

AS 04 398



REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOL
PAT
INV

00 58801

Radicación: 0058801

Fecha (A/D): 2003-03-04 16:43:13

Tramite: CP2 PATENTES D

Tendencia: 2223 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios:

REGISTRO/ 411 PRESENTE

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social

AstraZeneca AB ✓

No de Identificación

Representante Legal (Persona Juridica)

Pais de Domicilio

Suecia

Departamento o Estado

Ciudad

Sodertalje

Dirección

VER FOX 55

(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) Titulo de la Invención COMPOSICIONES FARMACEUTICASPRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒NO ☐(33) Pais 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

N

Suministrar composiciones farmacéuticas y más particularmente con una composición farmacéutica que contiene (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 y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente.

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 S I C

☐

Recibo de la tasa respectiva \$35.000 - \$215.000 - \$140.000 - \$140.000 \$78.000

☒

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.

NIT , 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE • 00 - 816
FECHA . ENERO 5 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion C2058801 C0202233 Folios. 25
Fecha (A/D): 2000-03-04 16.42.13
Tramite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	777939	05/01/2000	666,700 00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDADES I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	35,000.00
		TOTAL :	\$ 35,000 00

SON TREINTA Y CINCO 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

NIT . 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 40,411
 FECHA JUNIO 29 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 60358881 03222223 Folios. 25
 Fecha (REC) : 2000-06-04 16:40:13
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	DEVOLUCION TASA				361	215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			215,000.00
			TOTAL \$ 215,000.00

SON DOSCIENTOS QUINCE 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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 41,824
FECHA . JULIO 7 DE 2000

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicalizacion . 03358801 03330200 Folios: 25
Fecha (ACB) 2000-08-04 16:40:13
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41 PRESENTAC
Dependencia 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº PAGO	Vr. PAGO
RAMIRO CASTRE	DEVOLUCION TACA				362	140,000.00

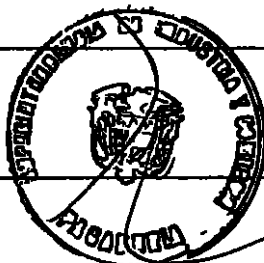
***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	140,000.00
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	140,000.00
		TOTAL .	\$ 140,000.00

SOM. CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



215
35
530

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



6

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

6

NIT . 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 41,825
FECHA JULIO 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
CAMERO CASTRO	DEVOLUCION TASA				362	140,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	140,000 00
		TOTAL	140,000 00

SON CIENTO CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE



670

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



7

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA . 7,021
FECHA . FEBRERO 1 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	DEVOLUCION TASA				351	78,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	78,000 00
		TOTAL	\$ 78,000.00

SON• SETENTA Y 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 Bogota DC , Colombia

66404 Devolución Derecho

-5-

El folio 8 es una hoja *2220120

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

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(metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable (y al cual se hace referencia posteriormente aquí como "el Agente") En particular las sales de sodio y calcio, y especialmente la sal de calcio, bis[(E)-7-[4-(4fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept- 6-ácido enoico]sal de calcio (mostrado como Fórmula I abajo)

El Agente se divulga como un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa) en la Solicitud de Patente Europea, Publicación No 0521471 y en Química Biorgánica y Medicinal, (I 997), 5(2), 43 7-444 y es útil en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipidproteinemia y arteriosclerosis

Un problema asociado con el Agente es que es particularmente sensible a la degradación bajo ciertas condiciones Los mayores productos de degradación formados son la correspondiente (3R,5S) lactona (posteriormente referida como "la lactona") y un producto de oxidación (posteriormente referido como "B2") donde el grupo hidroxil adyacente al enlace doble carbono, carbono es oxidado a una funcionalidad quetona El potencial para significativa degradación del agente hace difícil formular y proporcionar una composición farmacéutica con aceptable vida en almacenamiento para un producto mercadeado

2 9
101

Formulaciones farmacéuticas de algunas sales 7-sustituidas-3,5-dihidroxi-6-heptácido enoico, que son inhibidores de HMG CoA reductasa, se divulgan en la Patente UK 2 262 229, y que son sensibles a degradación de pH. 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 o dispersión acuosa de la composición.

Sin embargo, se ha encontrado que para el Agente no es suficiente mejorar la estabilidad controlando únicamente el pH en la formulación. Se ha encontrado que con el Agente la estabilidad se mejora mediante la selección de una sal inorgánica a ser agregada a la composición que contiene uno o más cationes inorgánicos multivalentes. Aunque no se desea estar ligado a una teoría consideramos que el catión multivalente inorgánico estabiliza la estructura del Agente y lo hace menos susceptible a oxidación y/o lactonización.

Presentamos como una característica de la invención

(1) Una composición farmacéutica que comprende el agente como un ingrediente activo y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente.

(2) El uso de una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente como un agente de estabilización en una composición farmacéutica que comprende el agente.

Preferidas características de la invención son

10
3
H

(1) donde el agente está presente en la composición es más de 5 mg, preferiblemente más de 10 mg.. Composiciones excluidas son aquellas donde el agente está presente a 1 mg, 2mg, 5mg y 10 mg. Preferidas composiciones son aquellas donde la cantidad de Agente es 20 mg, 40 mg o 80 mg.

(2) donde el compuesto estabilizador no es hidrotalcita sintética.

(3) la composición farmacéutica formada es una tableta o un polvo.

Preferiblemente la composición farmacéutica de la invención es una tableta.

El catión multivalente encontrado en la sal inorgánica puede seleccionarse a partir de los siguientes, calcio, magnesio, zinc, aluminio y hierro o una mezcla de ellos. Preferidos cationes multivalentes son calcio, aluminio y magnesio o una mezcla de ellos Especialmente preferidos cationes multivalentes son aluminio y magnesio o una mezcla de ellos

El contra anión en la sal inorgánica puede seleccionarse a partir de un fosfato, un carbonato, un silicato, un óxido y un metasilicato. Preferidos contra aniones se seleccionan a partir de un carbonato, un silicato, un óxido y un metasilicato. Contra aniones especialmente preferidos se seleccionan a partir de un silicato, un óxido o un metasilicato.

Aspectos individuales de la invención incluyen una sal inorgánica que comprende un catión multivalente seleccionado a partir de cualquiera

11
2

de los de arriba y un contra anión también seleccionado a partir de cualquiera de los de arriba.

Preferidas sales inorgánicas para uso en la presente invención son; metasilicato de aluminio magnesio (Neusolin®, FujiChemical Industry Limited), fosfato dibásico o tribásico de calcio, fosfato tribásico de magnesio y fosfato tribásico de aluminio. Fosfato tribásico de aluminio, metasilicato de magnesio, y fosfato tribásico de calcio son especialmente preferidos.

Es también preferible que una composición tal tenga buena rata de flujo para ayudar en el procesamiento en formas de dosificación de unidad 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 tener diferentes capacidades de dosificación.

La relación de sal inorgánica con respecto a 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 aspecto adicional de la invención comprende una composición farmacéutica que comprende el Agente, una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente, y uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes o lubricantes. Un aspecto más adicional de la invención se relaciona con una composición farmacéutica para

12
✓

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 inorgánica en la cual 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 microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, copovidona, gelatina y alginato de sodio.

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

6 13

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; La Teoría y Práctica de la Farmacia Industrial, 2da Edición, Lachman, Leon, 1976; Formas de Dosificación Farmacéutica: Tabletas Volumen 1, 2da Edición, Lieberman, Hebert A., y otros, 1989; Farmacéutica Moderna, Banker, Gilbert y Rhodes, Christofer T, 1979; y Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ta Edición, 1975.

Típicamente el Agente 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 la sal inorgánica, tal como fosfato tribásico de calcio, estará presente en una cantidad dentro del rango de 1 to 25%, por ejemplo 1 a 20%, tal como 5 a 18% en peso.

Típicamente uno o más rellenos estará presente en una cantidad de 30 a 90% en peso.

Típicamente uno o más aglutinantes estará presente in an cantidad 2 to 90% by peso.

Típicamente uno o más desintegrantes estará presente 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 como rellenos, o como um aglutinante, un rellenos o un

7

desintegrante. Típicamente la cantidad combinada de rellenedor, aglutinante y desintegrante comprende, por ejemplo, 70 a 90% en peso de la composición.

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

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 y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente, uno o más rellenedores, uno o más aglutinantes y uno o más desintegrantes, así como otros adicionales excipientes si se desea se mezclan conjuntamente. Los componentes de la mezcla previo al 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 el cual puede también tamizarse, se agrega entonces a la mezcla y se continua el mezclado hasta que se obtiene una mezcla homogénea. La mezcla se comprime entonces en tabletas. Alternativamente, se puede emplear una técnica de granulación en húmedo. Por ejemplo, el Agente y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente, uno o más rellenedores, uno o más aglutinantes y una porción de un desintegrante, así como otros adicionales excipientes si desea, se mezclan conjuntamente, por ejemplo utilizando un granulador, y la mezcla en 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 de mezclado la mezcla homogénea resultante se comprime en tabletas. Se apreciará que modificaciones de las técnicas de mezclado en seco y granulación en húmedo, incluyendo el

15
10

orden de adición de los componentes y su tamizado y mezcla antes de la compresión en tabletas, puede llevarse a cabo de acuerdo con los principios bien conocidos en el arte.

Un revestimiento de tableta puede aplicarse entonces, 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. Las 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 son especialmente preferidos en tanto que reducen la rata de formación de productos de fotodegradación del Agente.

De acuerdo con lo anterior presentamos como una característica de la invención una composición farmacéutica que comprende el Agente, la composición que tiene un revestimiento protector ligero de óxido férrico.

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

Ejemplo I

16
27

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, y tolueno hidroxí butilado se mezclaron conjuntamente durante 10 minutos. Estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla #40 (425 μm) y se agregó a la mezcla y se continúa el mezclado durante tres minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas.

Las tabletas se almacenaron a 70°C/80% de humedad relativa durante una semana. Después de una semana se encontró que únicamente se formó 0,11% p/p del producto de oxidación B2 fon-ned y únicamente 0,50% p/p de la 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

17
10

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. Estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla #40 (425 µm) y se agregó a una mezcla y se continua el mezclado durante tres minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas. Las tabletas comprimidas se revistieron por atomizado 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 en 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 que únicamente se formó 0,06% p/p del producto de oxidación B2 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

11
18
/

El agente y crosppovidona se mezclaron conjuntamente durante 5 minutos y la mezcla entonces se pasó a través de un tamiz de 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. Estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de malla #40 (425 μm) y se agregó a la mezcla y la mezcla se mezcló durante 3 minutos adicionales. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas. Las tabletas comprimidas se revistieron rociando con una mezcla de mono hidrato de lactosa, hidroxipropil metilcelulosa, triacetina y óxido férrico (vendido como Opadry II® de Colorcon) y agua en una bandeja de revestimiento. La ganancia de peso provista por el revestimiento es 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 este tiempo únicamente 0,19% p/p frl producto de oxidación B2 se formó y únicamente 2,71% p/p de la lactona.

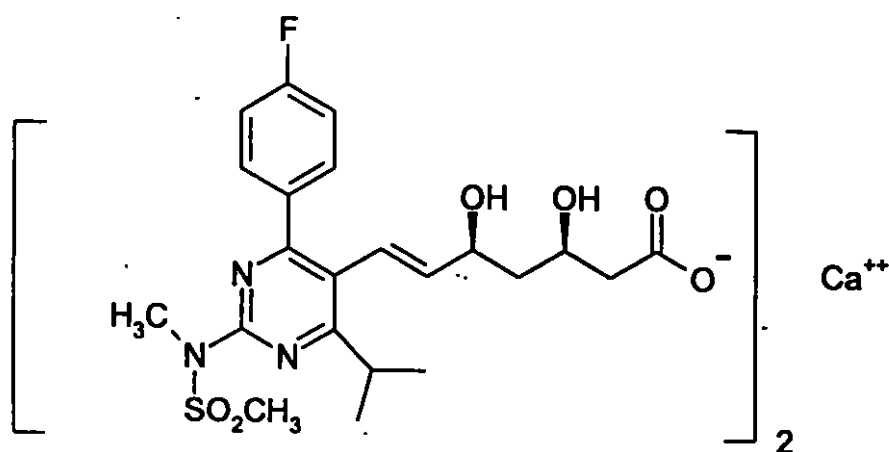
Ejemplo 4

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

12
19

Una porción del fosfato tribásico de calcio e hidroxitolueno butilado se mezclaron 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 de granuló con agua purificada durante 1 minuto a una rata de adición de 70 mg/tableta/minuto. La granulación se secó en un secador de 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. Estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de malla #40 (425 µm) y se agregó la mezcla y se continua el mezclado durante adicionales tres minutos. La mezcla homogénea resultante se comprimió en tabletas.

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.



Formula I

13- 20
✓

REIVINDICACIONES

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

2. A composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 donde el catión de la sal inorgánica es seleccionado a partir de calcio, magnesio, zinc, aluminio e hierro.

3. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 1 donde la sal inorgánica es seleccionada a partir de metasilicato de aluminio magnesio, fosfato tribásico de calcio, fosfato tribásico de magnesio y fosfato tribásico de aluminio.

4. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 3 donde la sal inorgánica es metasilicato aluminio magnesio.

5. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 la cual es una tableta o polvo.

6. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la cual más de 5 mg de ingrediente activo está presente.

14 21
82

7. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 6 en la cual más de 10 mg del ingrediente activo está presente.

8. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1-a-7-donde la sal inorgánica en la cual el catión es multivalente no es hidrotalcita sintética.

entonces cual

9. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde la relación de la sal inorgánica con respecto al ingrediente activo está en el rango de 1:80 a 50:1 en peso.

10. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación precedente que comprende adicionalmente uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes o lubricantes.

11. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el ingrediente activo está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso de la composición.

12. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde la sal inorgánica está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso de la composición.

13. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 10 donde el relleno está presente en una cantidad de 30 a 90% en peso de la composición.

15 22

14. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 10 o 13 donde el aglutinante está presente en una cantidad de 2 a 90% en peso de la composición.

15. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 10, 13 o 14 donde el desintegrante está presente en una cantidad de 2 a 10% en peso de la composición.

16. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 10, 13, 14 o 15 donde el lubricante está presente en una cantidad de 0,5 a 3% en peso.

17. Una composición farmacéutica como se reivindicó en cualquier reivindicación precedente 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 inorgánica en la cual el catión es multivalente para estabilizar el compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o a una sal de él farmacéuticamente aceptable.

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

23
16

20. El uso como se reivindicó en la reivindicación 19 donde la sal inorgánica en la cual el catión es metasilicato aluminio magnesio.

21. Un método de producir una composición farmacéutica estabilizada que comprende incorporar una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente en una composición farmacéutica que contiene el 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

22. Un método como se reivindicó en la reivindicación 21 donde la sal inorgánica en la cual el catión es multivalente es metasilicato de aluminio magnesio.

124
✓

EXTRACTO
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

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(metilsulfonil) amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico o una sal de él farmacéuticamente aceptable como el ingrediente activo y una sal inorgánica en la cual el catión es multivalente.

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 1
- Descripción 9
- Reivindicaciones 21
- Resumen 2 / 3. 4.
- 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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00058801 00020000 Folios: 25
Fecha (ARD): 2020-08-04 16:40:13
Fecha: Trámite : 602 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia