asimismo un embalaje estabilizado de la combinación de simvastatina/ezetimiba que es proporcionada con espacio para atrapar y disponer y disponer de oxígeno libre. Además, si los compuestos activos de la presente composición son expuestos a una presión parcial de oxígeno reducida, la formulación está preferentemente comprendida en un material no permeable de intercambio sustancialmente de gas y una atmósfera con presión parcial de oxígeno reducida está contenida en el embalaje. El embalaje no permeable de intercambio sustancialmente de gas está preferentemente seleccionado de entre el grupo constituido por un blíster de Al/Al, un blíster laminado de homopolímero Al-policloro-3-fluoroetileno/PVC o una botella.

60 En otra forma de realización preferida, el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno que contiene el ambiente es reducido mediante la utilización de revestimientos. Pueden utilizarse los revestimientos de película, que previenen el ingreso de los gases ambientales en los núcleos, por ejemplo revestimientos a base de carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) o polivinil alcohol (PVA), o cualquier otro revestimiento conocido en el estado de la técnica.

65 Las formulaciones de la presente invención pueden ser preparadas mediante procedimientos tecnológicos bien conocidos tales como la compresión directa o la granulación húmeda (con agua o solventes orgánicos), granulación en seco o liofilización. Preferentemente, es utilizado un procedimiento de granulación húmeda, en el que el contacto entre la formulación farmacéutica y el oxígeno es opcionalmente reducido.

En un procedimiento de granulación húmeda de este tipo, los compuestos activos en forma de polvo son presentados en un granulador apropiado y posteriormente pulverizados o humedecidos con el material fundido. Las fuerzas de cizallamiento aplicadas conducen a una mezcla intensa del polvo y, con la adición de las soluciones aglutinantes, a la formación rápida de granulados de densidad elevada. Se requiere la granulación para mejorar el flujo de las mezclas de polvo y las propiedades mecánicas de los comprimidos. Los gránulos son habitualmente obtenidos mediante la adición de líquidos (soluciones disolventes o aglutinantes). Las cantidades grandes de líquido de granulación producen un intervalo de tamaño de partícula más estrecho y gránulos más gruesos y duros, es decir, la proporción de partículas de granulado fino decrece. La cantidad óptima de líquido requerida para conseguir un tamaño de partícula dado debería resultar conocida con el fin de mantener las variaciones de lote-a-lote en un mínimo. La granulación húmeda mejora el flujo, la compresibilidad, la biodisponibilidad, la homogeneidad, las propiedades electrostáticas, y la estabilidad de las formas de dosificación sólidas.

Según otra forma de realización, la presente composición es una forma de dosificación sólida. Las formas de dosificación sólida ejemplificativas de la invención comprenden comprimidos, cápsulas, sobres, pastillas, polvos, píldoras o gránulos. La forma de dosificación sólida puede ser, por ejemplo, una forma de dosificación de liberación inmediata, una forma de dosificación de disolución rápida, una forma de dosificación de liberación controlada, una forma de dosificación liofilizada, una forma de dosificación de liberación retardada, una forma de dosificación de liberación prolongada, una forma de dosificación de liberación pulsátil, una forma de liberación controlada y liberación inmediata mixta, o una combinación de las mismas. Resulta preferida una formulación de comprimido de dosis sólida. La forma de dosificación sólida es preferentemente una forma de dosificación de liberación inmediata que ofrece ventajas con respecto a la biodisponibilidad de los compuestos activos.

Si selecciona una forma de dosificación de liberación inmediata, resultará evidente para el experto en la materia que la cantidad de agente(s) de control de liberación que se deberá utilizar en la formación de la parte exterior será determinada sobre la base de diversos parámetros tales como las propiedades de suministro deseadas, que comprende la cantidad de principio o sustancia activa que se va a suministrar, la velocidad de liberación de sustancia activa o principio activo deseada, y el tamaño de las partículas de micromatriz.

La forma de dosificación de liberación inmediata puede asimismo comprender un material que mejora el tratamiento de los agentes de control de la liberación. Se ha referencia generalmente a dichos materiales como plastificantes. Los plastificantes preferidos comprenden monoglicéridos acetilados, glicolato de butil ftalil butilo, tártaro de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicolato de etil ftalil etilo, glicerina, glicol de etileno, glicol de propileno, citrato de trietilo, triacetina, tripropinoína, diacetina, ftalato de dibutilo, acetil monoglicérido, glicoles de polietileno, aceite de ricino, citrato de trietilo, alcoholes polihídricos, ésteres de acetato, triacetato de glicerol, citrato de acetil trietilo, ftalato de dibenzilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butil octilo, ftalato de diisononilo, ftalato de butil octilo, azelato de dioctilo, talato epoxidado, trimelitato de triisooctilo, ftalato de dietilhexilo, ftalato de di-n-octilo, ftalato de dioctilo, ftalato de di-i-decilo, ftalato de di-n-undecilo, ftalato de di-n-tridecilo, trimelitato de tri-2-etilhexilo, adipato de di-2-etilhexilo, sebacato de di-2-etilhexilo, azelato de di-2-etilhexilo, sebacato de dibutilo, monocaprilato de glicerilo, distearato de glicerilo y monocaprato de glicerilo.

La forma de dosificación puede ser preparada según el procedimiento siguiente: las partículas del núcleo pueden ser producidas según las técnicas habituales en las que la sustancia o principio activo y uno o más agentes de control de la liberación son mezclados y granulados mediante la adición de disolvente en un mezclador de alto o bajo cizallamiento o mediante un granulador de lecho fluidizado. Se seca el granulado, por ejemplo en un secador de lecho fluidizado. Se proporciona el tamaño al granulado seco. El tamaño de las partículas de micromatriz puede ser realizado utilizando un granulador oscilante, un molino de desmenuzamiento o cualquier otro procedimiento convencional. El tamiz utilizado para la conformación del tamaño puede presentar aberturas desde 0,25 mm a 5 mm. Alternativamente las partículas del núcleo pueden ser realizadas mediante extrusión, esferización, granulación por fusión o mediante compactación por rodillo. Las partículas del núcleo pueden ser revestidas mediante una solución de uno o más agentes de control de la liberación mediante cualquier procedimiento conocido, que comprende la aplicación por pulverización. La pulverización puede ser realizada utilizando un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado (preferentemente el revestimiento Wurster), o en un sistema de revestimiento de bandeja. Alternativamente puede ser realizado el revestimiento de las partículas del núcleo con uno o más agentes de control de la velocidad mediante un procedimiento de fusión en caliente utilizando un granulador o dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado (preferentemente el revestimiento Wurster), o en un sistema de revestimiento de bandeja. Se realiza la compresión de los microcomprimidos en las máquinas de compresión habituales (por ejemplo, máquinas de Manesty, Cadmach o Filian). Los microcomprimidos pueden ser elaborados en diversos tamaños y formas tal como redondos, ovales, oblongos, conformados como cápsulas, triangulares, cuadrados, etc. La forma preferida del microcomprimido es la redonda, biconvexa y el diámetro preferido del microcomprimido es 1,5 mm a 9,5 mm.

Los microcomprimidos pueden estar revestidos por una solución de uno o más agentes de control de la liberación mediante cualquier procedimiento conocido, que comprende la aplicación por pulverización. La pulverización puede ser realizada utilizando un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado (preferentemente el revestimiento Wurster), o en un sistema de revestimiento de bandeja.

Alternativamente el revestimiento de los microcomprimidos con uno o más agentes de control de velocidad puede ser realizado mediante un procedimiento de fusión en caliente utilizando un dispositivo de revestimiento de lecho fluidizado (preferentemente el revestimiento Wurster), o en un sistema de revestimiento de bandeja. Los microcom-

ES 2 341 731 T3

primidos pueden rellenarse en la envuelta utilizando una máquina de relleno de cápsula automática o semiautomática, accionada manualmente.

La presente composición puede estar asimismo presente en una forma de dosificación particular para mejorar la biodisponibilidad de la simvastatina y la ezetimiba. Particularmente la ezetimiba presenta una solubilidad en agua baja. El término biodisponibilidad describe la velocidad y el alcance a los que el principio activo o la fracción activa son absorbidos de un producto farmacológico y resulta disponible en el sitio de acción. La biodisponibilidad de los fármacos ingeridos oralmente es determinada por factores, que comprenden la naturaleza de las moléculas, su estabilidad, y la formulación administrada - y el paciente - tal como una zona superficial intestinal reducida como resultado de una enfermedad cólica o una resección intestinal y si el fármaco se ha tomado o no con alimento. Los factores que influyen en la biodisponibilidad pueden comprender, de manera no limitativa, una absorción insuficiente del tracto gastrointestinal, el efecto de primer paso hepático y la degradación del fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica.

La ezetimiba puede estar presente en formas polimórficas y seudopolimórficas diferentes tales como la forma de ezetimiba conocida en la técnica o por ejemplo descrita en el documento WO 2005/009955 como formas H1, H2, la forma amórfica o sus mezclas. Pueden utilizarse fracciones de tamaño de partículas diferentes. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, el tamaño de partícula es preferentemente d_{90} inferior a 100 μm , más preferentemente inferior a 50 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm .

Según otra forma de realización, la presente composición farmacéutica puede contener además de la simvastatina y la ezetimiba uno o más diluyentes, agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y otros excipientes, en función de la forma de dosificación deseada.

Los diluyentes apropiados comprenden los rellenos farmacéuticamente aceptables tales como la lactosa, la celulosa microcristalina, el fosfato dibásico de calcio, los sacáridos y/o sus mezclas. Los ejemplos de diluyentes comprenden la celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 101® y Avicel® PH 102; la lactosa tal como la lactosa monohidrato, la lactosa anhidra y Pharmatose® DCL 21; el fosfato dibásico de calcio tal como Emcompress®; manitol, almidón, sorbitol, sacarosa y glucosa. Las formas que resultan más preferidas son la celulosa microcristalina y la lactosa.

Los agentes aglutinantes son preferentemente seleccionados de entre polivinilpirrolidona, grados de almidón (pregelatinizado o puro), derivados de la celulosa tales como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la hidroxipropilcelulosa (HPC) y la carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales y la gelatina, resultando el más preferido la HPMC.

Los desintegrantes apropiados comprenden la croscarmelosa sódica, la crospovidona, el glicolato de almidón sódico, el almidón de trigo, el almidón de patata, el almidón de maíz y los silicatos cálcicos, almidones modificados, la hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares. La croscarmelosa sódica resulta el más preferido.

Los lubricantes son preferentemente seleccionados de entre el grupo constituido por estearato de magnesio, lauril sulfato de magnesio y estearil fumarato sódico, ésteres de sacarosa o ácidos grasos, glicol de polietileno, ácido esteárico y similares.

Los edulcorantes son preferentemente seleccionados de entre el grupo constituido por aspartamo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, stevia, taumatina, y similares.

Los deslizantes son preferentemente seleccionados de entre el grupo constituido por dióxido de silicio, talco y silicato de aluminio.

Como aromatizantes, agentes colorantes, o agentes opacificantes y pigmentos puede utilizarse cualquier compuesto apropiado conocido por el experto en la materia.

Según otra forma de realización preferida, la simvastatina y la ezetimiba son utilizadas para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y/o el tratamiento de la aterosclerosis y las afecciones relacionadas o a la reducción de los niveles de colesterol plasmático. La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por un endurecimiento y un estrechamiento progresivos de las arterias a lo largo del tiempo. La incidencia de la aterosclerosis es conocido de manera preliminar que tiene lugar a un determinado nivel con el envejecimiento, pero han sido identificados otros factores de riesgo que aceleran este proceso, tales como el colesterol plasmático elevado, la presión sanguínea elevada, el tabaco, la diabetes y la disposición genética a la enfermedad aterosclerótica.

A continuación se ilustra la presente invención mediante los ejemplos siguientes no limitativos de la misma.

Ejemplos

Procedimientos

Se determinaron las impurezas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando una columna de Inertsil ODS-3 (250 mm x 4,0 mm i.d., partículas de 5 μm). Se puede asimismo aplicar cualquier otra columna equivalente con la fase inversa C18 como fase estacionaria. Si resulta necesario, pueden ser levemente corregidos el

ES 2 341 731 T3

caudal y/o la elución de gradiente. Es aplicado la elución de gradiente que utiliza la fase móvil A (0,01 M acetato amónico) y la fase móvil B (acetonitrilo). Antes de su utilización ambas son desgasificadas y filtradas en un filtro de 0,45 μm .

Elución de gradiente:

T (min)	% A	% B
0	60	40
30	40	60
50	40	60

Caudal: aproximadamente 1,0 ml/min

Detección: UV, 230 nm

Volumen de inyección: 10 μl

Temperatura de la columna: 25°C

Ejemplo de referencia

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	20,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	126,45
Celulosa microcristalina	30,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa sódica	6,00
Ácido cítrico	0,50
Galato de propilo	0,01
BHA	0,04
Estearato de magnesio	3,00
Agua purificada	Aproximadamente 45*
Etanol	Aproximadamente 15*

* evaporan durante el proceso

El BHA y el galato de propilo se disolvieron en etanol, el ácido cítrico se disolvió en agua purificada y ambas soluciones se mezclaron para obtener una solución de granulación. La simvastatina, la ezetimiba, la lactosa, el HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica se mezclaron y granularon con la solución descrita anteriormente. El resto de ingredientes se añadieron y la mezcla de compresión obtenida se comprimió. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, se utiliza preferentemente la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm). La pérdida en el secado del granulado fuente libre fue de 0,78%, pH de la suspensión de la formulación en el agua (20% m/v; Ph. Eur. 2.2.3) fue de 6.1.

Los comprimidos se acondicionaron en blísteres Alu-Alu en una atmósfera normal (aire) y en una atmósfera de presión parcial de oxígeno reducida (aproximadamente 4% de oxígeno v/v) y almacenado a 50°C durante 3 meses y a 40°C/75% de humedad relativa durante 3 meses, respectivamente.

ES 2 341 731 T3

Ejemplo 1

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	20,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	127,00
Celulosa microcristalina	30,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa sódica	6,00
Estearato de magnesio	3,00

Se mezclaron y se granularon con la mezcla de etanol/agua 1:3 la simvastatina, la ezetimiba, la lactosa, la HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica. El resto de ingredientes se añadieron y se comprimió la mezcla de compresión obtenida. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, es preferentemente utilizada la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm). La pérdida en el secado del granulado fluente libre fue de 0,80%. El pH de la suspensión de la formulación en agua (20% m/V; Ph. Eur. 2.2.3) fue de 7,5.

Los comprimidos se acondicionaron en blísteres Alu-Alu en una atmósfera normal (aire) y en una atmósfera de presión parcial de oxígeno reducida (aproximadamente 4% v/v de oxígeno) y almacenada a 50°C durante 3 meses y a 40°C/75% de humedad relativa durante 3 meses, respectivamente. Los productos de degradación se determinaron mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Los resultados de la prueba de estabilidad fueron los siguientes (tabla 1 y tabla 2):

TABLA 1

Impurezas tras 3 meses a 50°C (en %)	Ejemplo de referencia	Ejemplo 1
Aire	0,62%	0,29%
Atmósfera de presión parcial de oxígeno reducida (aprox. 4% de oxígeno v/v)	0,46%	0,18%

TABLA 2

Impurezas tras 3 meses a 40°C/75% de humedad relativa (en %)	Ejemplo de referencia	Ejemplo 1
Aire	0,42%	0,10%
Atmósfera de presión parcial de oxígeno reducida (aprox. 4% de oxígeno v/v)	0,42%	0,09%

A partir de los resultados en la tabla 1 puede apreciarse claramente que, inesperadamente, en atmósfera normal, los estabilizadores adicionales proporcionaron cantidades más elevadas de productos de degradación, mientras que la atmósfera inerte proporcionó una mejora adicional de la calidad y el tiempo de conservación del producto. A continuación, este efecto es incluso más pronunciado en la tabla 2. Además, las estatinas, que están en forma de un éster cíclico (lactona), son sensibles a un medio casi neutro o alcalino, en el que son transformadas en una forma ácida. Inesperadamente, la composición de la formulación de un valor de pH superior y sin la presencia de agentes estabilizantes proporcionó asimismo un producto de calidad elevada.

ES 2 341 731 T3

Ejemplo 2

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	20,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	124,00
Celulosa microcristalina	30,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa sódica	6,00
Ácido esteárico	6,00

Se mezclaron y granularon simvastatina, ezetimiba, lactosa, HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica con la mezcla de etanol/agua 1:3. Se añadió el resto de los ingredientes y la mezcla de compresión obtenida se comprimió. Debido a la solubilidad baja de la ezetimiba, es preferentemente utilizada la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

Ejemplo 3

CDO (comprimidos dispersables oralmente)

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	20,00
Ezetimiba	10,00
Manitol	126,00
Celulosa microcristalina	18,00
HPC poco sustituido	13,50
Aspartamo	1,50
Crospovidona	18,00
Silicato de calcio	30,00
Estearato de magnesio	3,00
Agua purificada	Aproximadamente 75*

* se evapora durante el proceso

Se granularon con agua purificada en un mezclador de alto cizallamiento simvastatina, ezetimiba, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, aspartamo y crospovidona. Se añadió el resto de los ingredientes y la mezcla de compresión obtenida se comprimió para obtener unos comprimidos de desintegración rápida. La dureza de los comprimidos fue de 40-50 N y el tiempo de desintegración <30 s.

Ejemplo 4

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	40,00
Lactosa	276,00
Celulosa microcristalina	60,00
HPMC	8,00
Croscarmelosa sódica	12,00
Estearato de magnesio	4,00
Agua purificada	Aproximadamente 80*
Revestimiento	Cantidad
Blanco opadri 03H28758	10,00 mg

* se evapora durante el proceso

ES 2 341 731 T3

Se mezclaron en una mezcladora en un mezclador de alto cizallamiento y se granularon con una solución de HPMC en agua purificada simvastatina, lactosa, parte de la celulosa microcristalina y parte de la croscarmelosa sódica. Los gránulos se secaron y cribaron y se añadieron el resto de los excipientes. La mezcla obtenida se conformó mediante presión en comprimidos y se revistió en una bandeja de revestimiento.

Ejemplo 5

Componente	Cantidad/mg
Ezetimiba	10,00
Lactosa	55,00
Celulosa microcristalina	20,00
Croscarmelosa sódica	4,00
Laurilsulfato sódico	2,00
Povidona K25	4,00
Estearato de magnesio	4,00
Agua purificada	Aproximadamente 10*

* se evapora durante el proceso

Se mezclaron en un mezclador de alto cizallamiento y se granularon con la solución de laurilsulfato sódico en agua purificada ezetimiba, lactosa, povidona, parte de la celulosa microcristalina y parte de la croscarmelosa sódica. Los gránulos se secaron y se cribaron y se añadió el resto de los excipientes. La mezcla obtenida se conformó mediante presión en comprimidos. El tamaño de partícula medio de la ezetimiba fue de 6 μm y d_{90} 11 μm .

Ejemplo 6

CDO

Componente	Cantidad/mg
Ezetimiba	10,00
Manitol	50,00
Celulosa microcristalina	9,00
HPC poco sustituido	7,00
Aspartamo	0,80
Crospovidona	9,00
Silicato cálcico	15,00
Estearato de magnesio	1,50
Agua purificada	Aproximadamente 35*

* se evapora durante el proceso

Se granularon con agua purificada en un mezclador de alto cizallamiento ezetimiba, manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, aspartamo y crospovidona. Se añadió el resto de los ingredientes y la mezcla de compresión obtenida se comprimió para obtener comprimidos de desintegración rápida. La dureza de los comprimidos fue de 40-50 N y el tiempo de desintegración <30 s.

ES 2 341 731 T3

Ejemplo 7

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	10,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	58,50
Celulosa microcristalina	15,00
HPMC	2,00
Croscarmelosa sódica	3,00
Estearato de magnesio	1,50

Se mezclaron y granularon con la mezcla de etanol/agua 1:3 simvastatina, ezetimiba, lactosa, HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica. Se añadió el resto de ingredientes y se comprimió la mezcla de compresión obtenida. Debido a la solubilidad baja de la ezetimiba, se utiliza preferentemente la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

Ejemplo 8

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	20,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	127,00
Celulosa microcristalina	30,00
HPMC	4,00
Croscarmelosa sódica	6,00
Estearato de magnesio	3,00

Se mezclaron y granularon con la mezcla de etanol/agua 1:3 simvastatina, ezetimiba, lactosa, HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica. Se añadió el resto de los ingredientes y se comprimió la mezcla de compresión obtenida. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, es preferentemente utilizada la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

Ejemplo 9

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	40,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	264,00
Celulosa microcristalina	60,00
HPMC	8,00
Croscarmelosa sódica	12,00
Estearato de magnesio	6,00

Se mezclaron y granularon con la mezcla de etanol/agua 1:3 simvastatina, ezetimiba, lactosa, HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica. Se añadió el resto de los ingredientes y se comprimió la mezcla de compresión obtenida. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, es preferentemente utilizada la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

ES 2 341 731 T3

Ejemplo 10

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	80,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	538,04
Celulosa microcristalina	120,00
HPMC	16,00
Croscarmelosa sódica	24,00
Estearato de magnesio	12,00

Se mezclaron y granularon con la mezcla de etanol/agua 1:3 simvastatina, ezetimiba, lactosa, HPMC, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica. Se añadió el resto de los ingredientes y se comprimió la mezcla de compresión obtenida. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, es preferentemente utilizada la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

Ejemplo 11

Componente	Cantidad/mg
Simvastatina	10,00
Ezetimiba	10,00
Lactosa	99,00
Celulosa microcristalina	40,00
Almidón pregelatinizado	20,00
Croscarmelosa sódica	20,00
Estearato de magnesio	1,00

Se mezclaron y granularon con la mezcla de etanol/agua 1:3 simvastatina, ezetimiba, lactosa, almidón pregelatinizado, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la croscarmelosa sódica. Se añadió el resto de los ingredientes y se comprimió la mezcla de compresión obtenida. Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, es preferentemente utilizada la forma micronizada de la ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

Ejemplo 12

Granulación de ezetimiba	Cantidad/mg
Componente	
Ezetimiba	10,00
Lactosa	57,50
Celulosa microcristalina	20,00
Povidona	16,00
Croscarmelosa sódica	4,00
Granulación de simvastatina	Cantidad/mg
Componente	
Simvastatina	10,00
Lactosa	23,75
Celulosa microcristalina	10,00
Povidona	2,00
Croscarmelosa sódica	4,00
Lubricante	
Estearato de magnesio	0,75

ES 2 341 731 T3

Granulación de ezetimiba: se disolvió la povidona (PVP) en una mezcla de etanol/agua 1:3. La ezetimiba, la lactosa, la mitad de la croscarmelosa sódica y la mitad de la celulosa microcristalina en las cantidades descritas anteriormente para la granulación de ezetimiba se mezclaron y la mezcla resultante se granuló con la solución de povidona descrita anteriormente y a continuación combinada con la otra mitad de la croscarmelosa sódica y la celulosa microcristalina.

5 Debido a la baja solubilidad de la ezetimiba, se utilizó preferentemente la forma micronizada de ezetimiba (por ejemplo inferior a 30 μm , todavía más preferentemente inferior a 10 μm).

Granulación de simvastatina: se disolvió la povidona (PVP) en una mezcla de etanol/agua 1:3. Se mezclaron la simvastatina, la lactosa, la mitad de la croscarmelosa sódica y la mitad de la celulosa microcristalina en las cantidades

10 descritas anteriormente para la granulación de simvastatina y la mezcla resultante se granuló con la solución de povidona descrita anteriormente y se combinó a continuación con la otra mitad de la croscarmelosa sódica y la celulosa microcristalina.

Gránulos compuestos: los gránulos de ezetimiba y simvastatina se mezclaron conjuntamente, se añadió estearato

15 de magnesio, y la mezcla se conformó mediante compresión en comprimidos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende simvastatina y ezetimiba, en la que no están incluidos antioxidantes.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende simvastatina y ezetimiba, en la que el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno es reducida de manera que se garantiza la degradación mínima de los dos compuestos activos.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contacto entre la composición y el oxígeno es reducido proporcionando durante su preparación y/o en el embalaje una atmósfera con un contenido en oxígeno reducido.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno atmosférico es reducido proporcionando durante su preparación y/o en el embalaje una atmósfera de gas inerte.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno atmosférico es reducido mediante absorbentes.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contacto entre la composición farmacéutica y el oxígeno atmosférico es reducido mediante un revestimiento de la composición.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el revestimiento está basado en carboximetilcelulosa sódica (NaCMC).

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el revestimiento está basado en alcohol polivinílico (PVA).

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, preparada mediante un procedimiento de granulación por vía húmeda.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está en una forma de dosificación sólida seleccionada de entre el grupo constituido por comprimidos, cápsulas, sobres, pastillas, polvos, píldoras y gránulos.

11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene además un excipiente seleccionado de entre el grupo constituido por diluyentes, agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, deslizantes, aromatizantes y agentes colorantes.

12. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y/o al tratamiento de la aterosclerosis y/o a la reducción de los niveles de colesterol plasmático.