

DESCRIPCIÓN

Título de la invención:

TABLETA MULTICAPA QUE CONTIENE FÁRMACO INESTABLE A LA LUZ

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a una tableta, preferiblemente una tableta de desintegración oral, estable a la luz y a la temperatura y/o humedad mediante la preparación de una tableta de dos capas, una tableta de tres capas y una tableta multicapa que contiene ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)- 3,5-dihidroxi-6-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (Rosuvastatina o una sal de la misma), especialmente la sal de calcio de rosuvastatina (rosuvastatina de calcio), como el ingrediente activo, un estabilizador a la luz, y una sal inorgánica o un óxido básico.

Antecedentes del arte

[0002]

El ácido (E)-7- [4- (4-Fluorofenil)-6-isopropil-2- [metil(metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)- 3,5-dihidroxi-6-heptenoico (Rosuvastatina o una sal de la misma), especialmente sal de calcio de rosuvastatina (rosuvastatina de calcio: bis ((3R, 5S, 6E) -7- {4- (4-fluorofenil) -6-isopropil- 2- [metanosulfonil(metil) amino]

pirimidin-5-il} -3,5-dihidroxi-6-heptenoico))) monocalcico se describe como un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa) en la Solicitud de Patente Europea No. 0521471 y Bioorganic and Medicinal Chemistry (1997), 5 (2), p. 437-444 y es útil para el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis.

[0003]

La rosuvastatina, especialmente la rosuvastatina de calcio, se descompone en determinadas condiciones, especialmente por la luz o la temperatura y/o la humedad. Esto hace difícil preparar el producto en fármacos y obtener una composición farmacéutica que tenga un período de almacenamiento favorable.

[0004]

Ejemplos de literaturas de composiciones que estabilizan la rosuvastatina incluyen las siguientes literaturas: El documento de patente 1 describe una composición farmacéutica que contiene rosuvastatina y fosfato tribásico como estabilizante; la referencia 2 describe una composición farmacéutica que contiene rosuvastatina amorfa e hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio como estabilizante; y la referencia 3 describe una composición que comprende una tableta con un núcleo recubierto de hipromelosa que contiene rosuvastatina y un estabilizante. Sin embargo, incluso las composiciones de estas literaturas no están suficientemente estabilizadas contra la luz o la temperatura y/o la humedad.

[0005]

Una tableta seca recubierta que comprende una tableta de núcleo interno que contiene un fármaco inestable a la luz, y una capa externa que rodea la tableta de núcleo interno se describe como una forma de dosificación que protege un fármaco inestable a la luz (Referencias 4 a 6). Sin embargo, su método de fabricación es muy complicado porque es necesario fabricar temporalmente una tableta comprimiendo la capa externa y colocando la tableta de núcleo interno sobre la tableta de la capa externa, seguido de nuevo de compresión. Además, debido al problema de una máquina de tabletas, la tableta de núcleo interior puede ser desplazada de su posición normal, o pueden estar contenidas una pluralidad de tabletas de núcleo interno.

[0006]

En el caso de contener fármacos inestables entre sí, los fármacos pueden estar contenidos en diferentes capas en forma de una tableta multicapa multicapa (Referencias 7 a 9). Sin embargo, ninguna de estas literaturas describe que la preparación se puede aplicar a un fármaco inestable a la luz o a la temperatura.

[0007]

Para proteger un fármaco inestable a la luz, la preparación que contiene el fármaco se puede recubrir con un estabilizador a la luz, o la preparación se puede envasar en aluminio. Sin embargo, en el primer caso, el recubrimiento de la

preparación retrasa la desintegración de la preparación y es, por lo tanto, difícil de aplicar a una preparación que tiene desintegración rápida, especialmente una tableta de desintegración oral. También, en el último caso, existe la posibilidad de que el costo de empaquetado se aumente, o la etapa de empaquetado sea complicada.

Arte Previo

Documento de patente

[0008]

Documento de patente 1: JP-A No. 2001-206877

Documento de patente 2: JP-A No. 2010-503723

Documento de Patente 3: Publicación Internacional No. WO2010/030201

Documento de Patente 4: Publicación Internacional No. WO2010/087462

Documento de Patente 5: Publicación Internacional No. WO2010/134540

Documento de patente 6: JP-A No. 2013-133291

Documento de Patente 7: Publicación Internacional No. WO2012/074110

Documento de Patente 8: JP-A No. 2005-518360

Documento de patente 9: JP-A No. 2009-545561

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

[0009]

Por consiguiente, ha habido una demanda de una tableta oral de rosuvastatina o una sal de la misma que se desintegre, especialmente sal de calcio de rosuvastatina, que sea estable a la luz, y la temperatura y/o la humedad.

Medios para resolver los problemas

[0010]

Los presentes inventores estudiaron intensamente para desarrollar una tableta de desintegración oral de rosuvastatina que sea estable a la luz y la temperatura y/o la humedad y que se desintegre rápidamente en una cavidad oral y, en consecuencia, la presente invención se completó descubriendo la formulación óptima. Específicamente, la formulación es una tableta de múltiples capas que tiene una estructura de dos capas que consiste en una capa de ingrediente activo que contiene un ingrediente activo de rosuvastatina o una sal de la misma y una capa externa adyacente a la capa de ingrediente activo o una tableta multicapa que comprende una capa de ingrediente activo que contiene un ingrediente activo de rosuvastatina o una sal de la misma, y capas externas que emparedan la capa de ingrediente activo.

[0011]

Es decir, la presente invención se refiere a:

- (1) una tableta multicapa que comprende ácido (E)-7- [4- (4-fluorofenil)-6-isopropil-2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S) 3,5-dihidroxi-6-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como el ingrediente activo, un estabilizador a la luz y una sal inorgánica o un óxido básico,
- (2) la tableta multicapa según (1), que tiene una estructura de dos capas que consiste en una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo, y una capa externa adyacente a la capa de ingrediente activo,
- (3) la tableta multicapa de acuerdo con (1), que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo, y capas externas que emparedan la capa de ingrediente activo,
- (4) la tableta multicapa de acuerdo con (3), que tiene una estructura de tres capas,
- (5) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de los anteriores (2) a (4), en la que el estabilizador a la luz está contenido en la capa de ingrediente activo,
- (6) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de los anteriores (2) a (4), en la que la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo,

(7) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de los anteriores (2) a (4), en la que el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo,

(8) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de los anteriores (2) a (4), en la que el estabilizador a la luz está contenido en al menos una capa externa,

(9) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de los anteriores (2) a (4), en la que el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico contienen la capa de ingrediente activo y al menos una capa externa contiene estabilizador a la luz,

(10) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de los anteriores (1) a (9), en la que el estabilizador a la luz es uno o más seleccionados del grupo que consiste en colorante de alquitrán para alimentos, colorante de alquitrán encerado para alimentos, colorante natural para alimentos, óxido férrico y óxido de titanio,

(11) la tableta multicapa de acuerdo con (10), en la que el estabilizador a la luz es uno o más seleccionados del grupo que consiste en el Rojo para alimento No. 2, el Rojo para alimento No. 3, el Rojo para alimento No. 102, el Rojo para alimento No. 104, el Rojo para alimento No. 105, Rojo para alimento No. 106, Amarillo para alimento 4, Amarillo para alimento 5, Verde para alimento 3, Azul

para alimento 1, Azul para alimento 2, laca de aluminio rojo para alimento No. 3, laca de aluminio amarillo para alimento No. 4, laca de aluminio amarillo para alimento No. 5, laca de aluminio azul para alimento No. 1, laca de aluminio azul para alimento No. 2, carmín, clorofilina de cobre sódica, clorofila de cobre, colcotar, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido negro de hierro, óxido amarillo de hierro, y óxido de titanio,

(12) la tableta multicapa según (10), en la que el estabilizador a la luz es uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido negro de hierro, óxido amarillo de hierro y óxido de titanio,

(13) la tableta multicapa de acuerdo con (10), en la que el estabilizador a la luz es óxido férrico amarillo,

(14) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de (1) a (10), en la que la sal inorgánica o el óxido básico es uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio y aluminio, hidróxido de aluminio, gel de hidróxido de aluminio, coprecipitados de hidróxido de aluminio-hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, silicato de calcio, fosfato tribásico de calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio hidratado y citrato de sodio hidratado,

(15) la tableta multicapa de acuerdo con (14), en la que la sal inorgánica o el óxido básico es óxido de magnesio,

(16) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de (1) a (15), en la que el estabilizador a la luz es óxido férrico amarillo y la sal inorgánica o el óxido básico es óxido de magnesio,

(17) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de (1) a (16), en la que el ingrediente activo es sal de calcio del ácido (E)-7- [4- (4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico y

(18) la tableta multicapa de acuerdo con cualquiera de (1) a (17), que es una tableta de desintegración oral.

Efecto de la invención

[0012]

La tableta de desintegración oral de la presente invención (en lo sucesivo, denominada "preparación presente") es una tableta de desintegración oral que mejora la estabilidad frente a la luz y la temperatura, tiene también una alta dureza de la tableta y además tiene un rápido tiempo de desintegración oral.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

[0013]

En la presente descripción, el ingrediente activo (fármaco) es ácido (E)-7- [4- (4-fluorofenil)-6-isopropil-2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S) -3,5-dihidroxi-6-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (en lo sucesivo, también denominado rosuvastatina), especialmente sal de calcio del ácido (E) -7- [4- (4-fluorofenil) 6-isopropil-2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico (de aquí en adelante, también denominado "rosuvastatina de calcio"). Este compuesto se describe en la Solicitud de Patente Europea No. 0521471 y Bioorganic and Medicinal Chemistry (1997).

[0014]

Un contenido del ingrediente activo (fármaco) en la presente preparación puede ser una cantidad en la que se obtiene la eficacia del fármaco. Por ejemplo, el contenido es 0,01 a 90% en peso, preferiblemente 0,025 a 80% en peso, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es superior a estas cantidades, existe la posibilidad de que la desintegración de la tableta se ralentice, y cuando el contenido es menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que una preparación se haga más grande, o se deben tomar grandes cantidades de tabletas.

[0015]

En la presente descripción, se prefiere que la estructura de la preparación sea una tableta de múltiples capas, para mejorar la estabilidad a la luz de la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La tableta multicapa es una tableta que tiene dos o más capas de componentes de capa. La estructura de la presente preparación es 1) una estructura de dos capas que consiste en una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una capa externa adyacente a la capa de ingrediente activo, o 2) una estructura multicapa de tres capas o más que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y capas exteriores que emparedan la capa de ingrediente activo. La estructura multicapa es preferiblemente una estructura de tres capas que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y capas exteriores que emparedan la capa de ingrediente activo. Además, la capa de ingrediente activo y la capa externa pueden contener un ingrediente activo adicional distinto de la rosuvastatina. Un contenido de la capa de ingrediente activo es de 20 a 80% en peso, preferiblemente de 30 a 70% en peso, más preferiblemente de 40 a 60% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Un contenido de la capa exterior es un contenido restante

determinado restando el contenido de la capa de ingrediente activo de una cantidad total de la preparación.

[0016]

La presente preparación contiene un estabilizador a la luz con el fin de mejorar la estabilidad a la luz de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El estabilizador a la luz puede estar contenido en cualquier capa de la preparación que tenga una estructura multicapa y puede estar preferiblemente contenida en la capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo.

[0017]

En la presente descripción, el estabilizador a la luz puede ser un agente aditivo que puede estabilizar la rosuvastatina, especialmente la rosuvastatina de calcio, contra la luz, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. Los ejemplos incluyen colorante de alquitrán para alimentos, colorante de alquitrán lacados para alimentos, colorante natural para alimento, óxido férrico y óxido de titanio. Preferiblemente, los ejemplos incluyen Rojo para alimento No. 2, el Rojo para alimento No. 3, el Rojo para alimento No. 102, el Rojo para alimento No. 104, el Rojo para alimento No. 105, Rojo para alimento No. 106, Amarillo para alimento

4, Amarillo para alimento 5, Verde para alimento 3, Azul para alimento 1, Azul para alimento 2, laca de aluminio rojo para alimento No. 3, laca de aluminio amarillo para alimento No. 4, laca de aluminio amarillo para alimento No. 5, laca de aluminio azul para alimento No. 1, laca de aluminio azul para alimento No. 2, carmín, clorofilina de cobre sódica, clorofila de cobre, colcotar, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido negro de hierro, óxido amarillo de hierro, y óxido de titanio. El estabilizador a la luz es más preferiblemente óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, óxido negro de hierro, óxido amarillo de hierro y/u óxido de titanio, particularmente preferido óxido férrico amarillo.

[0018]

En la presente descripción, un contenido del estabilizador a la luz puede ser una cantidad en la que la rosuvastatina, especialmente la rosuvastatina de calcio, se estabilice contra la luz. Por ejemplo, el contenido es 0,01 a 80% en peso, preferiblemente 0,025 a 70% en peso, más preferiblemente 0,05 a 50% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es mayor que estas cantidades, existe la posibilidad de que una preparación no se pueda fabricar y cuando el contenido sea menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que la estabilización contra la luz sea insuficiente.

[0019]

La presente preparación contiene una sal inorgánica o un óxido básico con el fin de mejorar la estabilidad de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a la temperatura y/o la humedad. La sal inorgánica es una sal o un mineral que se forma reemplazando hidrógeno de un ácido inorgánico con un metal. El óxido básico es un óxido de un elemento metálico que forma una base a través de la reacción con el agua o forma una sal a través de la reacción con un ácido. La sal inorgánica o el óxido básico puede estar contenido en cualquier capa de la preparación que tenga una estructura multicapa y puede estar preferiblemente contenida en la capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo.

[0020]

En la presente descripción, la sal inorgánica o el óxido básico puede ser un agente aditivo que estabilice la rosuvastatina, especialmente la rosuvastatina de calcio, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. La sal inorgánica o el óxido básico es, por ejemplo, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio y aluminio, gel de hidróxido de aluminio, coprecipitados de hidróxido de aluminio-hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, silicato de calcio, fosfato tribásico de calcio, acetato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de

sodio anhidro, carbonato de sodio hidratado y/o citrato de sodio. La sal inorgánica o el óxido básico es preferiblemente óxido de magnesio.

[0021]

En la presente descripción, un contenido de la sal inorgánica o del óxido básico puede ser una cantidad en la que la rosuvastatina, especialmente la rosuvastatina de calcio, se estabilice frente a la temperatura y a la humedad. Por ejemplo, el contenido es 0,01 a 80% en peso, preferiblemente 0,025 a 70% en peso, más preferiblemente 0,05 a 50% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es superior a estas cantidades, existe la posibilidad de que una preparación no pueda fabricarse y cuando el contenido sea menor que estas cantidades, existe la posibilidad que la estabilización, especialmente la estabilización a altas temperaturas y alta humedad no se pueda alcanzar.

[0022]

En la presente preparación, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico se pueden usar en combinación. Una combinación preferida es el óxido férrico amarillo y/o el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico.

[0023]

En el caso de utilizar el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico en combinación, una combinación preferida y un contenido de los mismos son óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico y, en este caso 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo y 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, preferiblemente 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 50% en peso de óxido férrico amarillo y de 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio, sobre la base de una cantidad total de la preparación. En el caso en la que el estabilizador a la luz es óxido de titanio y la sal inorgánica o el óxido básico es óxido de magnesio, un contenido de esta combinación preferida es 0,01 a 80% en peso de óxido de titanio y 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, preferiblemente 0,025 a 70% en peso de óxido de titanio y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 50% en peso de óxido de titanio y 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio, sobre la base de una cantidad total de preparación. En el caso en que el estabilizador a la luz es óxido férrico amarillo y óxido de titanio, la sal inorgánica o el óxido básico es óxido de magnesio, un contenido de esta combinación preferida es 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo y óxido de titanio y 0,01 a 80 en peso de óxido de magnesio, preferiblemente 0,025 a 70% en peso de óxido de titanio y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 50% en peso de óxido de titanio y 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio, con base en una cantidad total de la preparación.

[0024]

La presente preparación puede contener un desintegrador, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los estándares farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares Japoneses de Aditivos Alimenticio. Los ejemplos incluyen carmelosa, crospovidona, croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, carboximetilalmidón de sodio, e hidroxipropilcelulosa baja sustituida. El desintegrador es preferiblemente carmelosa.

[0025]

Un contenido del desintegrador es, por ejemplo, 1 a 30% en peso, preferiblemente 5 a 25% en peso, más preferiblemente 7,5 a 20% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es mayor que estas cantidades, existe la posibilidad de que la dureza de una tableta se reduzca, y cuando el contenido sea menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que el tiempo de desintegración de la tableta se haga más largo.

[0026]

La presente preparación puede contener un excipiente, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. Ejemplos incluyen jarabe de almidón de

maltosa hidrogenado en polvo, glucosa, fructosa, lactosa, D-manitol, eritritol, maltitol, trehalosa, sorbitol, sucrosa, sacarosa, fructo-oligosacárido, palatinosa, maltosa, almidón de maltosa hidrogenado, jarabe en polvo, jarabe de almidón, lactosa, Almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, anhídrido silícico, fosfato de calcio anhidro, hidrogeno fosfato de calcio anhidro, carbonato de calcio precipitado y silicato de calcio. El excipiente es preferiblemente hidrogenofosfato cálcico anhidro y/o celulosa microcristalina.

[0027]

Un contenido del excipiente es, por ejemplo, de 1 a 95% en peso, preferiblemente de 2,5 a 92,5% en peso, más preferiblemente de 5 a 90% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es superior a estas cantidades, existe la posibilidad de que una preparación se haga más grande, o se tomen grandes cantidades de tabletas, y cuando el contenido sea menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que una tableta no pueda fabricarse.

[0028]

La presente preparación puede contener un edulcorante, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. Ejemplos incluyen aspartamo, ácido

aminoacético, fructosa, jarabe de almidón de maltosa hidrogenado, regaliz, extracto de regaliz, xilitol, glicirricinato dipotásico, glicirrizinato disodico, glicirricinato de dimonoamonio, sacarina, sacarina sódica, taumatina, glucosa, jarabe de almidón de maltosa hidrogenado en polvo, maltitol, maltosa D-manitol, jarabe de almidón, sucralosa, acesulfamo potásico, neotame y stevia o sal de la misma. El edulcorante es preferiblemente sucralosa, acesulfame de potasio y/o taumatina.

[0029]

Un contenido del edulcorante es, por ejemplo, no superior al 10% en peso, preferiblemente del 0,01 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 7,5% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es mayor que estas cantidades, existe la posibilidad de que no se pueda fabricar una tableta y cuando el contenido sea menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que la dulzura no surja suficientemente.

[0030]

La presente preparación puede contener un agente de fluidez, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. Ejemplos del agente de fluidez incluyen dióxido de silicio hidratado, ácido silícico anhidro ligero, ácido silícico

anhidro pesado, óxido de titanio, silicato de aluminio sintético y talco, y el agente de fluidez es preferiblemente dióxido de silicio hidratado y/o ácido silícico anhidro ligero.

[0031]

Un contenido del agente de fluidez es, por ejemplo, 0,01 a 15% en peso, preferiblemente 0,05 a 10% en peso, más preferiblemente 0,1 a 7,5% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es superior a estas cantidades, existe la posibilidad de que una preparación se haga más grande, o se tomen grandes cantidades de tabletas, y cuando el contenido sea menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que una tableta no pueda fabricarse.

[0032]

La presente preparación puede contener un lubricante, y se pueden usar los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. Los ejemplos incluyen estearil fumarato de sodio, éster de ácido graso de sacarosa, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y dióxido de silicio hidratado, pero se prefiere estearato de magnesio.

[0033]

Un contenido del lubricante es, por ejemplo, 0,001 a 2% en peso, preferiblemente 0,001 a 1% en peso, más preferiblemente 0,001 a 0,8% en peso con base en una cantidad total de la preparación. Cuando el contenido es mayor que estas cantidades, existe la posibilidad de que la dureza o desintegración de la tableta se reduzca, y cuando el contenido es menor que estas cantidades, existe la posibilidad de que una tableta no pueda fabricarse.

[0034]

La presente preparación puede contener un agente aditivo, excepto los mencionados anteriormente, si es necesario, y los descritos en la Farmacopea Japonesa, los Estándares Farmacéuticos fuera de la Farmacopea Japonesa, los Excipientes Farmacéuticos Japoneses y estándares japoneses de Aditivos Alimenticios. Además, un contenido de estos agentes aditivos puede ser una cierta proporción. Ejemplos del agente aditivo excepto los mencionados anteriormente incluyen un perfume, un agente aglutinante, un agente colorante, un agente enmascarador del sabor y un agente de revestimiento.

El perfume incluye los llamados agentes **aromatizantes**, como los del azúcar, el plátano, el extracto de naranja, el aceite de naranja, el caramelo, el alcanfor, el aceite de corteza de canela, el aceite de hierbabuena, el extracto de fresa, el extracto de chocolate, el aroma de cereza, el aceite de naranja agria, el aceite de

pino, el aceite de menta, el sabor a vainilla, el extracto amargo, el sabor a fruta, el extracto de menta, el sabor a mezcla, el aroma a menta, el mentol, el polvo de limón, el aceite de limón y el aceite de rosa y el perfume es preferiblemente sabor a azúcar.

Ejemplos del agente aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, acacia, acacia en polvo, gelatina, agar, dextrina, pululano, povidona, alcohol polivinílico, celulosa microcristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carmelosa, carmelosa sódica, Hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hipromelosa.

Ejemplos del agente de color incluyen óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, colorantes alimenticios tales como el rojo para alimento No. 3, el amarillo para alimento No. 5 y el azul para alimento No.1, óxido marrón de hierro, óxido negro de hierro, clorofila de cobre, cobre clorofilina sódica, riboflavina, butirato de riboflavina y polvo de té verde.

Ejemplos del agente de enmascaramiento del sabor incluyen ácido ascórbico y una sal del mismo, aspartamo, sucralosa, glicina, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido cítrico y una sal del mismo (citrato de sodio), ácido cítrico anhidro, ácido L glutámico y una sal del

mismo, ácido succínico y una sal del mismo, ácido acético, ácido tartárico y una sal del mismo, hidrogenocarbonato de sodio, ácido fumárico y una sal del mismo, ácido málico y una sal del mismo, ácido acético glacial, ácido inosínico disódico y miel.

Ejemplos del agente de revestimiento incluyen alcohol polivinílico, etilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, carmelosa, carmelosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de PVA, líquido de dispersión del copolímero de metacrilato de etilo y metacrilato de ácido acrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, Opadry, cera de carnauba, polímeros vinilcarboxi, copolímero de metacrilato seco, copolímero de metacrilato metil-metacrilato etil dimetilamino, alcohol estearílico, goma laca, cetanol, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, mezcla de fumarato-ácido esteárico-polivinilacetato dietilamino- acetato hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilacetato dietilamio polivinil alcohol, copolímero de metacrilato y copolímero del ácido 2-metil-5-vinilpiridina metilacrilato-metacrílico.

[0035]

Una forma de dosificación de la presente preparación es una tableta regulada en las reglas generales para preparaciones de la farmacopea japonesa.

[0036]

Un método de fabricación de la presente preparación se realiza por 1) mezclando un fármaco y agentes aditivos y comprimiendo la mezcla (proceso de compresión directa de polvo), 2) mezclando y granulando un fármaco y agentes aditivos y comprimiendo los gránulos (proceso de compresión de gránulos), o 3) mezclando y granulando agentes aditivos y luego mezclar los gránulos con un fármaco, seguido por compresión. El método de fabricación se realiza preferiblemente mezclando un fármaco y agentes aditivos y comprimiendo la mezcla. En el caso de 2), los gránulos se pueden fabricar mediante un procedimiento de granulación usualmente utilizado en productos farmacéuticos. Los ejemplos incluyen el proceso de granulación en seco, el proceso de granulación por extrusión, el proceso de granulación por agitación, el proceso de granulación en lecho fluidizado y el proceso de granulación por rodadura. Los gránulos se pueden recubrir con un agente de revestimiento.

[0037]

En el caso de realizar la formación de tabletas, el moldeo por compresión se lleva a cabo usando una única máquina de tabletas, una máquina rotatoria de tabletas o similar. Para el moldeo por compresión, se puede añadir un lubricante mediante el uso de un proceso de compresión ordinario (proceso de mezcla interno) o un proceso de lubricación externo que une el lubricante a los punzones y al mortero de una máquina de tabletas. Un aparato que realiza el proceso de

lubricación externa es ELSP1-tipo III fabricado por Kikusui Seisaksho Ltd, o similares. Un polvo mezclado fabricado mediante el proceso de mezclado interno puede ser moldeado por compresión mediante el uso del proceso de lubricación externo.

[0038]

Con respecto al moldeo de la presente preparación, se puede adoptar cualquier forma; por ejemplo, se puede usar una forma de un círculo, una elipse, una esfera, una barra o una rosca, y además, la presente preparación se puede recubrir. Además, se puede impartir una impresión como una marca y una letra para mejorar la discriminabilidad, o una línea de división para la revisión.

[0039]

Un diámetro de la presente preparación puede ser un tamaño que permita a un paciente tomar la presente preparación, y es usualmente de 3 a 20 mm, preferiblemente de 4 a 15 mm, más preferiblemente de 5 a 10 mm.

[0040]

Un espesor de la presente preparación puede ser un tamaño que permita a un paciente tomar la presente preparación, y es usualmente de 1 a 9 mm, preferiblemente de 1,5 a 7 mm, más preferiblemente de 1,75 a 5 mm.

[0041]

Los espesores de la capa de ingrediente activo y la capa externa de la presente preparación pueden ser espesores en los que el ingrediente activo es estable, un espesor de la capa de ingrediente activo es normalmente del 2,5 al 90%, preferiblemente del 5 al 85%, más preferiblemente de 10 a 80% en peso, con base en un grosor del conjunto, y un espesor total de la capa exterior es usualmente de 10 a 97,5%, preferiblemente de 15 a 95%, más preferiblemente de 20 a 90% con base en un grosor del conjunto.

[0042]

La presente preparación tiene una estructura multicapa y puede contener el ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico en cada una de las capas, la externa y la capa de ingrediente activo. Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico es 1) una formulación en la que el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa, y el ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 2) una formulación en la que el ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 3) una formulación en la que el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa, y el ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del

ingrediente activo, o 4) una formulación en la que la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa, y el ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, con lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina o rosuvastatina de calcio.

[0043]

En el caso de la estructura multicapa como se ha descrito anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso del ingrediente activo, 0,01 a 80% en peso del estabilizador a la luz y 0,01 a 80% en peso de la sal inorgánica o el óxido básico, preferentemente 0,025 a 80% en peso del ingrediente activo, 0,025 a 70% en peso del estabilizador a la luz y 0,025 a 70% en peso de la sal inorgánica u Óxido básico, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso del ingrediente activo, 0,05 a 50% en peso del estabilizador a la luz y 0,05 a 50% en peso de la sal inorgánica o el óxido básico.

[0044]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico es 1) una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el

estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, 2) una formulación en la que la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 3) una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo o 4) una formulación en la que el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico está contenido en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, por lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio.

[0045]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo y 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, preferiblemente

0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido férrico amarillo y 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio.

[0046]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico es 1) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, 2) una formulación en la que la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 3) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, o 4) una formulación en la que el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente

activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, con lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio.

[0047]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido de titanio y 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, preferiblemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido de titanio y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido de titanio y 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio.

[0048]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico es 1) una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, 2) una formulación en la

que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 3) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, o 4) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, con lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio.

[0049]

En el caso de la estructura multicapa como se ha descrito anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo y 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, preferiblemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025

a 70% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo y 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio.

[0050]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz y la sal inorgánica o el óxido básico es 1) una formulación en la que el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el Ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, 2) una formulación en la que están contenidos el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como el estabilizadores a la luz en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 3) una formulación en la que el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz están contenidos en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, 4) una formulación en la que el óxido férrico amarillo y el óxido

de titanio como los estabilizadores a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como el estabilizadores a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, 5) una formulación en la que el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 6) una formulación en la que el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 7) una formulación en la que la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 8) una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los

estabilizadores a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo , 9) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 10) una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 11) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 12) una formulación en la que el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico está contenido en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo y el óxido de titanio como los estabilizadores a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 13) una formulación en

la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 14) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, 15) una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido de titanio como el estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, o 16) una formulación en la que el óxido de titanio como el estabilizador a la luz está contenido en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como estabilizador a la luz y el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa del ingrediente activo, por lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio.

[0051]

En el caso de la estructura multicapa como se ha descrito anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo y 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, preferiblemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo y 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo y 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio.

[0052]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz, la sal inorgánica o el óxido básico y el desintegrador es una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz y la carmelosa como el desintegrador están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico y la carmelosa como el desintegrador están contenidos en la capa de ingrediente activo, por lo que el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio se estabiliza a la vez que se puede fabricar una tableta de desintegración oral que tiene alta dureza y un corto tiempo de desintegración.

[0053]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo, 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio y 1 a 30% en peso de carmelosa, preferiblemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo, 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio y 5 a 25% en peso de carmelosa, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido de titanio y óxido férrico amarillo, 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio y 7,5 a 20% en peso de carmelosa.

[0054]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz, la sal inorgánica o el óxido básico, el desintegrador y el excipiente es una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, la carmelosa como el desintegrador y el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina como los excipiente están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico, la carmelosa como el desintegrador y el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes están contenidos en la capa de

ingrediente activo, por lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio a la vez que se puede fabricar una tableta de desintegración oral que tiene alta dureza y un corto tiempo de desintegración.

[0055]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo, 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, 1 a 30% en peso de carmelosa y 1 a 95% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, preferiblemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo, 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, 5 a 25% en peso de carmelosa y 2,5 a 92,5% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido férrico amarillo, 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio, 7,5 a 20% en peso de carmelosa y 5 a 90% en peso de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina.

[0056]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz, la sal inorgánica o el óxido básico, el desintegrador, el excipiente y el edulcorante es

una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, la carmelosa como el desintegrador, el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes, y la sucralosa y el acesulfame potásico como los edulcorantes están contenidos en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico, la carmelosa como el desintegrador, el hidrogenofosfato cálcico anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes y la sucralosa y el acesulfame potásico como los edulcorantes están contenidos en la capa de ingrediente activo, por lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio a la vez que se puede fabricar una tableta de desintegración oral que tiene alta dureza y un corto tiempo de desintegración.

[0057]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo, 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, 1 a 30% en peso de carmelosa, 1 a 95% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina y no más del 10% en peso de sucralosa y acesulfamo potásico, preferentemente 0,025 a 80 % en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo, 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, 5 a

25% en peso de carmelosa, 2,5 a 92,5% en peso de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina y 0,01 a 10% en peso de sucralosa y acesulfame potásico, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido férrico amarillo, 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio, 7,5 a 20 % en peso de carmelosa, 5 a 90% en peso de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina y 0,1 a 7,5% en peso de sucralosa y acesulfamo de potasio.

[0058]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz, la sal inorgánica o el óxido básico, el desintegrador, el excipiente, el edulcorante y el agente de fluidez es una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, la carmelosa como el desintegrador, el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes, la sucralosa y el acesulfame potásico como los edulcorantes, y el ácido silícico anhidro ligero como agente de fluidez están contenidos en la capa externa, y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico, la carmelosa como el desintegrador, el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes, la sucralosa y el acesulfame de potasio como los edulcorantes y el ácido silícico anhidro ligero como agente de fluidez están contenidos en la capa de ingrediente activo, por lo que se estabiliza el ingrediente

activo de rosuvastatina de calcio a la vez que se puede fabricar una tableta de desintegración oral que tiene alta dureza y un corto tiempo de desintegración.

[0059]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo, 0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo, 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, 1 a 30% en peso de carmelosa, 1 a 95% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, no más del 10% en peso de sucralosa y acesulfame de potasio y de 0,01 a 15% en peso de ácido silícico anhidro ligero, preferiblemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo, 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, 5 a 25% en peso de carmelosa, 2,5 a 92,5% en peso de hidrogenofosfato de calcio anhidro y celulosa microcristalina, 0,01 a 10% en peso de sucralosa y acesulfame potásico y 0,1 a 10% en peso de ácido silícico anhidro ligero, más preferiblemente 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,05 a 50% en peso de óxido férrico amarillo, 0,05 a 50% en peso de óxido de magnesio, 7,5 a 20% en peso de carmelosa, 5 a 90% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, 0,1 a 7,5% en peso de sucralosa y acesulfame de potasio y 0,2 a 7,5% en peso de ácido silícico anhidro ligero.

[0060]

Una formulación preferida del ingrediente activo, el estabilizador a la luz, la sal inorgánica o el óxido básico, el desintegrador, el excipiente, el edulcorante, el agente de fluidez y el lubricante es una formulación en la que el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, la carmelosa como el desintegrador, el hidrogenofosfato cálcico anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes, la sucralosa y el acesulfame potásico como los edulcorantes, el ácido silícico anhidro ligero como agente de fluidez y el estearato de magnesio como el lubricante están contenidos en la capa externa y la rosuvastatina de calcio como el ingrediente activo, el óxido férrico amarillo como el estabilizador a la luz, el óxido de magnesio como la sal inorgánica o el óxido básico, la carmelosa como el desintegrador, el hidrogenofosfato de calcio anhidro y la celulosa microcristalina como los excipientes, la sucralosa y el acesulfame de potasio como los edulcorantes, el ácido silícico anhidro ligero como el agente de fluidez y el estearato de magnesio como el lubricante están contenidos en la capa del ingrediente activo, por lo que se estabiliza el ingrediente activo de rosuvastatina de calcio a la vez que se puede fabricar una tableta de desintegración oral que tiene alta dureza y un corto tiempo de desintegración.

[0061]

En el caso de la estructura multicapa descrita anteriormente, los contenidos respectivos con base en una cantidad total de la preparación son, por ejemplo,

0,01 a 90% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,01 a 80% en peso de óxido férrico amarillo, 0,01 a 80% en peso de óxido de magnesio, 1 a 30% en peso de carmelosa y 1 a 95% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, no más del 10% en peso de sucralosa y acesulfame de potasio, de 0,01 a 15% en peso de ácido silícico anhidro ligero y 0,001 a 2% en peso de estearato de magnesio, preferentemente 0,025 a 80% en peso de rosuvastatina de calcio, 0,025 a 70% en peso de óxido férrico amarillo, 0,025 a 70% en peso de óxido de magnesio, 5 a 25% en peso de carmelosa, 2,5 a 92,5% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, 0,01 a 10% en peso de sucralosa y acesulfame potásico, 0,1 a 10% en peso de ácido silícico anhidro ligero y 0,001 a 1% en peso de estearato de magnesio, mas preferiblemente de 0,05 a 70% en peso de rosuvastatina de calcio, de 0,05 a 50% en peso de óxido férrico amarillo, del 0,05 al 50% en peso de óxido de magnesio, de 7,5 al 20% en peso de carmelosa, de 5 al 90% en peso de hidrogenofosfato cálcico anhidro y celulosa microcristalina, de 0,1 a 7,5% en peso de sucralosa y acesulfame de potasio, 0,2 a 7,5% en peso de ácido silícico anhidro ligero y 0,001 a 0,8% en peso de estearato de magnesio.

[0062]

La presente preparación es útil como una tableta de desintegración oral, se desintegra rápidamente en una cavidad oral por la saliva y se puede tomar suavemente sin dejar grumosidad. Un tiempo de desintegración de la presente

preparación es del orden de usualmente 1 a 60 segundos, preferiblemente 1 a 40 segundos, más preferiblemente 1 a 30 segundos.

[0063]

Aunque normalmente se sabe que un valor del orden de 30 a 70 N está libre de problemas en cuanto a la dureza (valor de medición en un medidor de dureza de tabletas) de la presente preparación, la dureza de la tableta de desintegración oral de la presente invención está en el orden de 10 a 200 N, preferiblemente de 30 a 150 N.

[0064]

Cuando se toma una tableta de desintegración oral, se puede sentir amargo, dependiendo de un ingrediente activo. El ingrediente activo de rosuvastatina de calcio en sí es amargo. Sin embargo, en el caso de la presente preparación, el amargo apenas se siente y la presente preparación se puede tomar por desintegración en una cavidad oral, porque la capa de ingrediente activo está cubierta con la capa externa sustancialmente libre del ingrediente activo. Además, lo amargo se reduce añadiendo un edulcorante o un agente enmascarante del sabor en la presente preparación.

[0065]

En la presente invención, también es posible fabricar por adelantado una preparación (e.g., polvos o gránulos) que contiene el ingrediente activo y que tiene disminuido el sabor amargo, y luego mezclar la preparación con los ingredientes anteriores para fabricar una tableta. En este caso, se puede fabricar una tableta de desintegración oral que tiene disminuido el amargo.

[0066]

La presente preparación se puede tomar sin desintegrarse en una cavidad oral o puede tomarse junto con agua.

Ejemplos

[0067]

La presente invención se explicará con más detalle a continuación por medio de ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de referencia, pero estos no limitan la presente invención. Las tabletas obtenidas en los Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Referencia se fabricaron mediante los siguientes métodos

[0068]

1. Proceso de fabricación de la tableta de una sola capa

La Tabla 1 muestra una formulación de tableta por tableta. El fármaco utilizado fue rosuvastatina de calcio (fabricado por AstraZeneca plc). Además, el

estabilizador a la luz usado es óxido férrico amarillo (fabricado por Kishi Kasei Co., Ltd.), y la sal inorgánica o el óxido básico utilizado es hidróxido de magnesio (fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), óxido de magnesio (Fabricado por ICL Industrial Products) y fosfato de calcio tribásico (fabricado por Innophos Inc.). Otros agentes aditivos utilizados son celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corp.), hidrogenofosfato cálcico anhidro (fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd.), sucralosa Por San-Ei Gen FFI, Inc.), acesulfame potásico (fabricado por Kirin Kyowa Foods Co., Ltd.), taumatina (fabricada por San-Ei Gen FFI, Inc.), ácido silícico anhidro ligero (fabricado por Cabot Corp.), Aceite de menta (fabricado por Koshiro Co., Ltd.), aceite de naranja (fabricado por Ogawa & Co., Ltd.) y estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt plc).

En el proceso de fabricación, la rosuvastatina de calcio y cualquiera de, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y fosfato de calcio tribásico como la sal inorgánica o el óxido básico se mezclan con celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio anhidro, carmelosa, sucralosa, acesulfame potásico, taumatina, ácido silícico anhidro ligero y 1-mentol o aceite de naranja como sabor para producir un polvo para tabletas. Este polvo para tabletas se comprime usando punzones y un mortero recubierto con estearato de magnesio en un aparato de ensayo de compresión para el estudio de la formulación (compresor estático modelo ABM100S fabricado por JT Toshi, Inc.) para preparar tabletas. Las

tabletas del Ejemplo Comparativo 2 se fabricaron como una formulación libre de la sal inorgánica o el óxido básico. En esta operación, los punzones utilizados tenían una forma redonda con un diámetro de 6,5 mm.

[0069]

2. Prueba de estabilidad de temperatura y humedad

Se colocó una muestra en una cámara de temperatura y humedad constante (fabricada por Nagano Science Co., Ltd.) y se almacenó a 40°C bajo una humedad relativa del 75% durante 4, 8 o 12 semanas. A continuación, las cantidades de lactona y otras sustancias relativas se midieron usando HPLC.

[0070]

3. Prueba de dureza

La dureza se midió usando un probador de dureza de tabletas (fabricado por ERWEKA International AG). El ensayo se llevó a cabo en dos tabletas, y se muestra un valor promedio de los mismos.

[0071]

4. Prueba de desintegración oral

Se midieron los tiempos de desintegración de dos tabletas utilizando un dispositivo de ensayo de desintegración de acuerdo con la prueba de desintegración de la 16ª Farmacopea Japonesa revisada (sin discos, solución de

ensayo: agua purificada). El tiempo de desintegración más grande se muestra en una tabla.

[0072]

[Tabla 1]

(Unidad: % p/p)

	Ejemplo 1 de Referencia	Ejemplo 2 de Referencia	Ejemplo 3 de Referencia	Ejemplo 1 Comparativo
Rosuvastatina de Calcio	2. 4 5	2. 4 5	2. 4 5	2. 4 5
Celulosa Microcristalina	3 0. 2 8	2 8. 4 3	2 8. 4 3	3 1. 1 9
Hidrogenofosfato de calcio	4 5. 3 3	4 5. 4 1	4 5. 4 1	5 4. 4 0
Carmelosa	9. 9 7	9. 9 9	9. 9 9	9. 9 7
Hidróxido de magnesio	9. 9 7	—	—	—
Óxido de magnesio	—	9. 9 9	—	—
Fosfato tribásico de calcio	—	—	9. 9 9	—
Sucralosa	0. 9 1	1. 3 6	1. 3 6	0. 9 1
Acesulfame de potasio	0. 4 5	0. 4 5	0. 4 5	0. 4 5
Taumatina	0. 0 9	—	—	0. 0 9
Ácido silícico anhidro ligero	0. 3 6	1. 4 5	1. 4 5	0. 3 6

Aceite de menta	0. 0 9	—	—	0. 0 9
Aceite de naranja	—	0. 3 6	0. 3 6	—
Estearato de magnesio	0. 0 9	0. 0 9	0. 0 9	0. 0 9
Suma	100.00	100.00	100.00	100.00

[0073]

5. Resultados de la prueba de estabilidad a la temperatura

La cantidad de una lactona de sustancia relativa primaria después del almacenamiento a 40°C bajo una humedad relativa del 75% durante 4, 8 ó 12 semanas se muestra en la Tabla 2 y las cantidades de otras sustancias relativas se muestran en la Tabla 3.

[0074]

[Tabla 2]

(Unidad: %)

Condiciones de almacenamiento	Ejemplo 1 de Referencia	Ejemplo 2 de Referencia	Ejemplo 3 de Referencia	Ejemplo 1 Comparativo
4 0 °C、 7 5 % de humedad relativa 4 p	N. D.	N. D.	7. 3 2	3 7. 7 6
4 0 °C、 7 5 % de humedad	N. D.	N. D.	5. 3 6	3 7. 1 2

relativa 8 p				
4 0 °C、 7 5 % de humedad relativa 1 2 p	N. D.	N. D.	8. 3 6	2 5. 4 7

N.D.: igual o inferior al límite de detección

[0075]

[Tabla 3]

(Unidad: %)

Condiciones de almacenamiento	Ejemplo 1 de Referencia	Ejemplo 2 de Referencia	Ejemplo 3 de Referencia	Ejemplo 1 Comparativo
4 0 °C、 7 5 % de humedad relativa 4 p	0. 2 1	0. 2 6	0. 9 3	1. 1 5
4 0 °C、 7 5 % de humedad relativa 8 p	0. 1 2	0. 2 1	0. 9 9	1. 5 2
4 0 °C、 7 5 % de humedad relativa 1 2 p	0. 1 9	0. 3 9	1. 7 0	1. 1 4

Como resultado, las formulaciones que contienen hidróxido de magnesio (Ejemplo 1 de Referencia), óxido de magnesio (Ejemplo 2 de Referencia) o fosfato de calcio tribásico (Ejemplo 3 de Referencia) como la sal inorgánica o el óxido

básico, en comparación con la formulación libre de la sal inorgánica o el óxido básico (Ejemplo 1 Comparativo), dio lugar a cantidades evidentemente bajas de lactona y otras sustancias relativas. Además, cuando se compararon las cantidades de lactona y otras sustancias relativas entre las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 de Referencia y la formulación del Ejemplo 3 de Referencia, se obtuvieron valores bajos en los Ejemplos 1 y 2 de Referencia.

[0076]

6. Resultados sobre la dureza de la tableta de una sola capa y el tiempo de desintegración

La dureza y los tiempos de desintegración de las tabletas de los Ejemplos 1, 2 y 3 de Referencia y el Ejemplo 1nComparativo se muestran en la Tabla 4. Como resultado, todas las tabletas tuvieron una dureza no inferior a 30 N y las tabletas se desintegraron en 30 segundos.

[0077]

[Tabla 4]

	Ejemplo 1 de Referencia	Ejemplo 2 de Referencia	Ejemplo 3 de Referencia	Ejemplo 1 Comparativo
Dureza de la Tableta (N)	6 5 . 5	3 7 . 0	3 4 . 0	7 9 . 0
Tiempo de Desintegración (s)	9 . 6	1 0 . 3	8 . 5	1 0 . 5

[0078]

7. Proceso de fabricación de una tableta de una sola capa que contiene un estabilizador a la luz

La Tabla 5 muestra una formulación de tableta por tableta. El fármaco utilizado fue rosuvastatina de calcio (fabricado por AstraZeneca plc). Además, el estabilizador a la luz usado fue óxido férrico amarillo (fabricado por Kishi Kasei Co., Ltd.), y la sal inorgánica o el óxido básico utilizado fue hidróxido de magnesio (fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.). Otros agentes aditivos utilizados fueron celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corp.), hidrogenofosfato cálcico anhidro (fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd.), sucralosa Por San-Ei Gen FFI, Inc.), acesulfame de potasio (fabricado por Kirin Kyowa Foods Co., Ltd.), taumatina (fabricada por San-Ei Gen FFI, Inc.), talco (fabricado por Fuji Talc Industrial Co., Ltd.), ácido silícico anhidro ligero (fabricado por Cabot Corp.), sabor a azúcar (fabricado por Ogawa & Co., Ltd.) y estearato de magnesio (fabricado por Mallinckrodt plc).

En el proceso de fabricación, se mezclaron rosuvastatina de calcio, óxido férrico amarillo, hidróxido de magnesio, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio anhidro, carmelosa, sucralosa, acesulfame potásico, taumatina, talco, ácido silícico anhidro ligero y sabor a azúcar para fabricar un polvo para tabletas. Este polvo para tabletas se comprimió usando punzones y un mortero recubierto con estearato de magnesio en un aparato de ensayo de compresión para el

estudio de la formulación (compresor estático modelo ABM100S fabricado por JT Toshi, Inc.) para preparar tabletas. Las tabletas del **Ejemplo 3 Comparativo(NO HAY EJEMPLO 3 COMPARATIVO EN EL OCUMENTO)** se fabricaron como una formulación libre del óxido férrico amarillo estabilizador a la luz. En esta operación, los punzones utilizados tenían una forma redonda con un diámetro de 6,5 mm.

[0079]

8. Prueba de estabilidad a la luz

Se colocó un espécimen en un aparato de ensayo de estabilidad a la luz (fabricado por Nagano Science Co., Ltd.) y se irradió con luz de 3570 lux a 25°C durante 336 horas (lámpara D65, iluminación integral: 600.000 lux.hr) y las cantidades de sustancias relativas se midieron usando HPLC.

[0080]

[Tabla 5]

(Unidad: p/p%)

	Ejemplo 2 Comparativo	Ejemplo 4 de Referencia
Rosuvastatina de Calcio	2 . 4 5	2 . 4 5
Celulosa Microcristalina	3 0 . 2 8	3 2 . 2 7
Hidrogenofosfato de calcio	4 9 . 8 6	4 0 . 8 0
Carmelosa	9 . 9 7	9 . 9 7
Hidróxido de magnesio	4 . 9 9	4 . 9 9
Sucralosa	1 . 3 6	1 . 3 6
Acesulfame de potasio	0 . 4 5	0 . 4 5
Taumatina	0 . 0 9	0 . 0 9
Oxido férrico amarillo	—	0 . 2 7

Talco	—	6. 8 0
Ácido silícico anhidro ligero	0. 3 6	0. 3 6
Sabor azúcar	0. 0 9	0. 0 9
Estearato de magnesio	0. 0 9	0. 0 9
Suma	1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0

[0081]

9. Resultados de la prueba de estabilidad a la luz

La Suma a de las cantidades de sustancias relativas después de la irradiación a la luz se muestra en la Tabla 6. Como resultado, la Suma a de las cantidades de sustancias relativas disminuyó en la formulación del Ejemplo 4 de Referencia que contenía óxido férrico amarillo, en comparación con la formulación de Ejemplo 2 Comparativo libre de óxido férrico amarillo, y la Suma fue aproximadamente 5%.

[0082]

[Tabla 6]

(Unidad: %)

	Ejemplo 2 Comparativo	Ejemplo 4 de Referencia
Suma de cantidades de sustancia relativas	1 2. 5 6	4. 8 6

[0083]

10. Resultados sobre la dureza de la tableta monocapa y el tiempo de desintegración

Los tiempos de dureza y desintegración de las tabletas del Ejemplo 2 Comparativo y del Ejemplo 4 de Referencia se muestran en la Tabla 7. Como resultado, todas las tabletas tuvieron una dureza no inferior a 30 N y las tabletas se desintegraron en 30 segundos.

[0084]

[Tabla 7]

	Ejemplo 2 Comparativo	Ejemplo 4 de Referencia
Dureza de la Tableta (N)	53.5	49.5
Tiempo de Desintegración (s)	8.1	6.8

[0085]

11. Proceso de fabricación de la tableta multicapa que contiene estabilizador a la luz

Las Tablas 8 y 9 muestran la formulación de tableta por tableta. El fármaco utilizado fue rosuvastatina de calcio (fabricado por AstraZeneca plc). Además, el estabilizador a la luz usado era óxido férrico amarillo (fabricado por Kishi Kasei Co., Ltd.) y óxido de titanio (fabricado por Toho Titanium Co., Ltd.), y la sal inorgánica o el óxido básico usado era óxido de magnesio (fabricado Por ICL Industrial Products). Otros agentes aditivos utilizados fueron celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corp.), hidrogenofosfato cálcico anhidro (fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), carmelosa

(fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd.), sucralosa Por San-Ei Gen FFI, Inc.), acesulfamo potásico (fabricado por Kirin Kyowa Foods Co., Ltd.), taumatina (fabricada por San-Ei Gen FFI, Inc.), ácido silícico anhidro ligero (fabricado por Cabot Corp.), Sabor de azúcar (fabricado por Ogawa & Co., Ltd.) y estearato de magnesio (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.).

En el proceso de fabricación, se mezclaron rosuvastatina de calcio, óxido férrico amarillo, óxido de titanio, óxido de magnesio, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico anhidro, carmelosa, sucralosa, acesulfame potásico, taumatina, ácido silícico anhidro ligero y sabor azucarado para fabricar un polvo mezclado para una capa de ingrediente activo. Se mezclaron óxido férrico amarillo, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico anhidro, carmelosa, sucralosa, acesulfamo potásico, taumatina, ácido silícico anhidro ligero y sabor de azúcar para fabricar un polvo mezclado para una capa externa. El polvo mezclado para una capa externa, el polvo mezclado para una capa de ingrediente activo y el polvo mezclado para una capa externa se cargaron en este orden a punzones y un mortero recubierto con estearato de magnesio y se comprimieron en un probador de compresión para estudio de formulación Compresor estático modelo ABM100S fabricado por JT Toshi, Inc.) para preparar tabletas. En esta operación, los punzones utilizados tenían una forma redonda con un diámetro de 6,5 mm para los Ejemplos 1 a 3 y un diámetro de 8 mm para los Ejemplos 4 a 6.

[0086]

12. Prueba de estabilidad a la luz

Se colocó un espécimen en un aparato de ensayo de estabilidad a la luz (fabricado por Nagano Science Co., Ltd.) y se irradió con luz de 3570 lux a 25°C durante 168 horas (lámpara D65, iluminación integral: 600.000 lux.hr) y Las cantidades de sustancias relativas se midieron usando HPLC.

[0087]

[Tabla 8]

(Unidad: % p/p)

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Capa Externa	Celulosa Microcristalina	9. 4 2	9. 4 2	9. 4 2
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 2. 4 5	1 2. 4 5	1 2. 4 5
	Carmelosa	2. 5 0	2. 5 0	2. 5 0
	Oxido férrico amarillo	0. 0 6	0. 0 6	0. 0 6
	Sucralosa	0. 3 1	0. 3 1	0. 3 1
	Acesulfame de potasio	0. 1 0	0. 1 0	0. 1 0
	Taumatina	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Acido silícico anhidro ligero	0. 0 8	0. 0 8	0. 0 8
	Sabor azúcar	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Estearato de magnesio	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Subtotal	2 5. 0 2	2 5. 0 2	2 5. 0 2
Capa de Ingrediente Activo	Rosuvastatina de Calcio	2. 2 5	2. 2 5	2. 2 5
	Celulosa Microcristalina	1 8. 2 6	1 8. 2 6	1 8. 2 6
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 8. 3 1	1 3. 3 1	8. 3 2
	Carmelosa	4. 9 9	4. 9 9	4. 9 9
	Óxido de magnesio	4. 9 9	4. 9 9	4. 9 9
	Oxido de Titanio	—	4. 9 9	9. 9 8
	Oxido férrico amarillo	0. 1 2	0. 1 2	0. 1 2

	Sucralosa	0. 6 2	0. 6 2	0. 6 2
	Acesulfame de potasio	0. 2 1	0. 2 1	0. 2 1
	Acido silícico anhidro ligero	0. 1 7	0. 1 7	0. 1 7
	Sabor azúcar	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Subtotal	4 9. 9 6	4 9. 9 6	4 9. 9 6
Capa externa	Celulosa Microcristalina	9. 4 2	9. 4 2	9. 4 2
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 2. 4 5	1 2. 4 5	1 2. 4 5
	Carmelosa	2. 5 0	2. 5 0	2. 5 0
	Oxido férrico amarillo	0. 0 6	0. 0 6	0. 0 6
	Sucralosa	0. 3 1	0. 3 1	0. 3 1
	Acesulfame de potasio	0. 1 0	0. 1 0	0. 1 0
	Taumatina	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 0 8	0. 0 8	0. 0 8
	Sabor azúcar	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Estearato de magnesio	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Subtotal	2 5. 0 2	2 5. 0 2	2 5. 0 2
Suma		1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0

[0088]

[Tabla 9]

(Unidad: % p/p)

		Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Capa externa	Celulosa Microcristalina	1 4. 1 3	1 4. 1 3	1 4. 1 3
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 8. 7 0	1 8. 7 0	1 8. 7 0
	Carmelosa	3. 7 4	3. 7 4	3. 7 4
	Óxido férrico amarillo	0. 0 9	0. 0 9	0. 0 9
	Sucralosa	0. 4 7	0. 4 7	0. 4 7
	Acesulfame de potasio	0. 1 6	0. 1 6	0. 1 6
	Taumatina	0. 0 6	0. 0 6	0. 0 6
	Ácido silícico	0. 1 2	0. 1 2	0. 1 2

	anhidro ligero			
	Sabor azúcar	0. 0 3	0. 0 3	0. 0 3
	Estearato de magnesio	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Subtotal	3 7. 5 2	3 7. 5 2	3 7. 5 2
Capa Ingrediente Activo	Rosuvastatina de Calcio	1. 1 2	1. 1 2	1. 1 2
	Celulosa Microcristalina	9. 1 3	9. 1 3	9. 1 3
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	9. 1 5	6. 6 5	4. 1 6
	Carmelosa	2. 4 9	2. 4 9	2. 4 9
	Óxido de magnesio	2. 4 9	2. 4 9	2. 4 9
	Óxido de titanio	—	2. 4 9	4. 9 9
	Óxido férrico amarillo	0. 0 6	0. 0 6	0. 0 6
	Sucralosa	0. 3 1	0. 3 1	0. 3 1
	Acesulfame de potasio	0. 1 0	0. 1 0	0. 1 0
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 0 8	0. 0 8	0. 0 8
	Sabor azúcar	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Subtotal	2 4. 9 7	2 4. 9 7	2 4. 9 7
Capa externa	Celulosa microcristalina	1 4. 1 3	1 4. 1 3	1 4. 1 3
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 8. 7 0	1 8. 7 0	1 8. 7 0
	Carmelosa	3. 7 4	3. 7 4	3. 7 4
	Óxido férrico amarillo	0. 0 9	0. 0 9	0. 0 9
	Sucralosa	0. 4 7	0. 4 7	0. 4 7
	Acesulfame de potasio	0. 1 6	0. 1 6	0. 1 6
	Taumatina	0. 0 6	0. 0 6	0. 0 6
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 1 2	0. 1 2	0. 1 2
	Sabor azúcar	0. 0 3	0. 0 3	0. 0 3
	Estearato de magnesio	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Subtotal	3 7. 5 2	3 7. 5 2	3 7. 5 2
Suma		1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0

[0089]

13. Resultados de la prueba de estabilidad a la luz

La Suma a de las cantidades de sustancias relativas después de la irradiación a la luz se muestra en la Tabla 10. Como resultado, la cantidad de óxido férrico amarillo en las tabletas individuales del Ejemplo 4 de Referencia fue 0,27% p/p mientras que la cantidad total de óxido férrico amarillo en las tabletas multicapa de los Ejemplos 1 a 6 fueron de 0,24% p/p, y la Suma a de las cantidades de las sustancias relativas se pudo disminuir drásticamente en los Ejemplos a pesar de la menor cantidad de óxido férrico amarillo. Además, se reveló que la Suma a de las cantidades de sustancias relativas disminuye adicionalmente en las formulaciones que contienen óxido de titanio, aunque estas preparaciones ligeramente blanquearon la lengua o una cavidad oral cuando se tomaron.

[0090]

[Tabla 10]

(Unidad: %)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Suma de las cantidades de las sustancias relativas	1. 9 4	0. 9 2	0. 6 8

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Suma de las cantidades de las sustancias relativas	1. 8 7	0. 9 4	0. 7 0

[0091]

14. Resultados sobre la dureza de la tableta y el tiempo de desintegración

La dureza y los tiempos de desintegración de las tabletas de los Ejemplos 1 a 6 se muestran en la Tabla 11. Como resultado, todas las tabletas tuvieron una dureza no inferior a 30 N, y las tabletas se desintegraron en 30 segundos.

[0092]

[Tabla 11]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Dureza de la tableta (N)	8 7 . 5	6 7 . 5	6 3 . 5
Tiempo de Desintegración (s)	1 0 . 0	1 1 . 9	1 4 . 8

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Dureza de la tableta (N)	1 3 9 . 0	1 2 5 . 5	1 2 1 . 5
Tiempo de Desintegración (s)	1 2 . 1	2 5 . 1	2 8 . 0

[0093]

15. Procedimiento para la fabricación de tabletas multicapa mediante el cambio del contenido del estabilizador a la luz

Las Tablas 12 y 13 muestran una formulación de tableta por tableta. El fármaco utilizado fue rosuvastatina de calcio (fabricado por AstraZeneca plc). Además, el estabilizador a la luz usado fue óxido férrico amarillo (fabricado por Kishi Kasei Co., Ltd.), y la sal inorgánica o el óxido básico usado fue óxido de magnesio (fabricado por Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.). Otros agentes aditivos

utilizados fueron celulosa microcristalina (fabricada por Asahi Kasei Chemicals Corp.), hidrogenofosfato cálcico anhidro (fabricado por Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd.), sucralosa por San-Ei Gen FFI, Inc.), acesulfamo potásico (fabricado por Kirin Kyowa Foods Co., Ltd.), taumatina (fabricada por San-Ei Gen FFI, Inc.), ácido silícico anhidro ligero (fabricado por Cabot Corp.), Aroma de azúcar (fabricado por Ogawa & Co., Ltd.) y estearato de magnesio (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.).

En el proceso de fabricación se mezclaron rosuvastatina de calcio, óxido férrico amarillo, óxido de magnesio, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico anhidro, carmelosa, sucralosa, acesulfame potásico, taumatina, ácido silícico anhidro ligero y sabor a azúcar para fabricar un polvo mezclado para una capa de ingrediente activo. Se mezclaron óxido férrico amarillo, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico anhidro, carmelosa, sucralosa, acesulfame potásico, taumatina, ácido silícico anhidro ligero y sabor de azúcar para fabricar un polvo mezclado para una capa externa. El polvo mezclado para una capa externa, el polvo mezclado para una capa de ingrediente activo y el polvo mezclado para una capa externa se cargaron en este orden a punzones y un mortero recubierto con estearato de magnesio y se comprimieron en un probador de compresión para estudio de formulación Compresor estático modelo ABM100S fabricado por JT Toshi, Inc.) para preparar tabletas. En esta operación, los

punzones utilizados tenían una forma redonda con un diámetro de 6,5 mm para los Ejemplos 7 a 9 y Ejemplo 3 Comparativo.

[0094]

16. Ensayo de estabilidad a la luz

El ensayo se realizó de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 6.

[0095]

[Tabla 12]

(Unidad: % p/p)

		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Capa Externa	Celulosa Microcristalina	9. 4 8	9. 4 4	9. 4 2
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 2. 4 4	1 2. 4 5	1 2. 4 5
	Carmelosa	2. 4 9	2. 5 0	2. 5 0
	Óxido férrico amarillo	0. 0 2	0. 0 4	0. 0 6
	Sucralosa	0. 3 1	0. 3 1	0. 3 1
	Acesulfame de potasio	0. 1 0	0. 1 0	0. 1 0
	Taumatina	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 4
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 0 8	0. 0 8	0. 0 8
	Sabor azúcar	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Estearato de magnesio	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Subtotal	2 5. 0 0	2 5. 0 0	2 5. 0 2
Capa de Ingrediente Activo	Rosuvastatina de Calcio	2. 2 5	2. 2 5	2. 2 5
	Celulosa Microcristalina	1 8. 3 7	1 8. 3 0	1 8. 2 6
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 8. 2 9	1 8. 3 0	1 8. 3 0
	Carmelosa	4. 9 9	4. 9 9	4. 9 9
	Óxido de magnesio	4. 9 9	4. 9 9	4. 9 9
	Óxido férrico amarillo	0. 0 4	0. 0 8	0. 1 2
	Sucralosa	0. 6 2	0. 6 2	0. 6 2

	Acesulfame de potasio	0. 2 1	0. 2 1	0. 2 1
	Taumatina			
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 1 7	0. 1 7	0. 1 7
	Sabor azúcar	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Subtotal	5 0. 0 0	5 0. 0 0	4 9. 9 6
Capa Externa	Celulosa Microcristalina	9. 4 8	9. 4 4	9. 4 2
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 2. 4 4	1 2. 4 5	1 2. 4 5
	Carmelosa	2. 4 9	2. 5 0	2. 5 0
	Óxido férrico amarillo	0. 0 2	0. 0 4	0. 0 6
	Sucralosa	0. 3 1	0. 3 1	0. 3 1
	Acesulfame de potasio	0. 1 0	0. 1 0	0. 1 0
	Taumatina	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 4
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 0 8	0. 0 8	0. 0 8
	Sabor azúcar	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
	Estearato de magnesio	0. 0 4	0. 0 4	0. 0 4
	Subtotal	2 5. 0 0	2 5. 0 0	2 5. 0 2
Suma		1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0	1 0 0. 0 0

[0096]

[Tabla 13]

(Unidad: % p/p)

		Ejemplo 3 Comparativo
Capa Externa	Celulosa Microcristalina	9. 4 8
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 2. 4 5
	Carmelosa	2. 5 0
	Óxido férrico amarillo	—
	Sucralosa	0. 3 1
	Acesulfame de potasio	0. 1 0
	Taumatina	0. 0 2
	Ácido silícico anhidro ligero	0. 0 8
	Sabor azúcar	0. 0 2

	Estearato de magnesio	0 . 0 4
	Subtotal	2 5 . 0 0
Capa de ingrediente activo	Rosuvastatina de Calcio	2 . 2 5
	Celulosa Microcristalina	1 8 . 3 8
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 8 . 3 0
	Carmelosa	4 . 9 9
	Óxido de magnesio	4 . 9 9
	Óxido férrico amarillo	—
	Sucralosa	0 . 6 2
	Acesulfame de potasio	0 . 2 1
	Taumatina	0 . 0 4
	Ácido silícico anhidro ligero	0 . 1 7
	Sabor azúcar	0 . 0 4
	Subtotal	5 0 . 0 0
Capa Externa	Celulosa Microcristalina	9 . 4 8
	Hidrogenofosfato de calcio anhidro	1 2 . 4 5
	Carmelosa	2 . 5 0
	Óxido férrico amarillo	—
	Sucralosa	0 . 3 1
	Acesulfame de potasio	0 . 1 0
	Taumatina	0 . 0 2
	Ácido silícico anhidro ligero	0 . 0 8
	Sabor azúcar	0 . 0 2
	Estearato de magnesio	0 . 0 4
	Subtotal	2 5 . 0 0
Suma		1 0 0 . 0 0

[0097]

17. Resultados de la prueba de estabilidad a la luz

La Suma de las cantidades de sustancias relativas después de la irradiación a la luz se muestra en la Tabla 14. Como resultado, en contraste con las tabletas del Ejemplo 3 Comparativo libres de óxido férrico amarillo, la Suma de las

cantidades de sustancias relativas pudo ser drásticamente disminuida en las tabletas de los Ejemplos 7 a 9 que contienen no menos de 0,08% p/p de óxido férrico amarillo. También se encontró que un contenido más grande de óxido férrico amarillo conduce a una cantidad menor de sustancias relativas producidas.

[0098]

[Tabla 14]

(Unidad: %)

	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 3 Comparativo
Suma de las cantidades de sustancias relativas	3 . 3 7	2 . 6 8	2 . 3 8	6 . 2 1

Disponibilidad en la industria

[0099]

Se puede proporcionar una tableta que es estable frente a la luz y la temperatura y/o la humedad y está a un nivel práctico como una tableta de desintegración oral que contiene rosuvastatina o una sal de la misma. Además, se puede fabricar una tableta de desintegración oral como un fármaco de combinación de rosuvastatina o una sal de la misma y un producto farmacéutico adicional.