

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 1999.10.12	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 1998.10.14 US 172491	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2001.08.08	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.01.02	RAJEN SHAH	IN
051/2008	ARUN P. PATEL,	US
	ROY T. SANDRY	US
	(74) Mandatário:	
	ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA DE FLUVASTATINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA DE
FLUVASTATINA"**

O presente invento é dirigido a forma de dosagem oral, sólida, de libertação sustentada de composições farmacêuticas que contêm quantidades terapêuticas de um agente farmaceuticamente activo, hidroxipropilmetilcelulose e um polímero hidrofílico não iónico seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 90 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 370 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 100 000 a 500 000.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA E MÉTODO DE LIBERTAÇÃO DO AGENTE FARMACEUTICAMENTE ACTIVO"

Campo do Invento

O presente invento relaciona-se com formas de dosagem oral de composições farmacêuticas de libertação sustentada.

Antecedentes do Invento

Formas de dosagem oral de composições farmacêuticas de libertação sustentada convencional são utilizadas por um número de razões. Tais composições proporcionam a entrega de um agente farmaceuticamente activo durante um período estendido de tempo, versus composições de libertação não sustentada, ou libertação imediata, nas quais todo o agente farmaceuticamente activo é entregue durante um período curto de tempo imediatamente após a ingestão da composição. Porque esta libertação imediata resulta num pico de concentração do agente activo no sistema do doente seguido de redução das concentrações abaixo dos níveis terapêuticos eficazes, as composições de libertação não sustentada são tipicamente administradas em várias dosagens separadas ao longo do dia. As composições

de libertação sustentada convencional propiciam portanto vantagens relativamente às composições de libertação não sustentada proporcionando a capacidade de reduzir o número de doses necessárias num dado período de tempo, e.g. dosagem única versus dosagem múltipla, melhorando a colaboração do doente, e proporcionando uma concentração de agente activo no sangue mais constante durante extensos períodos de tempo.

Embora composições de libertação sustentada possam tipicamente permitir uma administração única da dosagem necessária de agente activo durante o período de entrega desejado, por exemplo, uma dose diária única, tais composições podem contudo, apresentar libertação prematura de quantidades significativas do agente activo. Por um número de razões, tal libertação prematura, ou "explosão" do agente farmacologicamente activo pode diminuir a eficácia terapêutica global do agente activo a ser entregue. Tal problema ocorre quando o órgão ao qual o agente activo é entregue processa o agente activo a uma velocidade constante. Em consequência, a libertação prematura resulta numa quantidade de agente activo em excesso relativamente à quantidade que um órgão é capaz de processar num dado tempo, *i.e.* o órgão é "inundado" com agente activo. Muito do agente activo pode portanto passar pelo órgão sem ser processado e é essencialmente perdido no sistema do utilizador onde não proporciona nenhum efeito terapêutico.

A Patente EUA 5 376 383 ensina no Exemplo 8 uma

matriz de entrega contendo o agente terapêutico lovastatina, uma hidroxipropilcelulose (KLUCEL®LF), e uma hidroxipropilmetilcelulose (METHOCEL®E5 e METHOCEL®K15M). KLUCEL®LF de acordo com a informação do fabricante, tem um intervalo de peso molecular de cerca de 95 000. A um peso molecular tão baixo, o KLUCEL®LF é conhecido como não tendo nenhum efeito no perfil de libertação da matriz de entrega. A patente 383 mantém silêncio no que se refere ao perfil de libertação logo após administração.

É desejável desenvolver uma composição que proporcione todas as vantagens de composições de libertação sustentada convencional, mas que minimize a libertação prematura de quantidades significativas do agente activo.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1 é um gráfico representando a dissolução de uma composição em água versus tempo, em que a quantidade de hidroxipropilmetilcelulose variou.

Figura 2 é um gráfico representando a dissolução da composição em tampão acetato, pH 4,0 versus tempo.

Figura 3 é um gráfico representando a dissolução da composição em tampão fosfato, pH 6,8, versus tempo.

Figura 4 é um gráfico representando a dissolução da composição em água versus tempo.

Figura 5 é um gráfico representando a dissolução da composição contendo hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose, em que o meio de dissolução é tampão fosfato, pH 6,8, versus tempo.

Figura 6 é um gráfico representando a dissolução da composição contendo hidroxipropilmetilcelulose mas não hidroxipropilcelulose, em que o meio de dissolução é tampão fosfato, pH 6,8, versus tempo.

Sumário do Invento

O presente invento é dirigido a uma composição farmacêutica contendo um agente farmacêuticamente activo, hidroxipropilmetilcelulose, e um polímero hidrofílico, não iónico, seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 90 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 370 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 100 000 a 500 000.

O presente invento também é dirigido a um método de libertação de um agente farmacêuticamente activo num mamífero, em que o método inclui a administração oral do agente farmacêuticamente activo ao mamífero como parte de uma composição farmacêutica incluindo o agente farmacêutico activo, hidroxipropilmetilcelulose e um polímero

hidrofílico, não iónico, seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 90 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 370 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 100 000 a 500 000.

Descrição Detalhada do Invento

Foi surpreendentemente descoberto que as composições que contêm, além de hidroxipropilmetilcelulose (a seguir "HPMC"), e pelo menos um polímero hidrofílico não iónico, previnem a libertação prematura do agente farmacêuticamente activo da composição. Como usado aqui "libertação prematura" significa que uma quantidade substancial do agente farmacêuticamente activo é libertada num curto período de tempo após ingestão da composição, por exemplo numa explosão tal que a quantidade de agente activo convertido numa forma biodisponível está em excesso relativamente à quantidade de agente activo que pode ser processada eficazmente no local alvo activo. A libertação prematura do agente activo pode portanto "bypass" o local activo alvo sem ser processado. O resultado é que a eficácia terapêutica da composição farmacêutica pode ser reduzida.

Os polímeros hidrofílicos, não iónicos usados na composição farmacêutica são seleccionados a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose (a seguir "HEC") tendo um peso molecular médio variando de 90 000 a 1 300

000, de preferência cerca de 1 000 000 até cerca de 1 300 000, hidroxipropilcelulose (a seguir "HPC") tendo um peso molecular médio variando de 370 000 a 1 500 000, de preferência de cerca de 850 000 a cerca de 1 500 000, com maior preferência 1 000 000 a 1 200 000 e poli(óxido de etileno) (a seguir "PEO") tendo um peso molecular médio variando de 100 000 a 500 000, de preferência 150 000 a 300 000, com maior preferência 200 000.

Exemplos de polímeros HEC estão comercialmente disponíveis a partir de Hércules Incorporated, Aqualon Division, sob o nome comercial de NATROSOL®250H ou NATROSOL®250L. Exemplos de polímeros HPC estão também comercialmente disponíveis a partir de Hércules Incorporated, Aqualon Division, sob o nome comercial de KLUCEL ® ou KLUCEL ®HXF, e exemplos de polímeros PEO estão disponíveis a partir de Union Carbide Corporation sob o nome comercial de POLYOX ®. Métodos para fazer os polímeros hidrofílicos não iônicos adequados para usar nas composições descritas aqui são conhecidos dos especialistas na técnica.

Os polímeros hidrofílicos não iônicos podem estar presentes na composição farmacêutica numa quantidade variando desde cerca de 1 até cerca de 20 por cento em peso, de preferência cerca de 3 a cerca de 12 por cento em peso, com mais preferência cerca de 4 a cerca de 7 por cento em peso. O polímero hidrofílico não iônico está presente numa quantidade suficiente para prevenir a libertação prematura do agente farmacêuticamente activo.

Como mencionado, as composições farmacêuticas descritas aqui também contêm HPMC numa quantidade eficaz para proporcionar a libertação sustentada do agente farmacêuticamente activo por ingestão. Como usado aqui "libertação sustentada" significa que o agente farmacêuticamente activo é libertado da forma de dosagem durante um extenso período de tempo, por exemplo superior a seis horas. De preferência, as composições farmacêuticas libertam menos do que cerca de 80 por cento do agente activo nas primeiras oito horas após ingestão da composição, com o saldo do agente farmacêuticamente activo a ser libertado a seguir. Em composições preferidas, menos do que 15 por cento em peso do agente farmacêuticamente activo é libertado na primeira meia hora após ingestão, cerca de 10 a 50 por cento em peso do agente farmacêuticamente activo é libertado dentro de cerca de 2 horas após ingestão, e desde cerca de 40 a cerca de 60 por cento em peso do agente farmacêuticamente activo é libertado dentro de 6 horas após ingestão.

As composições farmacêuticas compreendem desde cerca de 15 a cerca de 50 por cento em peso de HPMC, de preferência desde cerca de 20 a cerca de 40 por cento em peso de HPMC, baseado no peso total da composição. O HPMC e o polímero hidrofílico não iónico estão de preferência presentes numa proporção em peso de HPMC para polímero hidrofílico não iónico variando desde cerca de 10:1 até cerca de 3:1, com mais preferência desde cerca de 7:1 até cerca de 5:1, e mesmo com mais preferência cerca de 6:1.

Um polímero HPMC útil na composição farmacêutica descrita aqui está disponível comercialmente a partir de DOW Chemical sob o nome comercial de METHOCEL ®. De preferência, o HPMC terá um grau de substituição de hidroxipropilos (HP) até cerca de 12, *i.e.*, o HPMC compreenderá até cerca de 12 por cento de funcionalidades HP. De preferência, o HPMC compreenderá desde cerca 7 até cerca de 12 por cento de funcionalidades HP, e com mais preferência desde cerca de 7 até cerca de 9 por cento HP. O HPMC terá preferencialmente viscosidade normal (2,0% HPMC em água) de cerca de 100 até cerca de 100 000 cps e um peso molecular médio de cerca de 20 000 até cerca de 170 000. um HPMC particularmente preferido é METHOCEL ®K100LV, o qual tem um peso molecular médio de cerca de 20 000 até cerca de 30 000. Métodos para fazer tais polímeros HPMC são bem conhecidos pelos especialistas na técnica.

Por ingestão, o polímero hidrofílico não iónico e o HPMC formam uma matriz gel na qual está contido o agente activo. O agente farmacêuticamente activo é então libertado a partir da matriz gel ao longo do tempo, proporcionando assim a libertação sustentada do agente activo, de modo a que uma quantidade substancial do agente activo libertado possa ser processada eficazmente no local alvo activo. De preferência, a matriz gel tem força suficiente para prevenir uma degradação substancial prematura da matriz. A matriz gel deve também ser formada num período de tempo que seja eficaz para prevenir a libertação prematura do agente

activo antes da formação da matriz gel. Por exemplo, a matriz gel forma-se preferencialmente dentro de cerca de 5 minutos após ingestão da composição para prevenir uma explosão de agente activo antes da formação do gel. Acredita-se que o polímero hidrofílico não iónico opera de modo a diminuir a velocidade de formação do gel a um nível aceitável.

Agentes farmacologicamente activos típicos que podem ser administrados via o invento eminente incluem, mas não estão limitados a: (a) agentes do sistema nervoso central (SNC), tais como antipsicóticos, anticonvulsivantes, incluindo carbamazepina e oxcarbazepina, antidepressores, antiepilépticos, ansiolíticos, e hipnóticos; (b) agentes cardiovasculares, tais como antiarrítmicos, hipolipédéricos, anti-anginal, anticoagulantes, antihipertensores, anti-plaquetas, diuréticos, e electrólitos (Ca, K, Mg); e (c) anti-inflamatórios, antiasmáticos, antiartríticos, hipoglicémicos orais, e inibidores da aromatase; para indicar alguns.

Os agentes farmacologicamente activos que podem ser entregues incluem compostos orgânicos e inorgânicos sem limitação, incluindo fármacos que actuam nos nervos periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, sistema nervoso, músculos esqueléticos, cardiovasculares, músculos lisos, sistema de circulação sanguínea, locais sinápticos, locais de junção neuro-elector, sistemas endócrino e hormonal, sistema imunológico, sistema repro-

dutor, sistema esquelético, sistemas alimentar e excretor, sistemas inibidores hormonal e de histamina, aqueles materiais que actuam no sistema nervoso central, tais como antidepressores, incluindo amiflamina, amitriptilina, alaproclato, protriptilina, doxepina, imiprimina, trazodina, paprotilina, zimelidina, fluvoxamina; agentes antipsicóticos-neurolépticos tais como clorpromazina, haloperidol, tioridazina, trifluoperazina, MK-0212, remoxipride, anti-convulsivantes, tais como carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital; agentes hipnóticos-sedativos, tais como triazolam, clordiazepóxido, temazepam, clorazepato, alprazolam, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, hidroxizina, prazepam, meprobamato, butalbital, orfenadrina, clorzoxazona, ciclobenzaprina; agentes antiparkinson, tais como benztropina, carbidopa, levodopa, L 647-339; analgésicos, tais como acetaminofeno, oxicodona, hidrocodona, codeína, e propoxifeno. Agentes respiratórios, incluindo simpatomiméticos, broncodilatadores, anti-histamínicos; e antiasmáticos, tais como dietilpropion, efedrina, epinefrina, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, ciroheptadina, azatadina, difenidramina, prometazina, clorfeniramina, bromfeniramina, aminofilina, teofilina, albuterol, tranilast, enprefilina, e budesonide, também podem ser usados. Agentes cardiovasculares e anti-hipertensores, incluindo vasodilatadores coronários, glicosídeos cardíacos, beta-bloqueadores, bloqueadores lentos dos canais de cálcio, antiarrítmicos, vasodilatadores periféricos tais como dinitrato de isosorbide, nitroglicerina, dipiridamolo, digoxina, nadolol propanolol, metaprolol, atenolol, timo-

lol, disopiramida, procaínamida, nifedipina, quinidina, lidocaína, diltiazam, verapamil, prazopina, clinidina, hidralazina, metildopa, captopril, metiresina, enalapril, lisinopril, felodipina, tocainida, também podem ser usados diuréticos, tais como amilorida, spiranolactona, hidrociorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, clortalidona, metolazona, furosemida, triamtereno, metilclotiazida, ácido etacrínico, indacrinona; agentes antiartereoscleróticos, tais como estrogêneos conjugados, estradiol, etinilo estradiol, dietilstilbestrol; progestinas, tais como progesterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, noretindrona; glucocorticóides e mineralocorticóides, tais como hidrocortisona, betametasona, dexametasona, metilpredisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, e MK-0621, podem também ser usados. Agentes anti-inflamatórios não esteroidais, agentes antiartríticos e antigotosos, tais como alopurinol, aspirina, fenprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, sulindac, tolmetina, diflunisol, piroxicam, meclofenamato, penicilamina, probenecid, e colchicina; agentes gastrointestinais incluindo anticolinérgicos, antiespasmódicos, antidiarreicos; e antiulcerosos histamina-H₂-antagonista, tais como betanecol, clidínio, diciclomina, meclizina, proclorperazina, trimetobenzamida, loperamida, cimetadina, ranitidina, difenoxilato, famotidina, e omeprazole; hipoglicêmicos orais, tais como clorpropamida tolazamida e tolbutamida; anticoagulantes, tais como warfarina, fenindiona, e anisindiona; agentes anti-infecciosos, incluindo antibióticos, antimicrobianos, antivirais, antiparasíticos; e agentes antifúngicos, tais

como cefoxitina, tlabendazole, cefalexina, tetraciclina, ampicilina, amoxicilina, sulfametoxacolo, cefaclor, eritromicina, penicilina, nitrofurantoína, minociclina, doxiciclina, cefadroxil miconazole, fenazopiridina, norfloxacin, clorsulon, fludalanina, pentizidona, cilastina, fosfonomi- cina, ivermectina, imipenem, arprinocid, e foscamet; suple- mentos nutricionais, incluindo vitaminas tais como isotre- tionin (Vit. A), Vit. D, tocoferóis (Vit. E), e fitonadiona (Vit. K); aminoácidos, tais como L-triptofano e L-lisina; e lípidos, tais como óleo de milho e triglicéridos de cadeia média, também podem ser usados. Outra classe de agentes farmacêuticos que podem ser usados incluem aqueles agentes que ajudam na redução de colesterol em humanos.

Os agentes farmacêuticamente activos listados previamente podem estar presentes na composição farma- cêutica numa quantidade variando desde cerca de 0,1 até cerca de 80% em peso, de preferência cerca de 10 até cerca de 50 por cento em peso, com maior preferência desde 20 até cerca de 40 por cento em peso.

Uma classe de agentes farmacêuticamente activos conhecidos como inibidores da HMG-CoA redutase são conhe- cidos por serem usados em certas composições farmacêuticas para intensificar a diminuição do nível de colesterol no plasma em humanos. Os métodos para fazer os inibidores da HMG-CoA redutase são bem conhecidos pelos especialistas na técnica e tais agentes incluem aqueles comercialmente disponíveis como fluvastatina (disponível a partir de

Novartis Pharmaceuticals, Inc. sob o nome comercial de LESCOL®), simvastatina (disponível a partir de Merck & Co., Inc. sob o nome comercial de ZOCOR®), atorvastatina (disponível a partir de Warner-Lambert sob o nome comercial de LIPITOR®), pravastatina (disponível a partir de Bristol-Myer Squibb sob o nome comercial de PRAVACHOL®), cerivastatina (disponível a partir de BASF sob o nome comercial LIPOBAY®), lovastatina (disponível a partir de Merck & Co., Inc, sob o nome comercial de MEVACOR®) e mevastatina. Os inibidores da HMG-CoA redutase podem ser usados nas suas formas ácida livres, nas suas formas éster, ou como sais farmaceuticamente aceitáveis, Tais sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, sais de sódio, cálcio e éster.

Os inibidores da HMG-CoA redutase podem ser usados como misturas racémicas, ou como o estereoisómero mais activo consoante apropriado. Por exemplo, uma mistura racémica de 3-R-5-S-fluvastatina de sódio e 3-S-5-R-fluvastatina de sódio pode ser usado, embora se tenha verificado que o estereoisómero 3-R-5-S-fluvastatina de sódio é a forma mais activa.

O inibidor da HMG-CoA redutase pode estar presente numa quantidade eficaz para inibir a biosíntese de colesterol em humanos. Num modelo de realização, as composições farmacêuticas compreendem desde cerca de 5 até cerca de 50 por cento em peso do inibidor da HMG-CoA redutase, baseado no peso total da composição. Com maior

preferência, as composições compreendem desde cerca de 20 até cerca de 40 por cento em peso do inibidor da HMG-CoA redutase, baseado no peso total da composição.

Outros ingredientes que podem ser incorporados nas composições para facilitar o processamento e/ou proporcionar propriedades intensificadas da composição incluem agentes ligantes de comprimidos bem conhecidos (e.g. gelatina, açúcares, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona), desintegrantes (e.g., croscarmellose, crospovidona, glicolato de amido e sódio), lubrificantes (e.g., estearato de magnésio, óleo vegetal hidrogenado, cerca carnaúba); agentes de fluxo (e.g., dióxido de silício), anti-aderentes ou deslizantes (e.g., talco) bem como adoçantes, corantes (e.g., óxido de ferro, flocos de alumínio), materiais de enchimento (e.g., lactose e outros carboidratos, amido pré-gelatinizado, bicarbonato de potássio), aromatizantes, e anti-oxidantes. A selecção de um ingrediente particular ou combinações de ingredientes e as quantidades usadas serão facilmente determinadas por um especialista na técnica tendo como referência procedimentos e práticas padrão para preparar comprimidos ou cápsulas ou outras formas de dosagem.

As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser administradas a mamíferos, mais particularmente humanos, como tratamentos associados com os agentes farmacêuticamente activos incluídos aqui.

Exemplo 1

Uma porção de fluvastatina de sódio é calculada e pesada. Bicarbonato de potássio, celulose microcristalina, povidona, HPC e HPMC são pesados e colocados separadamente em contentores individuais marcados. Um excesso de 20 por cento em peso da quantidade bruta de OPADRY ®Yellow, YS-1-6347-G, é então colocada num contentor marcado. A celulose microcristalina, fluvastatina de sódio, povidona, HPC e HPMC são transferidas, por aquela ordem, para uma "Collette gral" e misturados durante 5 minutos com o raspador a baixa velocidade e o cortador desligado. A mistura resultante é passada através de uma peneira de 0-033 inch usando um moinho tipo tornado com lâminas para a frente e a uma velocidade baixa. O material peneirado é então misturado novamente numa Collette Gral com o raspador a uma velocidade baixa e o cortador desligado.

Bicarbonato de potássio é dissolvido em água purificada até se obter uma solução homogênea límpida. A solução de bicarbonato de potássio é então combinada com o material peneirado, e a mistura resultante é granulada numa Collette Gral com o raspador em alta velocidade e o cortador a baixa velocidade. Após adicionar a solução acima, a granulação deve continuar durante 30 segundos com o raspador em alta velocidade e o cortador em baixa velocidade e durante outros 30 segundos com o raspador em alta velocidade e o cortador em alta velocidade. A mistura

granulada é então seca num secador de leito fluidificado usando uma temperatura interior alvo de 50°C até se obter um LOD de 2 por cento a 3 por cento.

Os grânulos secos são então passados através de uma peneira de 1/16 inch usando um moinho tipo tornado com as lâminas para a frente e a baixa velocidade. Uma quantidade de estearato de magnésio baseada na proporção de rendimento real do passo da peneira de 1/16 inch para o rendimento teórico do mesmo passo é calculada e pesada. O estearato de magnésio pesado é então passado através de uma peneira de 60 mesh e misturado com os grânulos secos numa misturadora "free ball" e a mistura granulada resultante descarregada para um tambor marcado revestido a plástico. A mistura de granulação é então prensada em comprimidos, o pó removido dos comprimidos que são passados por um verificador metálico, e armazenados num tambor de plástico marcado.

Para revestir estes comprimidos, o OPADRY ®Yellow é misturado com a quantidade necessária de água purificada para obter uma suspensão a 10 por cento (w/w). Os comprimidos são transferidos para um recipiente de revestimento e aquecidos a uma temperatura de 40-45°C. A suspensão de OPADRY ®Yellow é então adicionada, para pulverizar os comprimidos até se atingir um ganho de peso por comprimido de 3 por cento. O pulverizador é desligado, e os comprimidos arrefecidos desligando o aquecimento do recipiente e sacudindo o recipiente durante 5 minutos.

Exemplo 2

84,24 mg de fluvastatina de sódio foram combinados com os seguintes excipientes de acordo com o método descrito no Exemplo 1 para proporcionar uma forma de dosagem única descrita na Tabela 1:

TABELA 1

Fluvastatina de sódio	84,24 mg
Bicarbonato de potássio, USP	8-42 mg
Celulose microcristalina, NF, PH101 (AVICEL ®)	111,26 mg
Povidona, USP	4,88 mg
HPC, NF (KLUCEL ®HXF)	16-25 mg
HPMC, USP (METHOCEL ®K100LV)	97-50 mg
Estearato de magnésio	2,44 mg
OPADRY ®Yellow	9,75 mg

Exemplo 3

84,25 mg de fluvastatina de sódio foram combinados com os seguintes excipientes de acordo com o método descrito no Exemplo 1 para proporcionar uma forma de dosagem única descrita na Tabela 2:

TABELA 2

Fluvastatina de sódio	84,25 mg
Bicarbonato de potássio, USP	8,42 mg
Celulose microcristalina, NF, PH101 (AVICEL ®)	1112 mg
Povidona, USP	4,88 mg
HPC, NF (KLUCEL ®HXF)	16,25 mg
HPMC, USP (METHOCEL ®K100LV)	32,50 mg
HPMC, USP (METHOCEL ®K15M)	3250 mg
HPMC, USP (METHOCEL ®K4M)	32,50 mg
Estearato de magnésio, NF	2,44 mg
OPADRY ®Yellow, YS-1-6347-G	9,75 mg

Exemplo 4

168,48 mg de fluvastatina de sódio foram combinados com os seguintes excipientes de acordo com o método descrito no Exemplo 1 para proporcionar uma forma de dosagem única descrita na Tabela 3:

TABELA 2

Fluvastatina de sódio	168-48 mg
Bicarbonato de potássio, USP	8,42 mg
Celulose microcristalina, NF, PH101 (AVICEL ®)	65 mg
Povidona, USP	20,5 mg
HPC, NF (KLUCEL ®HXF)	20,5 mg
HPMC, USP (METHOCEL ®K100LV)	110,7 mg
HPMC, USP (METHOCEL ®)	123 mg
Estearato de magnésio, NF (1%)	4,1 mg
OPADRY ®Red	123 mg

Exemplo 5

Foram preparadas formas de dosagem da composição farmacêutica descrita no Exemplo 2, enquanto se variou a percentagem em peso de HPMC desde 30 por cento em peso a 10 por cento em peso em incrementos de 5 por cento em peso. Cada forma de dosagem foi então testada para a sua dissolução em água enquanto se agitou com uma velocidade de pá de 50 rpm, a uma temperatura de 37°C. Os resultados de cada experiência foram representados como percentagem da dissolução versus tempo como se mostra na Figura 1.

Exemplo Comparativo 1

Uma forma de dosagem tendo a composição descrita abaixo na Tabela 4 foi preparada de acordo com o método descrito no Exemplo 1:

TABELA 4

Fluvastatina de sódio	42,12 mg
Bicarbonato de sódio	4,21 mg
Celulose microcristalina, NF, PH101	146-17 mg
Povidona	625 mg
HPC, NF (KLUCEL ®HXF)	50,00 mg
Estearato de magnésio, NF (1%)	1,25 mg
OPADRY ®Yellow	10,00 mg

Exemplo Comparativo 2

Uma forma de dosagem tendo a composição descrita abaixo na Tabela 5 foi preparada de acordo com o método descrito no Exemplo 1:

TABELA 5

Fluvastatina de sódio	42,12 mg
Bicarbonato de sódio	4,21 mg
Celulose microcristalina, NF, (PH101)	118,67 mg
Povidona	6,25 mg
HPMC, NF (METHOCEL ®HXF)	7750 mg
Estearato de magnésio, NF	1,25 mg
OPADRY ®Yellow	10,00 mg

Exemplo Comparativo 3

As formas de dosagem do Exemplo 2, Exemplo Comparativo 1, e Exemplo Comparativo 2 foram testadas para a sua dissolução a uma temperatura de 37°C colocando cada forma de dosagem em tampão acetato 100 mM e agitando a uma velocidade das pás de 50 rpm.

O tampão acetato continha 4,0 g de hidróxido de sódio dissolvido em cerca de 450 mililitros de água. O pH foi ajustado a 4,0 pela adição de ácido acético, e a solução foi diluída para um litro com água destilada.

Os dados da dissolução foram representados num gráfico como percentagem de dissolução versus tempo como se mostra na Figura 2. Como pode ser visto a partir do gráfico, a composição de fluvastatina do Exemplo Comparativo 1 contendo HPC mas não HPMC mostrou uma taxa indesejavelmente elevada de dissolução quando comparada com a composição do Exemplo 2.

Exemplo Comparativo 4

As formas de dosagem do Exemplo 2, Exemplo Comparativo 1, e Exemplo Comparativo 2 foram testadas para a sua dissolução a uma temperatura de 37°C colocando cada forma de dosagem em tampão fosfato 50 mM, pH 6,8 e agitando a velocidades de pás de 50 rpm e 100 rpm.

O tampão fosfato continha 3,312 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado e 3,692 gramas de fosfato de sódio dibásico anidro dissolvidos em cerca de 500 mililitros de água. A solução resultante foi diluída a um litro com água destilada.

Os dados da dissolução foram representados num gráfico como percentagem de dissolução versus tempo como se mostra na Figura 3. Como pode ser visto a partir da representação, a composição de fluvastatina do Exemplo 2 apresentou um perfil de libertação comparável a uma velocidade de agitação de 50 rpm com as composições de fluvastatina tendo apenas um dos HPMC ou HPC.

Exemplo Comparativo 5

As formas de dosagem do Exemplo 2, Exemplo Comparativo 1, e Exemplo Comparativo 2 foram testados para a sua dissolução a uma temperatura de 37°C colocando cada forma de dosagem em água destilada e agitando a uma velocidade das pás de 50 rpm.

Os resultados de cada experiência foram representados num gráfico como percentagem de dissolução versus tempo como se mostra na Figura 4. Como se pode ver a partir do gráfico, a composição de fluvastatina do Exemplo 2 mostrou um perfil de dissolução comparável às composições de fluvastatina tendo apenas um dos HPMC ou HPC.

Exemplo Comparativo 6

As formas de dosagem do Exemplo 2 e Exemplo Comparativo 2 foram repetidamente testadas para a sua dissolução a uma temperatura de 37°C colocando cada forma de dosagem em tampão fosfato 50 mM, pH 6,8 e agitando a velocidades de pás de 50 rpm.

O tampão fosfato continha 3312 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado e 3,692 gramas de fosfato de sódio dibásico anidro dissolvidos em cerca de 500 mililitros de água. A solução resultante foi diluída a um litro com água destilada.

Os dados da dissolução para o Exemplo 2 e Exemplo Comparativo 2 foram representados num gráfico como percentagem de dissolução versus tempo como se mostra nas Figuras 5 e 6, respectivamente. Uma comparação das Figuras 5 e 6 mostra que a composição do Exemplo 2, contendo HPMC e HPC, apresentou uma reprodutibilidade melhor no seu perfil de dissolução do que a composição do Exemplo Comparativo 2, que continha apenas HPMC.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica, compreendendo:

fluvastatina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, hidroxipropilmetilcelulose e um polímero hidrofílico não iônico seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 90 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 370 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 100 000 a 500 000.

2. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, em que o polímero hidrofílico não iônico é seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 1 000 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 850 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 150 000 a 300 000.

3. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que a hidroxipropilcelulose tem um peso molecular médio variando de 1 000 000 a 1 200 000.

4. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, em que polímero hidrofílico não iônico é hidroxipropil-

celulose tendo um peso molecular médio de cerca de 1 150 000.

5. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que o poli(óxido de etileno) tem um peso molecular médio de 200 000.

6. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo desde cerca de 5 até cerca de 50 por cento em peso de fluvastatina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, baseado no peso total da referida composição.

7. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo desde cerca de 20 até cerca de 40 por cento em peso de fluvastatina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, baseado no peso total da referida composição.

8. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo desde cerca de 5 até cerca de 50 por cento em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose baseado no peso total da referida composição.

9. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo desde cerca de 20 até cerca de 40 por cento em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose baseado no peso total da referida composição.

10. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo desde cerca de 3 até cerca de 12 por cento em peso do referido polímero hidrofílico não iônico, baseado no peso total da referida composição.

11. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, compreendendo desde cerca de 4 até cerca de 7 por cento em peso do referido polímero hidrofílico não iônico, baseado no peso total da referida composição.

12. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a proporção em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose para o referido polímero hidrofílico não iônico, varia desde cerca de 10:1 até cerca de 3:1.

13. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a proporção em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose para o referido polímero hidrofílico não iônico, varia desde cerca de 7:1 até cerca de 5:1.

14. Uma composição farmacêutica da reivindicação 1, em que a proporção em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose para o referido polímero hidrofílico não iônico, é de 6/1.

15. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, compreendendo:

84,24 mg Fluvastatina de sódio,

8,42 mg Bicarbonato de potássio,

111,26 mg Celulose microcristalina, NF, PH101,
AVICEL ®,

4,88 mg Povidona,

16,25 mg HPC, NF, KLUCEL ®HXF,

97,50 mg HPMC, METHOCEL ®K14M,

2,44 mg Estearato de magnésio, e

9,75 mg OPADRY ®Yellow.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, compreendendo:

84,25 mg Fluvastatina de sódio,

8,42 mg Bicarbonato de potássio,

111,2 mg Celulose microcristalina, NF, PH101
(AVICEL ®),

4,88 mg Povidona,

16,25 mg HPC, NF, KLUCEL ®HXF,

32,50 mg HPMC, METHOCEL ®K100LV,

32,50 mg HPMC, METHOCEL ®K15M,

32,50 mg HPMC, METHOCEL ®K4M,

2,44 mg Estearato de magnésio, NF, e

9,75 mg OPADRY ®Yellow, YS-1-6347-G

17. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, compreendendo:

168,48 mg Fluvastatina de sódio

8,42 mg Bicarbonato de potássio,

65 mg Celulose microcristalina, NF, PH101, AVICEL

®,

20,5 mg Povidona,

20,5 mg HPC, NF, KLUCEL ®HXF,

110,7 mg HPMC, METHOCEL ®K100LV,

12,3 mg HPMC, METHOCEL ®

4-1 mg Estearato de magnésio, NF, (1%)e

12,3 mg OPADRY ®Red.

18. Uso de uma composição, compreendendo:

fluvastatina ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, hidroxipropilmetilcelulose e um polímero hidrofílico não iónico seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 90 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 370 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 100 000 a 500 000.

19. Uso de acordo com a reivindicação 18, em que o polímero hidrofílico não iónico é seleccionado a partir de um grupo consistindo de hidroxietilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 1 000 000 a 1 300 000, hidroxipropilcelulose tendo um peso molecular médio variando de 850 000 a 1 500 000 e poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular médio variando de 150 000 a 300 000.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, em que a hidroxipropilcelulose tem um peso molecular médio variando de 1 000 000 a 1 200 000.

21. Uso de acordo com a reivindicação 19, em que o polímero hidrofílico não iônico é hidroxipropilcelulose com um peso molecular médio de cerca de 1 150 000.

22. Uso de acordo com a reivindicação 19, em que a poli(óxido de etileno) tem um peso molecular médio de 200 000.

23. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 21, em que a composição compreende, baseado no peso total da referida composição, desde cerca de 5 até cerca de 50 por cento em peso de fluvastatina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, em que a composição compreende, baseado no peso total da referida composição, desde cerca de 20 até cerca de 40 por cento em peso de fluvastatina ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

25. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 24, em que a composição compreende, baseado no peso total da referida composição, desde cerca de 15 até cerca de 50 por cento em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25, em que a composição compreende, baseado no peso total da referida

composição, desde cerca de 20 até cerca de 40 por cento em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose.

27. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 26, em que a composição compreende, baseado no peso total da referida composição, desde cerca de 3 até cerca de 12 por cento em peso do referido polímero hidrofílico não iônico.

28. Uso de acordo com a reivindicação 27, em que a composição farmacêutica compreende, baseado no peso total da referida composição, desde cerca de 4 até cerca de 7 por cento em peso do referido polímero hidrofílico não iônico.

29. Uso de acordo com a reivindicação 18, em que a proporção em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose para o referido polímero hidrofílico não iônico, varia desde cerca de 10:1 até cerca de 3:1.

30. Uso de acordo com a reivindicação 29, em que a proporção em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose para o referido polímero hidrofílico não iônico, varia desde cerca de 7:1 até cerca de 5:1.

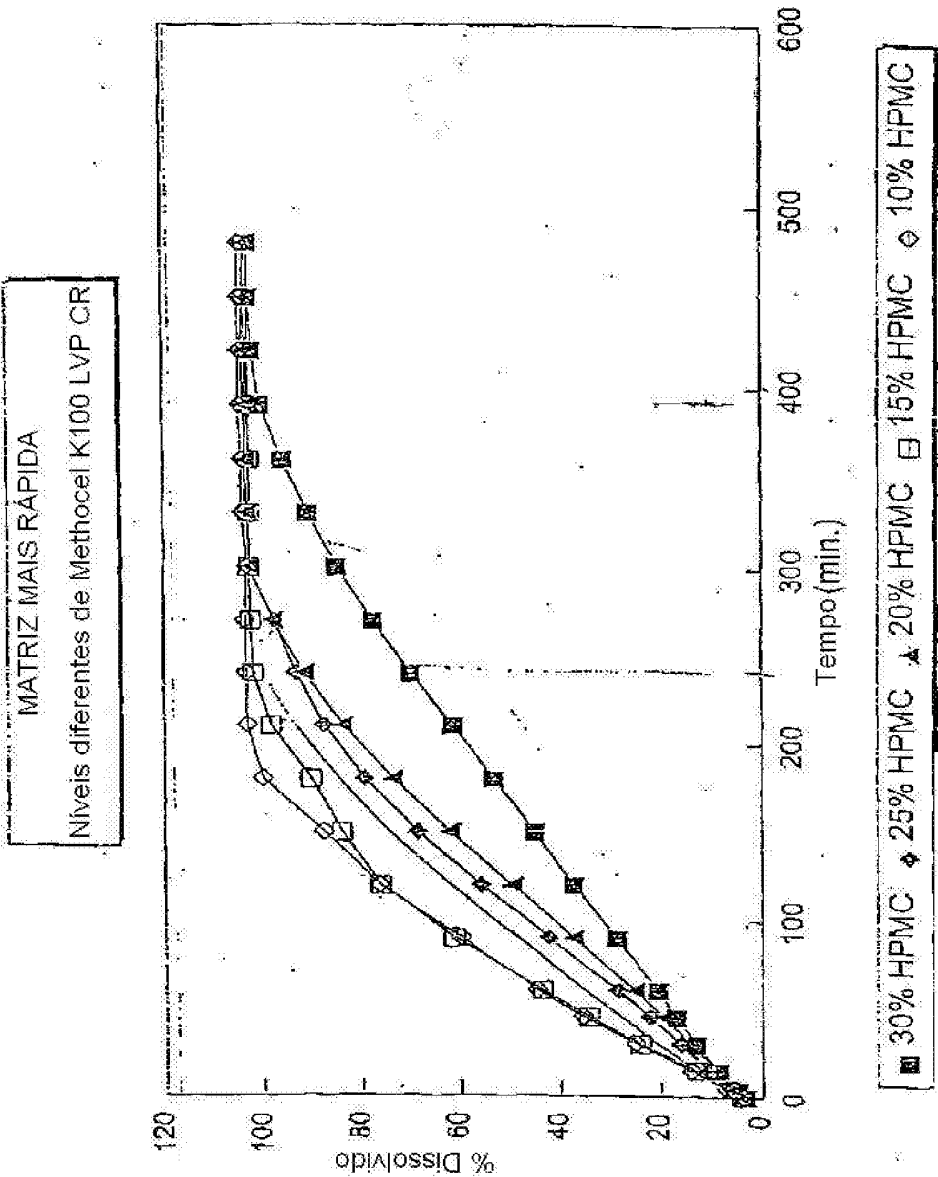
31. Uso de acordo com a reivindicação 29, em que a proporção em peso da referida hidroxipropilmetilcelulose para o referido polímero hidrofílico não iônico, é de 6/1.

32. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que em que HPMC tem um grau de substituição de hidroxipropilo (HP) desde cerca de 7 a 12%.

33. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que em que HPMC tem um grau de substituição de hidroxipropilo (HP) desde cerca de 7 a 9 por cento de HP.

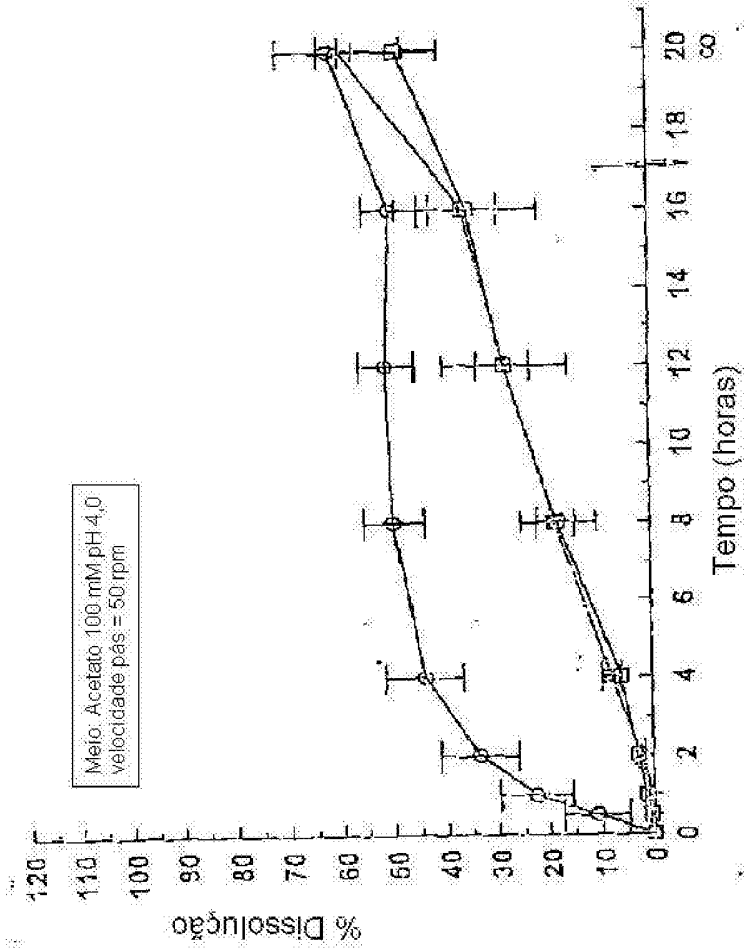
Lisboa, 28 de Fevereiro de 2008

Figura 1



Dissolução em Água, Pás 50 rpm

Figura 2



- Exemplo 2
- △ Exemplo Comparativo 2
- Exemplo Comparativo 1

Figura 3

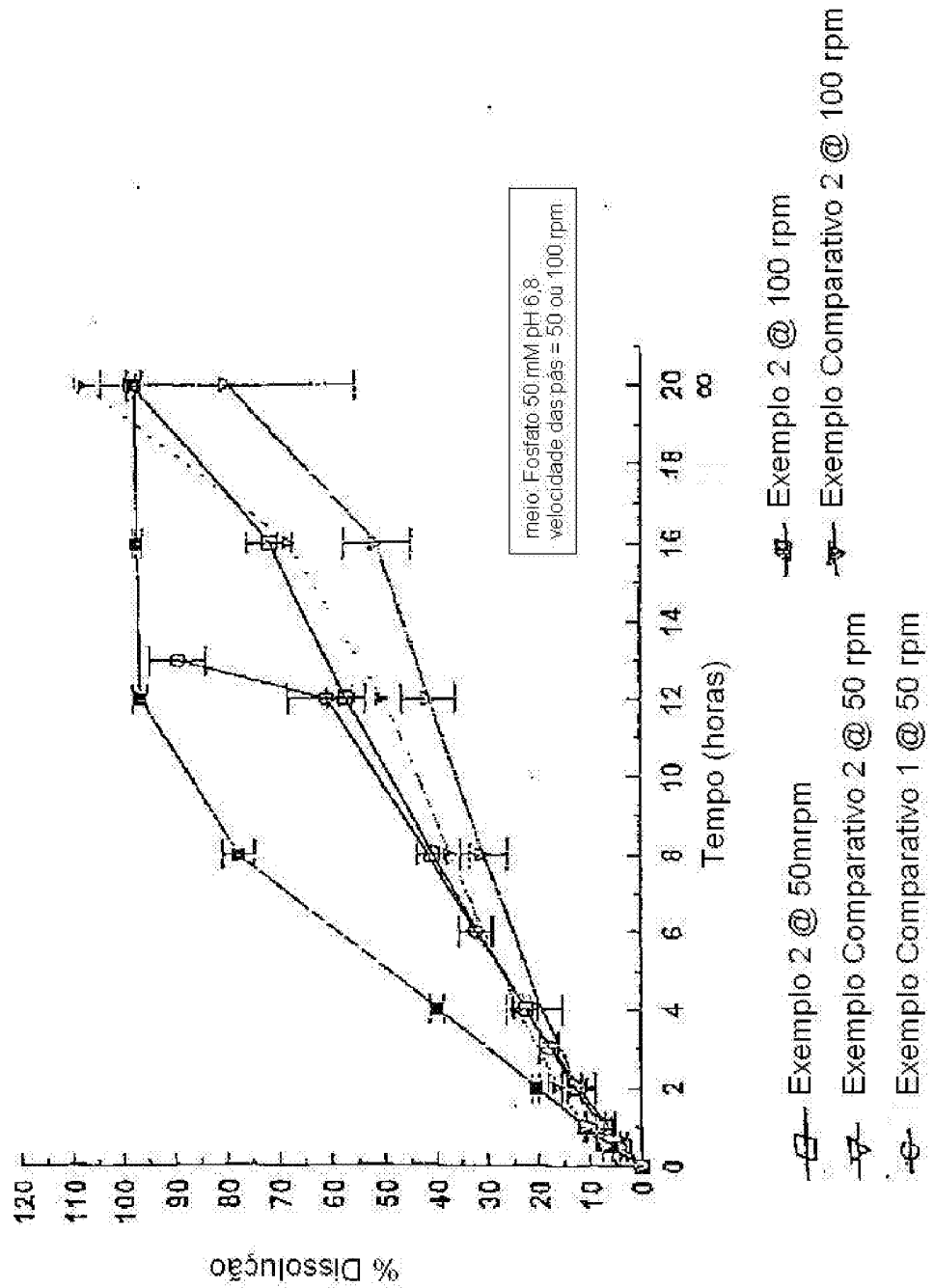
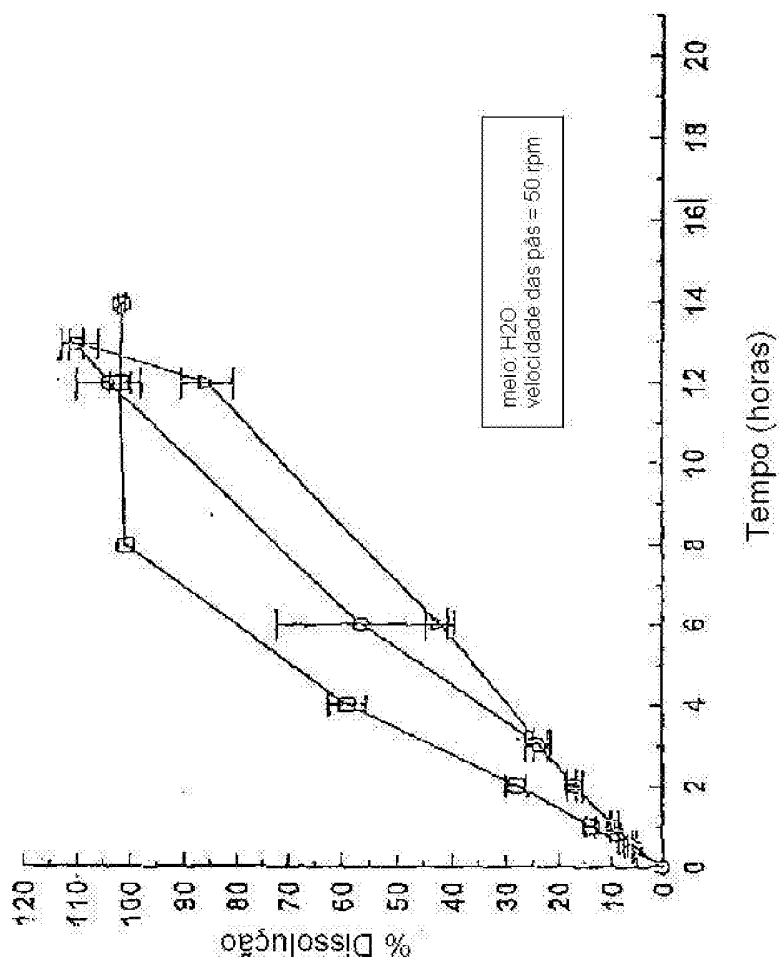


Figura 4



- Exemplo 2
- Exemplo Comparativo 2
- Exemplo Comparativo 1

Figura 5

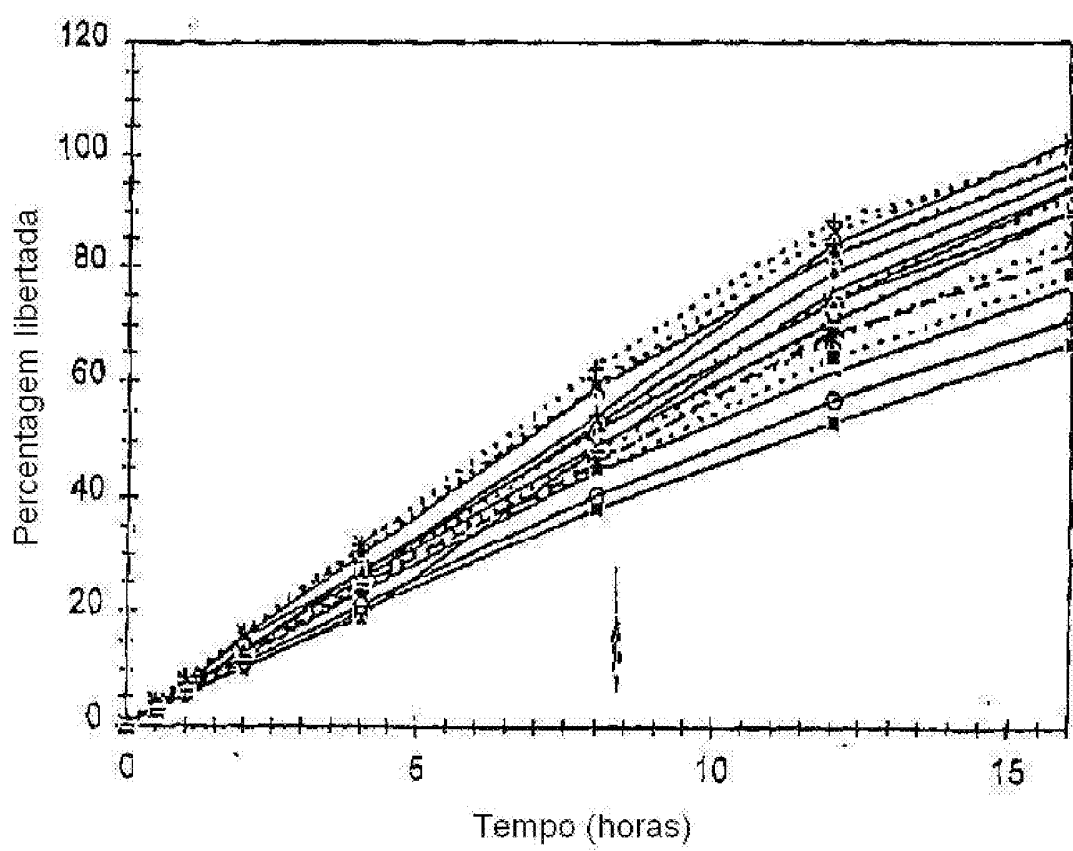
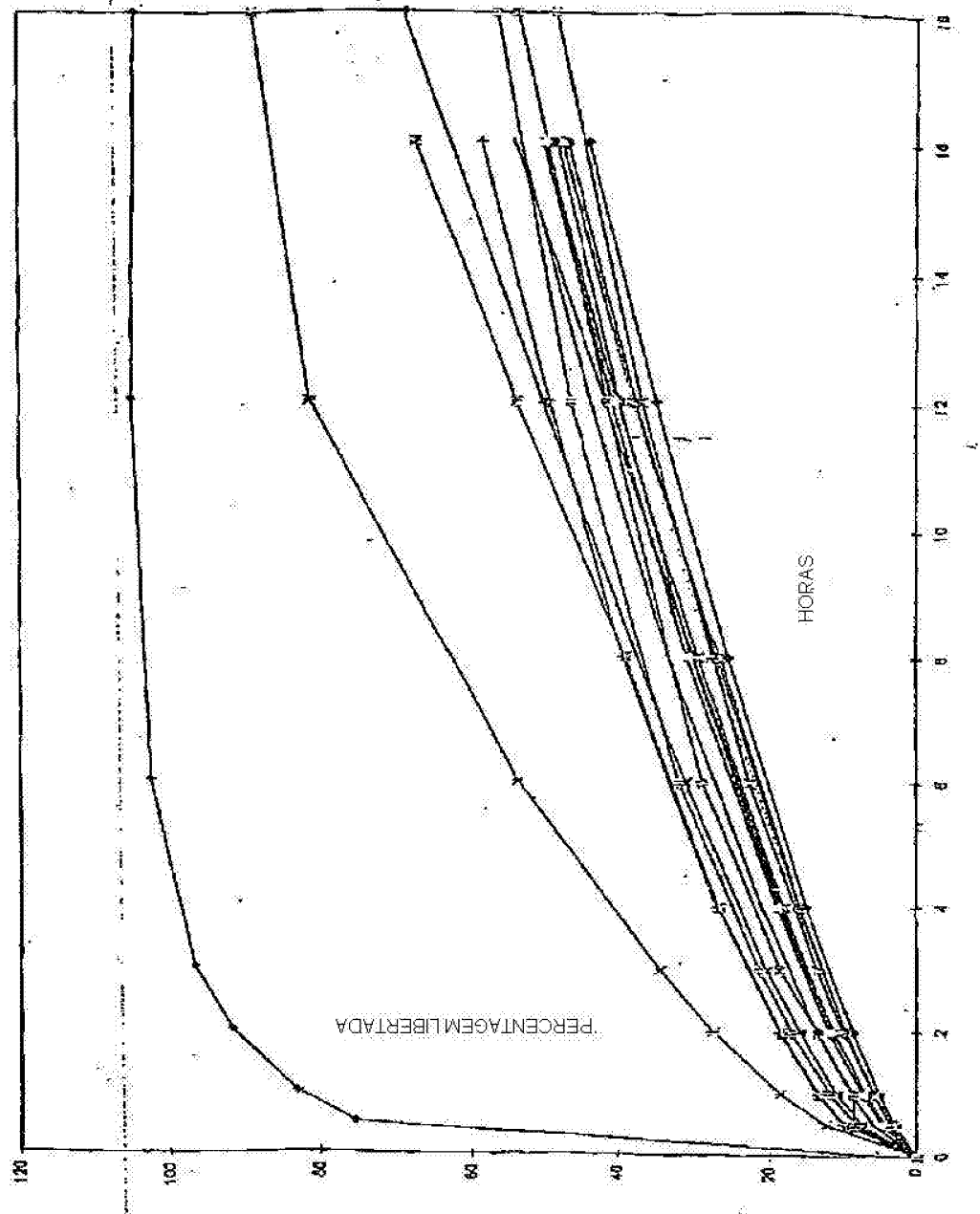


Figura 6



REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 5376383 A