

AS 04 397



REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE



00 58786

E
N

SEJORA Y COMERCIO
Radicación: 2000-03-24 16:33 0.
Fecha (C): 2000-03-24 16:33 0.
Aut: 000 PATENTES y 20015783, 41. F. E. TA.
Dependencia: 2323 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AstraZeneca AB ✓

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Suecia ✓

Departamento o Estado

Ciudad

Sodertälje

Dirección

Välsta 52.

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE ✓

Dirección

Cra 7 No 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Joseph Richard Creekmore, Norman Alfred Wiggins ✓

Dirección y Domicilio

Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

(Respectivamente) ✓

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒NO ☐

(31) País GB

(32) Fecha 00-01-26 ✓

(31) No Solicitud 0001621.2 ✓

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/505

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Suministrar una composición farmacéutica que comprende el inhibidor HMG CoA reductasa (E)-7-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2(metil(metilsulfonil)amino)pirimidin-5-il)-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, que permanece estable durante un periodo de tiempo prolongado

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados o mención de su protocolización ante la SIC

☐

Recibo de la tasa respectiva \$608 000 (Recibo No 45,568)

☒

Si se reivindica prioridad el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD



FIRMA DEL APODERADO

Agosto 03, 2000
CPB/hsr

CC.170 322 de Btá TP No.1003 del C S J

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

REGISTRO, DECELI.
Rad con a 005874 000000 F.105 22
Fecha (R2) 2000-03-16 30 01
Trasite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 01 PRESENT
-ipRad con 0020 D 010100 000000 000000

RECIBO OFICIAL DE CAJA	45 368
FECHA	JULIO 21 DE 2000

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2695360	5,925 000 00
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2695361	2 583,000 00

C O N C E P T

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608 000 00
		TOTAL	\$ 608,000 00

80N SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax. 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C Colombia

A folio 04 es una tarjeta de 202012-6.

47

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas y más particularmente con una composición farmacéutica que contiene (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable (y a la cual se hace referencia aquí posteriormente como "el Agente"), en particular las sales de sodio y calcio, y especialmente la sal de calcio, sal de calcio bis[(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5 dihidroxi-hept-6-ácido enoico] (de la fórmula I posteriormente aquí)

El Agente se divulga como un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa) en la Publicación de Patente Europea, Publicación No 0521471 y en Química Biorgánica y Medicinal, (1997), 5(2), 437-444 y es útil en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipidproteinemia y arteriosclerosis

Un problema asociado con el agente es que sufre degradación bajo algunas condiciones. Esto hace difícil formular el producto y proporcionar una composición farmacéutica con adecuada vida bajo almacenamiento. Los productos de mayor degradación formada son las correspondientes lactona (3R, 5S) (a las cuales se hace referencia posteriormente como "la lactona") y un producto de oxidación (al cual se hace referencia posteriormente como "B2") en el cual el grupo hidroxil adyacente al doble enlace carbono-carbono es oxidado a una funcionalidad quetona.

105

Es consecuentemente importante encontrar una composición farmacéutica del Agente que permanezca estable durante un prolongado periodo. Es también preferible que una tal composición tenga una buena tasa de flujo para asistir en el procesamiento en formas unitarias de dosificación para administración oral, por ejemplo en tabletas, y buenas características de desintegración y disolución cuando se procesan en tabletas para administración oral, cuyas tabletas pueden estar en diferentes capacidades de dosificación. Es también deseable que dichas tabletas sean de un tamaño conveniente para facilidad de administración.

Formulaciones farmacéuticas de algunas sales 7-sustituidas-3,5-dihidroxi-6-ácido heptenoico que son inhibidoras de HMG CoA reductasa, se divulgan en la Patente Británica 2262229. Estas formulaciones requieren la presencia de un medio alcalino (tal como un carbonato o bicarbonato) capaz de impartir un pH de por lo menos 8 a una solución acuosa o dispersión de la composición.

Hemos ahora encontrado una novedosa composición farmacéutica del Agente que tiene las propiedades ventajosas y que resuelve uno o más de los problemas asociados con la formulación del Agente.

De acuerdo con lo anterior, un primer aspecto de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende el Agente y una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente.

Un segundo aspecto de la invención comprende el uso de una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente para estabilizar el Agente.

✓ X6

Una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente incluye, por ejemplo, fosfato tribásico de calcio, fosfato tribásico de magnesio y fosfato tribásico de aluminio. Se prefiere especialmente el fosfato tribásico de calcio.

La relación de sal tribásica de fosfato con respecto al Agente en la composición farmacéutica está, por ejemplo, dentro del rango de 1:80 a 50:1 en peso, por ejemplo 1:50 a 50:1 en peso, tal como 1:10 a 10:1 en peso, y más particularmente 1:5 a 10:1 en peso.

Preferiblemente la composición farmacéutica de la invención se formula en una forma de dosificación oral, tal como una tableta. De acuerdo con lo anterior un adicional aspecto de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende el Agente, una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente, y uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes o lubricantes. Un aún adicional aspecto de la invención se relaciona con una composición farmacéutica para administración oral que comprende el Agente, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes y una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente.

Adecuados rellenos incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa), sulfato de calcio, xilitol y lactitol.

Adecuados aglutinantes incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes de cera, celulosa.

✓ 2
X

microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, copolividona, gelatina y alginato de sodio

Adecuados desintegrantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropil metilcelulosa y hidroxipropil celulosa.

Adecuados lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y fumarato estearilo de sodio

Adicionales excipientes convencionales que pueden agregarse incluyen preservativos, estabilizadores, anti oxidantes, acondicionadores de flujo de sílice, anti adherentes o deslizantes

Otros adecuados rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales que pueden utilizarse se describen en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, 2da Edición, Asociación Farmacéutica Americana, Teoría y Práctica de la Farmacia Industrial, 2nd Edición, Lachman, Leon, 1976, Formas de Dosificación Farmacéutica Tabletas Volumen 1, 2da Edición, 10 Lieberman, Hebert A., y otros 1989, Farmacéutica Moderna, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 1979, y Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^{ta} Edición, 1975

8
5

Típicamente el Agente estará presente en una cantidad dentro del rango de 1 a 50%, y preferiblemente desde 1 a 20% (especialmente 2 a 15%) en peso de la composición

Típicamente la sal tribásica de fosfato, tal como fosfato tribásico de calcio estará presente en una cantidad dentro del rango de 1 a 50%, por ejemplo 1 a 25%, tal como 1 a 20%, y particularmente 5 a 18% en peso

Típicamente uno o más rellenos estarán presentes en una cantidad de 30 a 90% en peso

Típicamente uno o más aglutinantes estarán presentes en una cantidad de 2 a 90% en peso

Típicamente uno o más desintegrantes estarán presentes en una cantidad de 2 a 10%, y especialmente 4 a 6% en peso

Se apreciará que un excipiente particular puede actuar tanto como aglutinante y relleno, o como un aglutinante, un relleno y un desintegrante. Típicamente la cantidad combinada de relleno, aglutinante y desintegrante comprende, por ejemplo, 70 a 90% en peso de la composición

Típicamente uno o más lubricantes estarán presentes en una cantidad de 0,5 a 3%, y especialmente 1 a 2% en peso

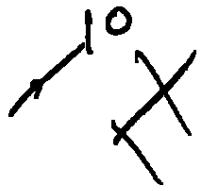
Preferidas composiciones de la invención incluyen, por ejemplo, aquellas que comprenden el Agente, fosfato tribásico de calcio y excipientes seleccionados a partir de lactosa, manitol, celulosa

9
10

microcristalina, povidona, crospovidona, glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio. Preferidas composiciones independientes de la invención incluyen, por ejemplo, composiciones que comprenden el Agente, fosfato tribásico de calcio, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio, composiciones que comprenden el Agente, povidona, fosfato tribásico de calcio, celulosa microcristalina, manitol, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio, composiciones que comprenden el Agente, fosfato tribásico de calcio, crospovidona, celulosa microcristalina, lactosa y estearato de magnesio, y composiciones que comprenden el Agente, povidona, fosfato tribásico de calcio, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio. Donde se utilizan lactosa y celulosa microcristalina, estas están preferiblemente presentes en la proporción de alrededor de 1:1 a 3:1 en peso.

Composiciones de la invención que son de particular interés incluyen, por ejemplo, las modalidades específicas establecidas aquí posteriormente en los Ejemplos que se acompañan.

La composición farmacéutica de la invención puede prepararse utilizando técnicas estándares y procesos de fabricación generalmente conocidos en el arte, por ejemplo mediante mezclado en seco de los componentes. Por ejemplo, el Agente, la sal tribásica de fosfato (por ejemplo fosfato tribásico de calcio), uno o más rellenos, uno o más aglutinantes y uno o más desintegrantes, así como otros excipientes adicionales si se desea se mezclan conjuntamente. Los componentes de la mezcla antes del mezclado, o la misma mezcla, puede pasarse a través de un tamiz de malla, por ejemplo un tamiz de malla de 400 a 700 μm . Un



lubricante, el cual puede también tamizarse, se agrega entonces a la mezcla y continua el mezclado hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla se comprime entonces en tabletas. Alternativamente, una técnica de granulación en humedo puede emplearse. Por ejemplo, el Agente, la sal tribásica de fosfato, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes y una porción de un desintegrante, así como otros excipientes adicionales si desea, se mezclan conjuntamente, por ejemplo utilizando un granulador, y la mezcla de polvo es granulada con un pequeño volumen de agua purificada. El granulado se seca y pasa a través de un molino. El resto del desintegrante y un lubricante se agregan a la granulación molida y después del mezclado la mezcla resultante homogénea se comprime en tabletas. Se apreciará que modificaciones de las técnicas mezcla en seco y granulación en humedo, incluyendo el orden de adición de los componentes y su tamizado y mezcla antes de la compresión en tabletas, puede llevarse a cabo de acuerdo con principios bien conocidos en el arte.

Se puede aplicar entonces un revestimiento de tabletas, por ejemplo mediante revestimiento por atomizado con una formulación de revestimiento de película a base de agua. El revestimiento puede comprender, por ejemplo, lactosa, hidroxipropil metilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio y óxidos férricos. Combinaciones de ingredientes de revestimiento están comercialmente disponibles, tal como aquellas descritas en los Ejemplos posteriores. El revestimiento puede comprender, por ejemplo, 0,5 a 10% en peso de la composición de tableta, particularmente 1 a 6%, y preferiblemente 2 a 3%. Revestimientos que contienen óxidos férricos se prefieren especialmente en cuanto a que ellos reducen la tasa de formación de productos del Agente.

11
2

Un adicional aspecto de la presente invención comprende un método de preparar una composición farmacéutica estabilizada que comprende mezclar el Agente con una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente. Un aspecto adicional de la presente invención comprende un método de producir una composición farmacéutica estabilizada que comprende incorporar una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente en una composición farmacéutica que contiene el Agente.

Las siguientes composiciones farmacéuticas, donde el Agente es la sal de calcio de fórmula 1, pretenden ilustrar la invención sin ser limitativa en ninguna forma.

Ejemplo I

El Agente	2,50 mg
Fosfato tribásico de calcio	20,0 mg
Celulosa microcristalina	47,0 mg
Mono hidrato de lactosa	47,0 mg
Glicolato de almidón de sodio	3,00 mg
Hidroxitolueno butilado	0,05 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

El Agente, celulosa microcristalina, mono hidrato de lactosa, glicolato de almidón de sodio, fosfato tribásico de calcio, e hidroxitolueno butilado se mezclaron conjuntamente durante 10 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de una malla #40 (425 μm) y se agregó a la mezcla y se continuó el mezclado durante tres minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas.

12
2/12/17

Las tabletas se almacenaron a 70°C/80% de humedad relativa durante una semana. Después de una semana se encontró que únicamente 0,11% p/p del producto de oxidación se formó y únicamente 0,50% p/p de la lactona. Por comparación se preparó una similar formulación donde 20,0 mg de fosfato tribásico de calcio se reemplazó por 20,0 mg de fosfato dibásico de calcio, 0,23% p/p de B2 se formó y 15,61% p/p de lactona.

Ejemplo 2

El Agente	2,50 mg
Povidona	2,50 mg
Fosfato tribásico de calcio	20,0 mg
Celulosa microcristalina	47,0 mg
Mannitol	47,0 mg
Glicolato de almidón de sodio	3,00 mg
Hidroxitolueno butilado	0,05 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg

El Agente, povidona, manitol, celulosa microcristalina, hidroxitolueno butilado, fosfato tribásico de calcio y glicolato de almidón de sodio (en las cantidades dadas arriba) se mezclaron durante 5 a 60 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de una malla #40 (425 μ m) y se agregó a la mezcla y se continuó el mezclado durante tres minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas. Las tabletas comprimidas se revistieron atomizando con una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol 400, dióxido de titanio y óxido férrico (vendido como Spectrablend por Wamer-Jenkinson) y agua en una bandeja de revestimiento. La ganancia de peso provista por el revestimiento fue de 1 a 6% p/p, y preferiblemente 2 a 3 %p/p.

Las tabletas se almacenaron a 70°C/80% de humedad relativa durante una semana. Después de una semana se encontró únicamente 0,06% p/p del producto de oxidación B2 formado y únicamente 2,22% p/p de la lactona.

Ejemplo 3

El agente	2,60 mg
Crospovidona	3,75 mg
Fosfato tribásico de calcio	5,66 mg
Celulosa microcristalina	15,5 mg
Mono hidrato de lactosa	46,5 mg
Estearato de magnesio	0,94 mg

El Agente y crospovidona se mezclaron conjuntamente durante 5 minutos y la mezcla se pasó entonces a través de una malla de 400 a 700 µm. Una pequeña porción de la celulosa microcristalina se pasó a través de la malla posteriormente. El material tamizado se mezcló con los otros ingredientes, excluyendo el lubricante, durante 10 minutos. Se pasó estearato de magnesio a través de una malla #40 (425 µm) y se agregó a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 3 minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimó en tabletas. Las tabletas comprimidas se revistieron mediante atomizado con una mezcla de mono hidrato de lactosa, hidroxipropil metilcelulosa, triacetina y óxido férrico (vendido como Opadry 11 por Colorcon) y agua en una bandeja de revestimiento. La ganancia en peso proporcionada por el revestimiento 1 a 6% p/p, y preferiblemente 2 a 3% p/p.

14

Las tabletas se almacenaron a 70°C/80% de humedad relativa durante una semana. Después de este tiempo únicamente 0,19% p/p del producto de oxidación B2 se formó y únicamente 2,71% p/p de la lactona.

Ejemplo 4

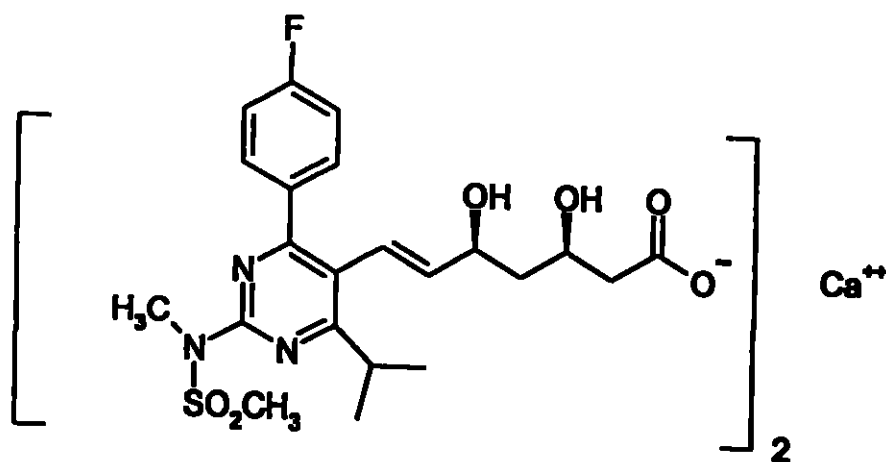
El Agente	2,50 mg
Povidona	2,50 mg
Fosfato tribásico de calcio	20,0 mg
Celulosa microcristalina	34,5 mg
Mono hidrato de lactosa	34,0 mg
Glicolato de almidón de sodio	6,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Hidroxitolueno butilado	0,05 mg

Una porción del fosfato tribásico de calcio y hidroxitolueno butilado se mezcló durante 30 segundos en una bolsa. El Agente, povidona, el resto del fosfato tribásico de calcio, celulosa microcristalina, mono hidrato de lactosa, la mezcla de fosfato tribásico de calcio/hidroxitolueno butilado y una porción del glicolato de almidón de sodio se mezclaron en un granulador durante 30 segundos. La mezcla de polvo se granuló con agua purificada durante 1 minuto a la tasa de adición de 70 mg/tableta/minuto. La granulación se secó en un lecho fluidizado a 50°C hasta que la pérdida bajo secado es menor de 2% p/p. La granulación seca se pasa a través de un molino (por ejemplo Comil). La granulación molida y el resto del glicolato de almidón de sodio se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. Se tamizó estearato de magnesio a través de una malla #40 (425 µm) y se agregó a la mezcla y la mezcla continuó durante tres minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas.

15/6

Las tabletas se almacenaron a 70°C/80% de humedad relativa durante una semana. Después de este tiempo únicamente 0,23 % p/p del producto de oxidación B2 se formó y únicamente 0,28% p/p de la lactona

Por comparación una similar formulación donde 20,0 mg de fosfato tribásico de calcio se remplazó por 20,0 mg de fosfato dibásico de calcio, 0,19 % p/p de B2 se formó y 28,15 % p/p de la lactona



Formula I

✓ 16
X

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es

1 Una composición farmacéutica que comprende (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de él como el ingrediente activo y una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente

- compuesto

2 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 1 donde la sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente se selecciona a partir de fosfato tribásico de calcio, fosfato tribásico de magnesio y fosfato tribásico de aluminio

3 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2 donde la sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente es fosfato tribásico de calcio

4 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la relación de la sal tribásica de fosfato con respecto al ingrediente activo está en el rango de 1:80 a 50:1 en peso

5 Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera reivindicación precedente que comprende adicionalmente uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes o lubricantes

12
✓ 8

6 Una composición farmacéutica para administración oral que comprende (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes y una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente

7 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6 donde el ingrediente activo está presente en una cantidad de 1 a 80% en peso de la composición

8 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6 o 7 donde la sal tribásica de fosfato está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso de la composición

9 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6, 7 o 8 donde el relleno está presente en una cantidad de 30 to 90% en peso de la composición

10 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 donde el aglutinante está presente en una cantidad de 2 a 90% en peso de la composición

II Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 donde el desintegrante está presente en una cantidad de 2 a 10% en peso de la composición

?

12
13
14
15
16

12 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11 donde el lubricante está presente en una cantidad de 0,5 a 3% en peso

13 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6 que comprende (E)-7-[4-(4fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, fosfato tribásico de calcio, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio

14 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6 que comprende (E)-7-[4-(4fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, fosfato tribásico de calcio, povidona, celulosa microcristalina, mannitol, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio

15 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6 que comprende (E)-7-[4-(4fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,530 dihidroxihept-6-enoic ácido o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, fosfato tribásico de calcio, crospovidona, celulosa microcristalina, lactosa y estearato de magnesio

16 Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 6 que comprende (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-

19
18

[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, fosfato tribásico de calcio, povidona, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato de almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio

17 Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el ingrediente activo es la sal de calcio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico

18 El uso de una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente para estabilización del compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable

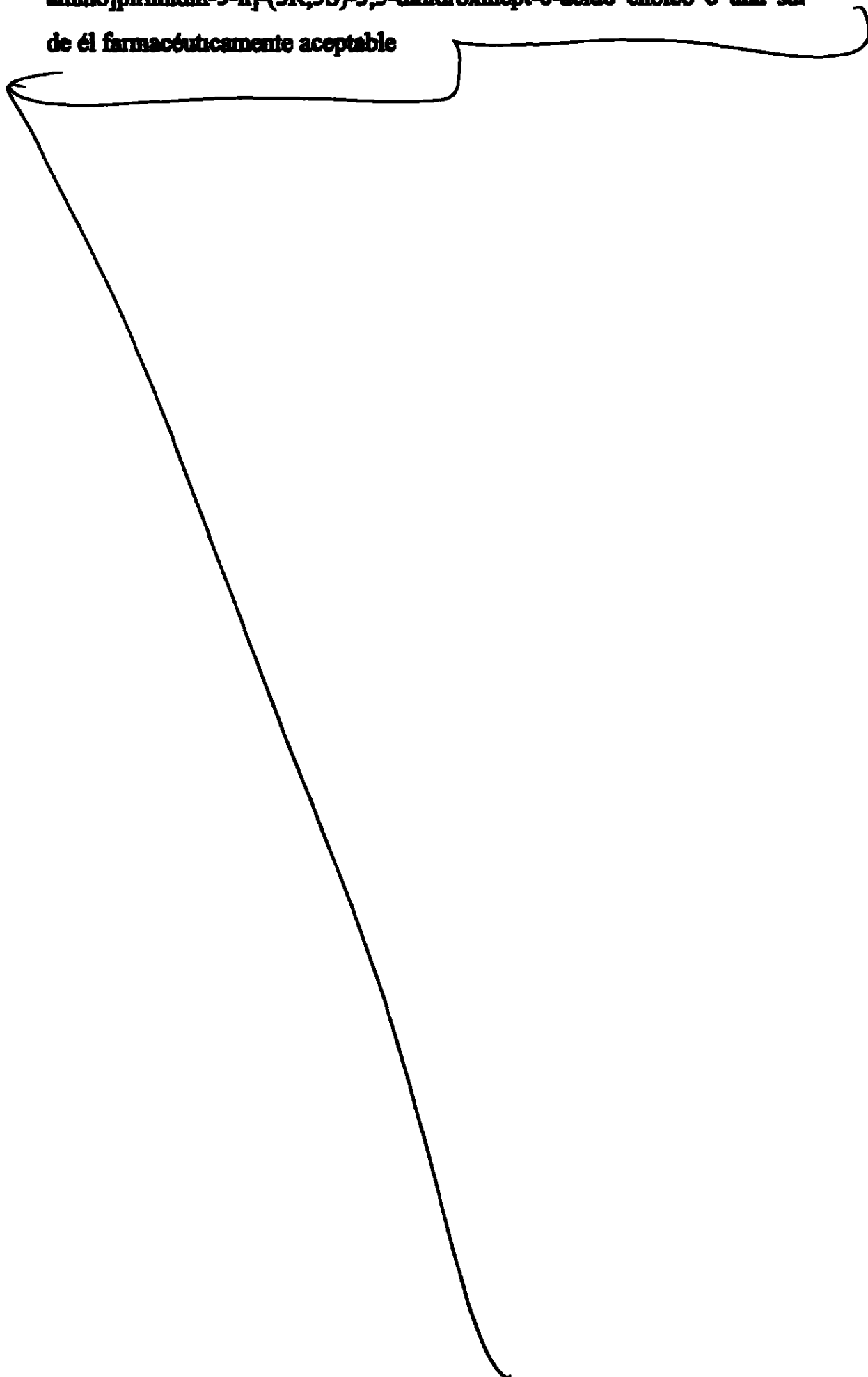
19 El uso tal como se reivindicó en la reivindicación 18 donde la sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente se selecciona a partir de fosfato tribásico de calcio, fosfato tribásico de magnesio y fosfato tribásico de aluminio

20 El uso tal como se reivindicó en la reivindicación 18 o 19 donde la sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente es fosfato tribásico de calcio

21 Un método de producir una composición farmacéutica estabilizada que comprende incorporar una sal tribásica de fosfato donde el catión es multivalente en una composición farmacéutica que contiene el

20
A

compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2- [metil(metilsulfonil)
amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal
de él farmacéuticamente aceptable



21
22

EXTRACTO

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La invención concierne con una composición farmacéutica que comprende el inhibidor HMG CoA reductasa (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxi hept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo, que permanece estable durante un periodo de tiempo prolongado

25
22



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención ([]
- Descripción 5 []
- Reivindicaciones 17 []
- Resumen 2 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

RECIBIDA
Fecha (RCD) 2003-08-04 16:38
Fecha Expedición 2003-08-04 16:38
SEB.8
División de Asesoría CREA CEB