

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

(22) Data de pedido: <b>2006.05.12</b>	(73) Titular(es): <b>PHARMATHEN S.A.</b> <b>6, DERVENAKION STR. PALLINI, ATTIKIS 15351</b> <b>GR</b>
(30) Prioridade(s):	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2008.06.11</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.01.23</b> <b>070/2013</b>	(72) Inventor(es): <b>EVANGELOS KARAVAS</b> GR <b>EFTHIMIOS KOUTRIS</b> GR <b>DIMITRIOS BIKIARIS</b> GR <b>ELISAVET IOANNIDOU</b> GR <b>ELENI STATHAKI</b> GR
	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA</b> PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM INIBIDOR DE HMG-COA REDUTASE E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA MELHORADA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM INIBIDOR DA HMG-COA REDUTASE, E MAIS ESPECIFICAMENTE FLUVASTATINA, ATORVASTATINA OU SAIS DESTES EM COMBINAÇÃO COM UM POLISSACÁRIDO LINEAR SULFATADO TAL COMO CARRAGENINA E UM MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES.

## RESUMO

### "FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM INIBIDOR DE HMG-COA REDUTASE E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTES"

A presente invenção relaciona-se com uma formulação farmacêutica melhorada para administração oral compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor da HMG-CoA redutase, e mais especificamente Fluvastatina, Atorvastatina ou sais destes em combinação com um polissacárido linear sulfatado tal como Carragenina e um método para a preparação deste.

## DESCRIÇÃO

### **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM INIBIDOR DE HMG-COA REDUTASE E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DESTA"**

#### ÂMBITO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se com uma formulação farmacêutica de libertação controlada melhorada para administração oral compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma Fluvastatina amorfa, ou sais desta em combinação com Carragenina ou misturas desta e um método para a sua preparação.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A hipercolesterolemia está relacionada com um risco aumentado de doença cardíaca. Uma via muito eficaz para reduzir os níveis de colesterol sérico é a inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a qual é uma enzima principal na regulação da biossíntese do colesterol. Os inibidores da HMG-CoA redutase, comumente conhecidos como "estatinas", atuam através da inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. Esta enzima catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante da taxa na biossíntese do colesterol. As estatinas são úteis no tratamento de hipercolesterolemia e doenças associadas mas são extremamente suscetíveis à degradação a pH abaixo de 8. As estatinas a pH abaixo de 8 e particularmente em condições ácidas, sofre reações de eliminação ou isomerização ou oxidação para formar conjugados de compostos aromáticos insaturados, bem como o seu isômero, as lactonas correspondentes e outros produtos de

degradação. As estatinas são particularmente sensíveis a um ambiente ácido (um ambiente de pH baixo), no qual os ácidos hidroxilo são degradados em lactona. A tendência dos inibidores da HMG-CoA redutase para se degradarem pode ser acelerada através de interações possíveis com outros componentes ativos ou excipientes presentes na composição.

A fluvastatina sódica, é o sal monossódico do ácido [R\*,S\*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenóico. A fluvastatina é uma estatina particularmente útil em terapêuticas mas propensa a reações de degradação. A degradação do componente ativo resulta em eficácia reduzida e falha de tratamento.

Para além disso, a estabilidade de composições farmacêuticas contendo um inibidor da HMG-CoA redutase e em particular, Fluvastatina ou sais desta pode também ser influenciada pela seleção dos excipientes.

Além disso, as fracas propriedades de certas Estatinas podem também gerar dificuldades quando têm que ser formuladas em formas de dosagem adequadas para administração oral, tais como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, saquetas ou outras formas de dosagem, limitando deste modo as escolhas dos excipientes que podem realmente ser usados.

São já conhecidos vários métodos para a preparação industrial de formas de dosagem orais compreendendo um inibidor da HMG-CoA redutase por exemplo fluvastatina ou sais desta, como um componente ativo devido às suas propriedades terapêuticas úteis. No entanto, a técnica anterior encontrou dificuldades substanciais na produção das formulações sólidas orais de uma estabilidade desejada devido à degradação do referido componente ativo.

A EP 0 547 000 A divulga uma composição farmacêutica estabilizada a qual compreende uma estatina e um meio de estabilização alcalino capaz de conferir um pH de pelo menos 8 a uma solução ou dispersão aquosa da composição.

A EP 1 148 872 A divulga uma formulação farmacêutica sólida estável compreendendo uma estatina e um agente tampão, tal como um tampão carbonato ou tampão fosfato, capaz de ajustar o pH da formulação total numa gama desde 6 até 9.

Para além disso, na EP 1 292 293 A é divulgada uma composição compreendendo uma mistura homogênea de uma estatina com uma substância tamponante ou basificante obtida por cocristalização e/ou coprecipitação da estatina e da substância tamponante ou basificante.

Adicionalmente, em tratamentos de longa duração tais como hipercolesterolemia é muito importante porque a concentração plasmática do fármaco é constante. Para este fim, com vista a atingir e manter níveis constantes de componente ativo no plasma são usadas composições retardadoras a partir das quais o componente ativo é libertado para o sistema biológico durante várias horas, tipicamente mais que 3 horas e menos que 30 horas.

Existem vários tipos de formulações diferentes para obter libertação retardada de um fármaco. Em geral a libertação controlada pode ser obtida de acordo com os seguintes mecanismos:

i) Formulação do fármaco numa matriz insolúvel expansível. Neste caso, o fluído gastrointestinal penetra na matriz, a qual se expande, e o fármaco é dissolvido e difunde-se através da matriz expandida. A solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco, a cinética da expansão e os poros da

matriz são os fatores chave afetando a taxa de libertação total.

ii) Formulação do fármaco numa matriz de erosão consistindo basicamente de polímero solúvel. A libertação do fármaco é controlada pela taxa de erosão e pela taxa de expansão da matriz. Este sistema não é indicado para um fármaco altamente solúvel.

iii) Sistemas de membrana de controlo de difusão. A membrana é constituída por polímeros insolúveis mas porosos e envolve normalmente as partículas ou núcleos contendo o fármaco. A água penetra a membrana, dissolve o fármaco, o qual sai através dos poros da membrana. O número e tamanho dos poros assim como a solubilidade do fármaco são os fatores mais importantes para a libertação global.

iv) Sistema osmótico. Uma membrana semipermeável com um ou mais orifícios envolvendo um núcleo. O tamanho do orifício controla a libertação do fármaco que é atingido através do fenómeno da osmose. Este sistema exige equipamento especial e é considerado dispendioso.

A solubilidade em água da fluvastatina (>50g/L) não permite o uso dos sistemas de erosão da matriz para uma formulação de libertação controlada, enquanto que um sistema osmótico não seria a abordagem preferida principalmente por razões de custo. Em matrizes insolúveis intumescíveis o polímero hidrata e intumescer para formar uma camada gelificada em torno do comprimido que representa uma barreira de difusão para a libertação do fármaco. Neste caso e especialmente para fármacos altamente solúveis ocorre uma alta taxa de libertação inicial de fármaco (libertação abrupta inicial). Para além disso a taxa de libertação geralmente decresce em função do quadrado do tempo ( $\sim t^2$ )

Os sistemas de controlo de difusão, por outro lado, sofrem do bem conhecido efeito de libertação abrupta durante a fase inicial da libertação de fármaco. Para além disso, eles não fornecem o perfil de libertação de ordem zero, o qual é o ótimo para sistemas de libertação controlada. Além disso, os sistemas de controlo de difusão requerem complicados processos de fabrico devido aos passos adicionais para a aplicação de revestimentos. A fluvastatina é um fármaco altamente solúvel assim este fenómeno ocorre em maior extensão quando a formulação é uma matriz clássica ou sistema de controlo de difusão.

A EP 0 948 320 A divulga uma composição farmacêutica de libertação retardada compreendendo um sal de fluvastatina solúvel em água numa matriz de formulação ou formulação de membrana revestida de difusão controlada.

A DE 103 16 087 divulga composições farmacêuticas contendo várias formas cristalinas de Fluvastatina. De acordo com o Exemplo na página 7 da DE 103 16 087 A1, a Fluvastatina D polimorfa é usada e estabilizada é sorbite e celulose microcristalina.

SCHMIDT A.G. et al.: "Potential of Carrageenans to protect drugs from polymorphic transformation" divulgam transformações polimórficas durante a formação dos comprimidos. O uso de componentes ativos mencionados nesta documentação são indometacina e monohidrato de teofilina. A partir das Figs. 5, 6, 8 e 9 deste documento é óbvio que existe uma transformação polimórfica tanto da indometacina como teofilina em misturas físicas e em comprimidos, mesmo quando combinada com Carragenina.

Apesar de cada uma das patentes acima representar uma tentativa de ultrapassar os problemas de instabilidade

associados às composições farmacêuticas para libertação imediata ou retardada compreendendo um inibidor da HMG-CoA redutase, existe ainda a necessidade de melhorar a estabilidade e a taxa de libertação dessas composições farmacêuticas sem a produção de efeitos farmacêuticos não desejados e com baixos custos de produção.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É, portanto, um objeto da presente invenção fornecer uma formulação de dosagem sólida melhorada contendo Fluvastatina amorfa ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis como um componente ativo, que ultrapassam as deficiências da técnica anterior e evitam a degradação da substância ativa.

Outro objeto da presente invenção é fornecer uma formulação sólida de dosagem farmacêutica contendo Fluvastatina amorfa ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis como um componente ativo com uma estabilidade química aumentada do componente ativo.

Além disso, é um outro objeto da presente invenção fornecer uma formulação de dosagem sólida estável contendo Fluvastatina amorfa ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis como um componente ativo, para libertação retardada proporcionando um perfil de dissolução de ordem zero e sem qualquer efeito de libertação abrupta inicial.

Um aspeto adicional da presente invenção é fornecer um método para a preparação de uma formulação de dosagem sólida estável contendo Fluvastatina amorfa ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis como um componente ativo, estabilizando deste modo o referido componente ativo e



melhorando as propriedades de fluxo e as características farmacocinéticas da formulação.

Ainda, num outro aspeto da presente invenção é fornecer um método para a preparação de uma formulação de dosagem sólida estável contendo Fluvastatina amorfa ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis como um componente ativo adaptado para libertação retardada proporcionando um perfil de ordem zero e sem qualquer efeito de libertação abrupta inicial.

De acordo com os objetos acima da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma Fluvastatina amorfa ou um seu sal farmacologicamente aceitável como um componente ativo, e uma quantidade eficaz de 4 Carragenina ou misturas desta com um estabilizador, para inibir a isomerização e/ou eliminação e/ou oxidação e/ou recristalização, em que a proporção em peso da referida Fluvastatina amorfa ou do seu sal para a Carragenina é desde 1/5 até 2/1.

De acordo com outra forma de realização da presente invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma forma de dosagem sólida para administração oral tal como comprimido, cápsula ou saqueta contendo Fluvastatina amorfa ou um seu sal farmacologicamente aceitável como componente ativo e uma quantidade eficaz de Carragenina ou misturas desta com um estabilizador para inibir a isomerização e/ou eliminação e/ou oxidação e/ou recristalização em que a proporção em peso da referida Fluvastatina amorfa ou do seu sal para Carragenina é desde 1/5 até 2/1, o qual compreende:

- Formar uma mistura homogénea misturando a quantidade total do referido componente ativo com a quantidade total de Carragenina ou misturas desta;
- Amassar a mistura acima com um solvente adequado isento de água tal como etanol absoluto, acetona ou misturas destes;
- Secar a massa húmida;
- Peneirar a massa seca e adicionar a massa peneirada às quantidades totais de pelo menos um excipiente opcional tal como um ligando, um diluente, um agente de desintegração, um lubrificante e/ou um agente de deslizamento e misturar até uniformizar, e
- Formular a mistura resultante numa forma de dosagem sólida quer comprimindo-a numa forma de comprimido desejada ou como enchimento de cápsulas ou saquetas.

Adicionalmente, de acordo com outra forma de realização da presente invenção, é fornecido um processo para a preparação de forma de dosagem sólida tal como um comprimido, uma cápsula e uma saqueta, contendo a Fluvastatina amorfa ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis como componente ativo e uma quantidade eficaz de Carragenina ou misturas desta com um estabilizador para inibir a isomerização e/ou eliminação e/ou oxidação e/ou recristalização em que a proporção em peso da referida Fluvastatina amorfa ou do seu sal para a Carragenina é desde 1/5 até 2/1, o qual compreende:

- Formar uma mistura homogénea misturando a quantidade total do referido componente ativo com a quantidade total de Carragenina ou misturas desta;
- Peneirar a mistura acima através de um peneiro;
- Adicionar a mistura peneirada as quantidades totais de pelo menos um excipiente opcional tal como um ligando, um diluente, um agente de desintegração, um

lubrificante e/ou um agente de deslizamento e misturar até uniformizar, e

- Formular a mistura resultante numa forma de dosagem sólida comprimindo-a numa forma de comprimido desejada com uma força de mais de 400 kp.

Formas de realização preferidas da presente invenção são definidas em reivindicações juntas 2 até 8, 9 e 10.

Outros objetos e vantagens da presente invenção serão evidentes para os especialistas na técnica tendo em conta a seguinte descrição pormenorizada.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Fig. 1 mostra os perfis de dissolução de comprimidos de 80 mg de acordo com a presente invenção.

A Fig. 2 mostra o perfil de dissolução da composição do exemplo 4 de acordo com a presente invenção.

A Fig. 3 mostra o perfil de dissolução da composição do exemplo 5.

As Figs. 4, 5 e 6 mostram o espectro X-RD de uma Fluvastatina amorfa, Carragenina e uma mistura de Fluvastatina e Carragenina de acordo com a presente invenção diretamente após a preparação e após 4 meses de armazenamento em condições de um envelhecimento acelerado.

As Figs. 7 e 8 mostram um espectro FT-IR de Fluvastatina, Carragenina e uma mistura de ambas de acordo com a presente invenção.

## DESCRIBÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Para os fins da presente invenção, uma composição farmacêutica compreendendo um componente ativo (Fluvastatina ou sais desta) é considerada como sendo "estável" se o referido componente se degradar menos ou mais lentamente do que se degrada por si só e/ou em composições farmacêuticas conhecidas.

Um excipiente é considerado como sendo "incompatível" com um componente ativo (Fluvastatina ou sais desta) se promover a degradação do referido componente ativo, quer dizer, se o referido componente ativo (Fluvastatina ou sais desta) se degradar mais ou mais rapidamente na presença do referido excipiente em comparação com a degradação do referido componente ativo (Fluvastatina ou sais desta) por si só. Os termos "incompatibilidade", "compatível" e "compatibilidade" são definidos em concordância.

O componente ativo (Fluvastatina ou sais desta) contido numa forma de dosagem está "biodisponível", se quando administrado numa forma de dosagem é libertado da forma de dosagem, absorvido e atinge, pelo menos os mesmos, níveis de concentração no plasma como qualquer dos produtos do mercado contendo a mesma quantidade do mesmo componente ativo e destinado ao mesmo uso.

Embora a composição farmacêutica possa estar em várias formas, as formas sólidas preferidas são comprimidos, cápsulas e drageias.

Conforme já mencionado certos inibidores da HMG-CoA redutase são suscetíveis à degradação/oxidação e a sua tendência torna-se mais forte quando são formuladas e misturadas com excipientes ou outras substâncias ativas.

Além disso, certos inibidores da HMG-CoA redutase tais como a Fluvastatina ou sais desta, possuem uma densidade global relativamente baixa, propriedades de fluxo pobres e aderem às superfícies metálicas durante produção de comprimidos. É, portanto, necessário empegar pelo menos um lubrificante na formulação de comprimidos das referidas composições, com vista a reduzir a fricção durante a compressão do comprimido. O lubrificante deforma-se facilmente quando cisalhado entre duas superfícies e, por isso, quando interposto entre o comprimido e a parede cunhada, fornece um filme rapidamente deformável que elimina a fricção entre o comprimido prensado e o cunho, de modo a que o comprimido possa ser removido do cunho sem danos.

Uma das principais desvantagens dos inibidores da HMG-CoA redutase é o facto que, são muito lábeis em ambiente de pH ácido, e conseqüentemente muitas limitações são levantadas sobre a escolha dos excipientes.

Além disso, todos os excipientes deveriam ser muito cuidadosamente selecionados porque alguns deles são muito hidrofóbicos e afetam negativamente a desintegração e a dissolução enquanto tem sido demonstrado causarem problemas de biodisponibilidade. O processo de fabrico deve também ser muito cuidadosamente determinado porque concentrações relativamente altas de lubrificante e/ou de agente deslizando reduzem a resistência à quebra e aumentam o tempo de desintegração especialmente quando associadas a tempos de mistura prolongados. Para além disso, é já conhecido tanto a inclusão de excipientes alternativos como lubrificantes com ou sem agentes de estabilização, ou o uso de formulações mais complicadas e/ou processos de fabrico.

Foi surpreendentemente verificado que o objeto da presente invenção é alcançado empregando uma Carragenina com um estabilizador.

De facto, quando a Carragenina é incorporada numa composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, não é necessário empregar um agente tamponante ou alcalino adicional com vista a evitar a degradação das estatinas.

A Carragenina é um polissacárido sulfatado linear com um elevado peso molecular, carregando hidroxilo livre e grupos sulfato. A família da Carragenina tem três ramificações principais chamadas kappa, iota e lambda as quais são bem diferenciadas em termos das suas propriedades.

A interação entre a Carragenina e o inibidor da HMG-CoA redutase contribui para a estabilização do componente ativo pela ligação de hidrogénio intermolecular entre os interagentes. Neste sistema a Carragenina e o componente ativo estão em contacto numa base molecular. O referido sistema protege o componente ativo da oxidação e/ou da eliminação e/ou isomerização. Assim, a Carragenina serve como uma barreira protetora, isolando o componente ativo contra a humidade e/ou oxigénio do ar e/ou um ambiente de pH baixo.

Neste aspeto, a estabilidade da Fluvastatina sódica pode ser aumentada principalmente no estado sólido mesmo na presença de humidade. Para além disso, ao libertá-lo num modo mais controlado em meio aquoso, a concentração de Fluvastatina sódica como um sal livre será reduzida, dando assim menos tempo para que o processo de lactonização ocorra.

Esta interação fármaco-polímero é utilizada para reduzir a taxa de libertação inicial de Fluvastatina e para obter o perfil de libertação linear (ordem zero). O produto da interação fármaco-polímero pode formar subsequentemente uma forma de dosagem sólida tal como um comprimido. Em particular, uma interação entre Carragenina X- e/ou iota- e Fluvastatina é usada para preparar comprimidos garantindo uma libertação constante de fármaco (perto da ordem zero).

Mais ainda, tem sido surpreendentemente verificado que quando o inibidor da HMG-CoA redutase interage com a Carragenina e as interações formadas são então formuladas como comprimido, a interação obtida é o fator de libertação controlada.

Foi também verificado que a interação do fármaco com a Carragenina estabiliza a tendência para a degradação da "estatina". A substância ativa é também protegida do ambiente ácido no estomago, dado que a Carragenina se liga competitivamente ao HCl gástrico e é parcialmente hidrolisada. Foi verificado adicionalmente que o sistema sugerido liberta o fármaco numa taxa à qual a biodisponibilidade do fármaco é assegurada.

Foi confirmado através de vários testes tais como análise de espectros FT-IR, análise CVD térmica, análise X-RD, e métodos de medição da viscosidade que de acordo com a formulação da presente invenção há interação química entre a Fluvastatina sódica e a Carragenina.

Mais ainda, como mostrado nas Figs. 4 até 6 pela análise X-RD, a Fluvastatina é completamente amorfa uma vez que apenas um pico largo é registado com um máximo a cerca de  $2\theta = 20$  graus, e a i-Carragenina (Gelcarina) é também amorfa com um pico largo a  $2\theta = 21,50$  graus. A mistura de

uma estatina amorfa e Carragenina não promove a cristalização da referida Estatina (a Fluvastatina permanece amorfa), tal como foi confirmado por análise X-RD em que todos os picos largos característicos registados estavam inalterados após 4 meses de armazenamento em condições aceleradas (40°C e 75 % de HR). O máximo do pico está agora colocado entre os dois picos iniciais de Fluvastatina e i-Carragenina a  $2\theta = 20,90$  graus. Isto indica que o cristal do componente ativo permanece invariável após a mistura com Carragenina. As propriedades de cristal permanecem também sem alteração após quatro meses nas mesmas condições quando a mistura é incorporada numa composição farmacêutica com outros excipientes. A estabilização deve ser o resultado da ligação hidrogénio entre os grupos hidrolíticos da estatina e a Carragenina. Nenhum pico correspondente a qualquer forma cristalina de Fluvastatina foi observado antes ou após o armazenamento indicando que a mistura está estabilizada.

Adicionalmente, a  $\lambda$ -carragenina (sob a marca registada Viscarina) é parcialmente cristalina, mostrando picos de baixa intensidade a  $2\theta = 11,75, 14,40, 20,80, 29,20$  e  $31,30$  graus. A maioria destes picos não aparece quando a  $\lambda$ -carragenina está misturada com fluvastatina numa proporção de (1/1) e é observado somente um pico pequeno a  $2\theta = 20,80$  graus indicando que a mistura está estabilizada e permanece amorfa. A mistura está também amorfa após 4 meses a 40°C/75% de HR.

A adição de outros excipientes opcionais não afeta a cristalinidade de Fluvastatina ou i- e  $\lambda$ -carragenina, como descrito na análise de XRD da formulação terminada após 4 meses a 40°C / 75% de HR.



Adicionalmente, a análise de Calorimetria de Varrimento Diferencial (CVD) foi realizada, em que a *i*-Carragenina mostra um pico acentuado de decomposição (exotérmico) num termograma CVD a 188°C ao passo que a  $\lambda$ -Carragenina é a 210°C. Nos termogramas das misturas com baixa concentração de fluvastatina este pico é mais largo, enquanto que em concentrações de fluvastatina relativamente altas ele aparece a temperaturas mais altas. De facto, o pico endotérmico aparece a 40-50 graus mais elevados demonstrando assim, que a estabilização da mistura é devida a fortes interações de ligações hidrogénio entre os interagentes. De facto, a interação entre a fluvastatina sódica e o polímero Carragenina é formada pela ligação intermolecular a hidrogénio entre a fluvastatina sódica e a carragenina.

Além disso, como mostrado nas Figs. 7 e 8, uma análise de espectros FT-IR mostra desvios notáveis dos picos de absorção característicos das duas substâncias correspondentes aos seus grupos hidroxilo. Especificamente, os grupos hidroxilo da fluvastatina absorvem a 3402  $\text{cm}^{-1}$  e os referidos da *i*-carragenina a 3456 e uma banda de sobreposição a 3582  $\text{cm}^{-1}$ . No caso de misturas preparadas através de um processo isento de água usando acetona ou etanol como solventes, estes picos são deslocados para 3380 ou 3393  $\text{cm}^{-1}$  e devido às ligações hidrogénio entre grupos hidroxílicos da fluvastatina e os grupos  $-\text{SO}_2$  da *i*-carragenina. O pico correspondente aos grupos  $-\text{SO}_2$  de *i*-carragenina é desviado de 1266 para 1274  $\text{cm}^{-1}$ . Estes resultados fornecem evidência da interação estatina-carragenina. Para além disso, resultados similares têm sido disponibilizados para a interação estatina-  $\lambda$ -carragenina.

Mais ainda, foi realizado um teste da viscosidade de acordo com a técnica de Ostwald com o tipo de um vidro de

borosilicato "Techniko bs/u". Especificamente, as interações originam um aumento significativo da viscosidade das suas soluções aquosas.

A concentração das soluções aquosas foi 0,1 % p/v e a temperatura 20° C para todos os ensaios.

Foram testadas as soluções aquosas da fluvastatina sódica (API), λ-Carragenina, iota-Carragenina, mistura de Fluvastatina/λ-Carragenina na proporção de 1/1 e Fluvastatina/iota-Carragenina na proporção de 1/1 (dispersões sólidas com EtOH).

Os resultados, apresentados na Tabela I, mostram um aumento significativo no que se refere à viscosidade das misturas fornecendo evidência adicional da interação estatina-carragenina.

TABELA I : VISCOSIDADE DE SOLUÇÕES AQUOSAS DE FLUVASTATINA, t-CARRAGENINA, λ-CARRAGENINA E MISTURAS DESTAS

<b>Concentração</b>	<b>0,1% p/v</b>
<b>Temperatura</b>	<b>20°C</b>
<b>AMOSTRA</b>	<b>Viscosidade (cp)</b>
Água (referência padrão)	1,00
Fluvastatina Sódica (API)	1,15
Viscarina GP-209NF	2,00
Gelcarina GP-379NF	1,69
Mistura de Fluvastatina/Viscarina 1/1 (dispersão sólida)	8,15
Mistura de Fluvastatina/Gelcarina 1/1 (dispersão sólida)	3,62

É formada uma mistura do componente ativo (Fluvastatina ou os seus sais) com uma quantidade adequada de polissacáridos sulfurados, e posteriormente amassa-se a mistura com um solvente adequado isento de água por exemplo uma quantidade apropriada de etanol e/ou acetona e secar a massa húmida.

Depois de peneirar a massa seca, é então adicionado um qualquer dos excipientes adicionais opcionais. A composição é depois misturada até uniformizar. A composição resultante pode então ser comprimida.

Além disso, pode opcionalmente ser adicionado qualquer excipiente à composição acima, desde que seja compatível com o componente ativo da composição, a fim de superar os problemas associados com as propriedades de fluxo pobres e as características desfavoráveis farmacotécnicas dessas substâncias, e a fim de aumentar a estabilidade do fármaco e a auto-vida do produto farmacêutico, e fornecer um produto que exiba excelente biodisponibilidade.

A presente invenção pode ser aplicada na formulação de comprimidos, cápsulas, drageias, saquetas ou outras formas de dosagem de um componente ativo com problemas de estabilidade.

Uma outra vantagem essencial da presente invenção é que a forma de dosagem sólida de acordo com a presente invenção assegure excelente biodisponibilidade do componente ativo. Para além disso, é possível preparar formas de dosagem de diferente potência usando quantidade apropriada da mesma composição, limitando assim o custo de produção e minimizando o número, e conseqüentemente o custo, dos estudos clínicos necessários para a aprovação do produto pelas autoridades.

Uma outra vantagem da presente invenção é que após a administração da composição a um doente, os altos níveis de carragenina facilitam a solubilização controlada do componente ativo.

O processo de fabrico para preparação de acordo com a presente invenção é mais simples e menos dispendioso em comparação com qualquer outro método convencional.

Portanto, numa primeira forma de realização, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo desde cerca de 0,5% até 60% em peso de Fluvastatina ou do seu sal e desde cerca de 0,1 % até 60% em peso de Carragenina. A proporção em peso da Fluvastatina para a Carragenina é preferencialmente 1:5 até 2:1.

Composições farmacêuticas preferidas de acordo com a presente invenção compreendem aproximadamente 0,5% até 50% e mais preferencialmente 0,75% até 35% em peso de Fluvastatina ou do seu sal.

Composições farmacêuticas mais preferidas de acordo com a presente invenção compreendem aproximadamente 0,1% até 60% em peso de Carragenina.

As composições farmacêuticas preferidas são em formas de dosagem sólidas tais como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, hóstias, pastilhas, pílulas, losangos e afins, em todos os formatos e tamanhos, revestidas ou não revestidas.

Todas as percentagens aqui descritas são percentagens em peso com base na composição em peso total, a menos que estabelecido de outro modo.

Outra forma de realização da presente invenção é o uso de processo de compressão direta para a preparação de formas de dosagem sólidas tais como comprimidos contendo Fluvastatina ou sais desta, o qual é um dos métodos mais económicos.

O processo de compressão direta da presente invenção para a preparação de formas de dosagem sólidas tais como comprimidos contendo Fluvastatina ou sais desta como componente ativo compreende:

- Formar uma mistura homogênea misturando a quantidade total do componente ativo com a quantidade total de uma quantidade adequada de Carragenina ou misturas desta com um estabilizador;
- Peneirar as misturas acima num peneiro, e subsequentemente;
- Adicionar à mistura peneirada as quantidades totais de pelo menos um excipiente opcional tal como um ligando, um diluente, um agente de desintegração, um lubrificante e/ou um agente de deslizamento e misturar até uniformizar, e
- Formular a mistura resultante numa forma de dosagem sólida comprimindo-a na forma de comprimido desejada com uma força de mais de 400 kp.

A mistura final da composição pode ser comprimida em comprimidos ou comprimidos oblongos, introduzida em cápsulas, ou processada numa outra forma sólida.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são caracterizadas por propriedades farmacotécnicas excelentes, tais como homogeneidade, fluidez e compressibilidade. Graças a estas propriedades, as formas de dosagem sólidas preparadas pelo processo acima exibem excelentes características técnicas incluindo o tempo de desintegração, taxa de dissolução, dureza, resistência à quebra, friabilidade e estabilidade, como melhor ilustrado pelas medições seguintes durante a fase de desenvolvimento dos produtos.

Um dos testes farmacotécnicos mais críticos, é o Teste de Dissolução dado que está fortemente correlacionado com a biodisponibilidade do produto. Para o método de dissolução foi usado um Aparelho de Pás a 50rpm, 37°C, tempo 30min, enquanto foram usados 900 mL de H<sub>2</sub>O como meio de dissolução como meio de dissolução.

#### Perfis de Dissolução

horas	Comp 1	Comp 2	Comp 3	Comp 4
1	2,37	1,85	2,59	2,75
2	6,20	4,20	6,62	6,49
4	15,98	15,09	17,59	18,92
6	27,63	26,05	30,79	33,21
8	39,23	39,72	43,35	49,39
10	51,13	55,33	54,81	63,06
12	60,52	67,65	64,46	73,22
14	68,84	79,90	71,09	80,99
16	76,85	90,55	80,31	87,06
18	84,76	93,05	86,62	92,04

As composições mais preferidas descritas abaixo foram investigadas quanto à sua escalabilidade, enquanto que foi realizado um processo de validação com o fim de provar a repetibilidade e a precisão do processo de fabrico e das formulações propostas.

O processo de validação mostrou que as composições e o processo de fabrico são adequados para provar a reprodutibilidade e a alta qualidade do produto.

Um dos principais objetos da presente invenção foi preparar um produto com estabilidade aceitável. Por esta razão 3 lotes de cada composição foram expostos a estudos de

estabilidade normal e acelerada de acordo com as atuais normas de ICH.

Foram usadas as seguintes composições.

<b><u>Composições</u></b>	<b>Comp 1</b>	<b>Comp 2</b>	<b>Comp 3</b>	<b>Comp 4</b>
<b>Componentes</b>	<b>mg por compr</b>	<b>mg por compr</b>	<b>mg por compr</b>	<b>mg por compr</b>
<b>Fase interna</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
Fluvastatina sódica	84,2	84,2	84,2	84,2
Viscarina	91,6	98,0	90,1	85,0
Gelcarina GP-379NF	91,6	98,0	90,1	85,0
MCC	29,6	36,0	28,1	112,0
Estearato de Mg	1,0	1,8	3,4	1,0
<b>Fase externa</b>				
Estearato de Mg	2,0	2,0	1,1	2,8
Aerosil			3,0	
<b>Total</b>	<b>300,0</b>	<b>320,0</b>	<b>300,0</b>	<b>370,0</b>

Os comprimidos foram embalados em recipientes impermeáveis ao vapor de água por exemplo PVC/PVDC e armazenados em câmaras de estabilidade apropriadas a uma temperatura de 25°C±2°C e humidade relativa de 60%±5% em condições normais e a uma temperatura de 40°C e humidade relativa de 75% para condições aceleradas. Os comprimidos foram testados em intervalos de tempo pré-determinados.

A frequência dos testes, os testes específicos e os resultados indicados para a composição 1 são descritos na tabela de estabilidade (TABELA 2).

Os resultados mostram uma boa estabilidade do produto e compatibilidade entre a substância de fármaco e os excipientes propostos pela presente invenção. Os resultados excelentes do ponto de vista das características físicoquímicas, a excelente estabilidade do produto assim como o processo de fabrico simples e económico indicam as vantagens da presente invenção em relação aos métodos e excipientes comumente usados para a formulação de Fluvastatina ou Atorvastatina.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também conter um ou mais componentes de formulação adicionais selecionados a partir de uma larga variedade dos excipientes. De acordo com as propriedades desejadas da composição, qualquer número e componentes pode ser selecionado, sozinho ou em combinação, com base nas suas utilizações conhecidas na preparação de composições de forma de dosagem sólida (composições de comprimidos).

Tais componentes incluem, mas não são limitados a, diluentes, ligantes, auxiliares de compressão, agentes de desintegração, agentes de deslizamento, lubrificantes, aromatizantes, captadores de água, corantes, adoçantes, agentes de revestimento e conservantes.

Os excipientes opcionais devem ser compatíveis com a Fluvastatina de modo a que esta não interfira com a ela na composição.

Os diluentes podem ser, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico,



sulfato de cálcio, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, celulose em pó, dextratos, dextrose, fructose, lactitol, lactose anidra, monohidrato de lactose, dihidrato de lactose, trihidrato de lactose, manitol de sorbitol, amido, amido pregelatinizado, sacarose, talco, xilitol, maltose maltodextrina, maltitol.

**TABELA 2: ESTABILIDADE A 40°C±2°C DE TEMPERATURA E 75±5% DE HUMIDADE RELATIVA**

<b>Fluvastatina 80 mg</b>			
<b>Controlo</b>	<b>Especificação</b>	<b>Tempos em meses</b>	
		<b>0</b>	<b>3</b>
Aparecimento	Comprimidos amarelo claro redondos biconvexos 10,1±0,1mm de diâmetro e 3,6mm ±0,2mm de espessura	Sem alteração	Sem alteração
Ensaio (por HPLC)	95,0-105,0%	100,6%	99,2%
Dissolução (Pás, 1000 mL de água, 50 rpm)	Aparelho de pás, 50rpm cada comprimido <15% em 1h cada comprimido 35-55% em 4h cada comprimido >80% em 12h	5,7% em 1h 45,0% em 4h 98,4% em 12h	6,0% em 1h 50,6% em 4h 88,2% em 12h
<b>Substâncias relacionadas</b>			
Fluvastatina anti-isómero	NMT 0,80%	0,10%	0,11%
3-hidroxi-5-ceto Fluvastatina (a 365nm)	NMT 0,50%	0,01%	0,02%
Éster t-butílico Fluvastatina	NMT 0,20%	ND	ND
Fluvastatina Hidroxidieno	NMT 0,10%	0,04%	0,04%
Único desconhecido	NMT 0,50%	RRT desconhecido 1,41:0,02% RRT desconhecido 1,87: 0,05%	RRT desconhecido 1,41:0,02% RRT desconhecido 1,87: 0,07%
TOTAL	NMT 1,8%	0,22%	0,26%

Os ligantes podem ser, por exemplo, mucilagem de acácia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, celulose microcristalina, celulose em pó, etil celulose, gelatina, glucose líquida, goma de guar, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, maltodextrina, metilcelulose, polidextrose, óxido de polietileno, povidona, alginato de sódio, pasta de amido, amido pregelatinizado, sacarose.

Os agentes de desintegração podem ser, por exemplo, ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, celulose microcristalina, celulose em pó, croscarmelose de sódio, crospovidona, docusato de sódio, goma de guar, hidroxipropil celulose, metilcelulose, polacrilina de potássio, poloxâmero, povidona, alginato de sódio, glicino carbonato de sódio, lauril sulfato de sódio, amido glicolato de sódio, amido, amido pregelatinizado. Os agentes de deslizamento podem ser, por exemplo, silicato de cálcio, celulose em pó, amido, talco.

Lubrificantes por exemplo estato de Mg, aerosil, polietileno glicol 4000, polietileno glicol 6000, lauril sulfato de sódio, amido, talco.

Ainda numa outra forma de realização da presente invenção é o uso de Carragenina como um agente para melhorar as propriedades de fluxo da Fluvastatina e/ou para evitar a aderência a partes das máquinas de processamento, por exemplo a máquina de produção de comprimidos e/ou para proteger e estabilizar as substâncias farmacêuticas suscetíveis a hidrólise e/ou a oxidação.

Os exemplos seguintes ilustram formas de realização preferidas de acordo com a presente invenção sem limitar o âmbito ou o espírito da invenção:

EXEMPLOS

Exemplo 1:

**Comprimido de 80 mg de Fluvastatina (Comp. 1)**

<b><i>Comprimido de 80 mg</i></b>	<b><i>% de peso total</i></b>	<b><i>Mg por compr</i></b>
<b>Componentes</b>		
Fluvastatina sódica	28,07	84,2
Viscarina GP-209NF	30,53	91,6
Gelcarina GP-379NF	30,53	91,6
McC	9,87	29,6
Estearato de Mg	1,00	3,0
<b>Total</b>	100,00	300,0

Os comprimidos da formulação acima foram preparados de acordo com os seguintes processos de fabrico: Viscarina e Gelcarina foram misturadas e subsequentemente granuladas a húmido usando um solvente isento de água especificamente uma solução de etanol (etanol absoluto) de Fluvastatina Sódica. A massa húmida foi depois seca, passada através de um peneiro para atingir o desejado tamanho de grânulo e adicionalmente misturada com McC e estearato de magnésio.

A mistura final foi depois comprimida diretamente em comprimidos numa máquina de produção de comprimidos com punções redondas com um diâmetro de 10mm. Os comprimidos foram embalados em blisters de PVC-PVDC.

O lote da mistura apresentava fluxo satisfatório e pôde também ser incluído em cápsulas ou saquetas ou comprimida em comprimidos. A última solução foi selecionada e os

comprimidos produzidos foram testados quanto à dureza, friabilidade, desintegração, e conteúdo em água. Todos os testes foram realizados de acordo com Farmacopeia Europeia 5.1 e estavam dentro das especificações. Os testes de dissolução em 900 mL de água, 50 rpm Aparelho de Pás foram realizados (ver Fig.1).

Os comprimidos da mesma formulação do exemplo 1 foram também preparados usando o procedimento do Exemplo 1 com a exceção de que foi usada acetona como solvente isento de água.

Os comprimidos foram produzidos e testados quanto à uniformidade do conteúdo, desintegração, conteúdo em água e dissolução provando que eles atingiam as especificações.

#### Exemplo 2:

##### Comprimido de 80 mg de Fluvastatina (Comp. 2)

Comprimidos de 80 mg	%	Mg por compr.
Componentes		
Fluvastatina Sódica	28,07	84,2
Viscarina GP-209NF	30,53	98,0
Gelcarina GP-379NF	30,53	98,0
MCC	9,87	36,0
Estearato de Mg	1,00	3,8
Total	100,00	320,0

Os comprimidos desta formulação foram preparados usando o procedimento do Exemplo 1.

A partir da massa da mistura produzida, os comprimidos pesando 300mg foram produzidos e testados quanto à dureza, friabilidade, desintegração, e conteúdo em água e os resultados estavam dentro das especificações. Para além

disso, foi realizada a dissolução em 900 mL de água, Aparelho de Pás a 50 rpm (ver Fig.1).

### Exemplo 3

Os comprimidos da formulação do exemplo 1 foram preparados de acordo com o seguinte processo de fabrico: Viscarina, Gelcarina e Fluvastatina Sódica foram misturadas e subsequentemente granuladas a húmido usando um solvente isento de água especificamente uma solução de etanol absoluto /acetona numa proporção em peso de 1/1. A massa húmida foi então seca, passada através de um peneiro para se atingir o tamanho de grânulo desejado e adicionalmente misturada com McC e Estearato de magnésio, e a mistura final depois comprimida para formar os comprimidos.

O comportamento de um componente ativo específico quando combinado com um excipiente de retardamento não pode ser previsto, uma vez que as interacções entre o material de retardamento, por um lado, e o componente ativo e os outros excipientes, por outro lado, podem afetar a ação controlada de várias formas.

É óbvio na forma do gráfico de dissolução da Fig. 1, que não é observada qualquer libertação abrupta inicial e mais ainda que a libertação segue cinéticas de ordem zero com um  $R^2 = 0,9889$ . Embora a Carragenina seja um polímero hidrofílico e a Fluvastatina um fármaco altamente solúvel, a libertação do fármaco não mostra uma libertação abrupta inicial e a taxa depende da raiz quadrada do tempo ( $\sim t^2$ ). Isto é devido à interação fármaco - carragenina. Se a libertação foi controlada pela matriz então deve estar de acordo com um dos modelos de libertação bem estabelecidos, ou seja o modelo de Higuchi, modelo de Bamba ou equação de

Peppas. De acordo com a lei de Higuchi a qual se aplica no caso das matrizes hidrófilas em que o fator de controlo de libertação é a expansão da matriz e a difusão do fármaco através do polímero gelificado.

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k_H \sqrt{t} + a$$

Em que:  $M_t$ : libertação de fármaco no tempo  $t$ ,  $M_0$ : concentração inicial de fármaco na matriz,  $k_H$ : taxa de libertação,  $a$ : constante

A formulação da presente invenção não corresponde a este modelo porque a libertação não é proporcional à raiz quadrada do tempo.

De acordo com a lei de Bamba a qual é aplicável para fármacos solúveis em água libertados por difusão motivada pela penetração da água na matriz:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = e^a \cdot e^{kt}$$

Em que:  $M_t$ : a quantidade de fármaco libertado no tempo  $t$ ,  $M_0$ : concentração inicial de fármaco na matriz,  $k$ : taxa de libertação,  $a$ : constante

A formulação da presente invenção também não obedece à lei de Bamba.

De acordo com a lei de Peppas a qual se aplica em matrizes hidrofílicas em que o mecanismo de controlo de libertação é de entumescimento - difusão e relaxamento macromolecular da matriz existem três fases: durante a fase 1 ocorre o entumescimento e relaxamento macromolecular da matriz e a libertação de fármaco é menos que  $< 5 \%$ , durante a fase 2 o fármaco é libertado por difusão e o relaxamento

macromolecular é realizado até o fármaco estar libertado até 75 %. A equação que descreve matematicamente o fenómeno é  $M_t / M_{\infty} = k * t^n$ . Finalmente, durante a fase 3 ocorre o entumescimento - difusão até à libertação completa do fármaco.

De acordo com a última teoria de Peppas os dois principais mecanismos para a libertação do fármaco a partir das matrizes hidrofílicas são a difusão e o relaxamento macromolecular.

A difusão corresponde à difusão normal de Fickian ( $n=0,45$  para cilindro) e o relaxamento macromolecular corresponde ao Caso II de transporte ( $n=0,89$  para cilindro) como mostrado na tabela seguinte:

Nível de expoente n	Cilindro	Esfera	Cinética
0,5	0,45	0,43	Lei de difusão normal de FICK
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Anomalo
1	0,89	0,85	transporte Case II
$n > 1$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	transporte Super Caso II

A formulação da presente invenção não corresponde à fase 2 da lei de Peppas. Especificamente,  $n > 1$  (presente invenção  $n=1,16$ ) para a libertação de fármaco 5 - 75 % e  $n=1,17$  para a libertação total.

O facto de a formulação da presente invenção não corresponder a qualquer dos modelos conhecidos prova adicionalmente que a libertação é causada e controlada pela interação entre o componente ativo e a Carragenina e especificamente a remoção do fármaco do complexo.

Além disso, o amassamento com solvente isento de água, ou solução contendo o ativo, é essencial para a formação da interação. Porém, foi surpreendentemente verificado que os comprimidos produzidos por simples mistura mostraram perfil de dissolução similar ao da formulação produzida por amassamento, desde que os comprimidos fossem comprimidos sob uma pressão que resultasse em comprimidos com dureza de mais de 40 Nt.

Os Exemplos 4 e 5 ilustram a verificação acima. Verificou-se que a força aplicada capaz de produzir os comprimidos com a dureza desejada é de mais de 400 kp numa máquina rotativa de produção de comprimidos.

#### Exemplo 4

Os comprimidos da formulação do exemplo 1 foram preparados de acordo com o seguinte processo de fabrico: Viscarina, Gelcarina, Fluvastatina Sódica e todos os outros excipientes foram misturados conjuntamente e subsequentemente a mistura foi comprimida com uma força de mais de 400 kp (cerca de 500 kp) para formar os comprimidos.

A dureza dos comprimidos resultantes foi 45-50 Nt. O perfil de dissolução é dado na Fig.2.

#### Exemplo 5

Os comprimidos de acordo com a formulação do exemplo 1 foram também preparados através da mistura de todos os componentes conjuntamente. A mistura foi comprimida em comprimidos de 10 mm de diâmetro com uma força de menos de 400 kp (cerca de 300 kp) e a dureza dos comprimidos resultantes foi 30 - 35 Nt. O perfil de dissolução, dado na



Fig.3, está de acordo com os modelos de libertação conhecidos e tem todos os inconvenientes dos sistemas comuns de libertação controlada incluindo a libertação abrupta inicial e a libertação de fármaco não linear:

O facto de os comprimidos de certa dureza mostrarem perfil de dissolução essencialmente diferente dos de menor dureza, sugere que a interação carragenina-estatina pode ser formada *in situ* na sequência da humidade dos comprimidos com um meio líquido que dissolve o fármaco e/ou o polímero. O meio líquido pode ser água ou fluído gástrico. É, assim, crucial que a dureza dos comprimidos seja mais que 45 Nt quando são produzidos pela mistura simples e compressão direta, com vista a apresentar as características da presente invenção.

Estes resultados demonstram que o perfil de dissolução permanece inalterado além da menor resistência, provando que a linearidade farmacotécnica i.e. a variação proporcional na quantidade de excipientes e ativo e

Enquanto a presente invenção foi descrita em relação às formas de realização particulares, será óbvio para os especialistas na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas na invenção sem se afastar do seu espírito e âmbito, como definido nas reivindicações juntas.

Lisboa, 04 de Abril de 2013

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica de libertação controlada para administração oral compreendendo uma Fluvastatina amorfa ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como um componente ativo, e uma quantidade eficaz de Carragenina ou misturas desta com um estabilizador para inibir a isomerização e/ou a eliminação e/ou a oxidação e/ou recristalização, em que a proporção em peso da referida Fluvastatina amorfa ou do seu sal para a Carragenina ou misturas desta é desde 1/5 até 2/1.
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida Fluvastatina amorfa é uma interação de ligação hidrogénio com a referida Carragenina ou misturas desta.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que esta não compreende qualquer tampão ou agente alcalino.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, a qual compreende aproximadamente 0,5% até 60%, mais preferencialmente 0,75% até 50% e o mais preferencialmente 0,75% até 35% em peso da referida Fluvastatina amorfa ou sais desta.
5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, a qual compreende aproximadamente 0,2% até 70%, mais preferencialmente 0,5% até 35% em peso de Carragenina ou misturas desta.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, a qual compreende adicionalmente dióxido de silício coloidal.
7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, a qual compreende adicionalmente pelo menos um excipiente opcional selecionado a partir do grupo que consiste em diluentes, ligantes, agentes de desintegração, lubrificantes, e agentes de deslizamento.
8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, em que a referida composição é numa forma de dosagem sólida tal como comprimido, cápsula ou saqueta.
9. Processo para a preparação de uma forma de dosagem sólida de libertação controlada para administração oral tal como comprimido, cápsula ou saqueta contendo uma Fluvastatina amorfa ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um componente ativo e uma quantidade eficaz de Carragenina ou misturas desta como um estabilizador para inibir a isomerização e/ou eliminação e/ou oxidação e recristalização, em que a proporção em peso da referida Fluvastatina amorfa ou do seu sal para a Carragenina é desde 1/5 até 2/1, a qual compreende
  - Formar uma mistura homogénea misturando a quantidade total do referido componente ativo com a quantidade total de Carragenina ou misturas desta;
  - Amassar a mistura acima com um solvente isento de água adequado tal como etanol absoluto, acetona ou misturas destes;

- Secar a massa húmida;
- Peneirar a massa seca e adicionar à mistura peneirada as quantidades totais de pelo menos um excipiente opcional tal como um ligante, um diluente, um agente de desintegração, um lubrificante e/ou um agente de deslizamento e misturar até uniformizar, e
- Formular a mistura resultante numa forma de dosagem sólida tanto por compressão numa forma de comprimido desejada ou por enchimento de cápsulas e saquetas.

10. Processo para a preparação de uma forma de dosagem sólida de libertação controlada para administração oral tal como um comprimido, cápsula ou saqueta contendo uma Fluvastatina amorfa ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como componente ativo e uma quantidade eficaz de Carragenina ou misturas desta como um estabilizador para inibir a isomerização e/ou a eliminação e/ou oxidação e recristalização, em que a proporção em peso da referida Fluvastatina amorfa ou o seu sal para a Carragenina é desde 1/5 até 2/1, o qual compreende

- Formar uma mistura homogénea misturando a quantidade total do referido componente ativo com a quantidade total de Carragenina ou uma mistura desta;
- Peneirar a mistura acima através de um peneiro;
- Adicionar à mistura peneirada a quantidade total de pelo menos um excipiente opcional tal como um ligante, um diluente, um agente de desintegração, um lubrificante e/ou um agente de deslizamento e misturar até uniformizar, e

- Formular a mistura resultante numa forma de dosagem sólida tanto por compressão numa forma de comprimido desejada com uma força de mais de 400 kp.

Lisboa, 04 de Abril de 2013

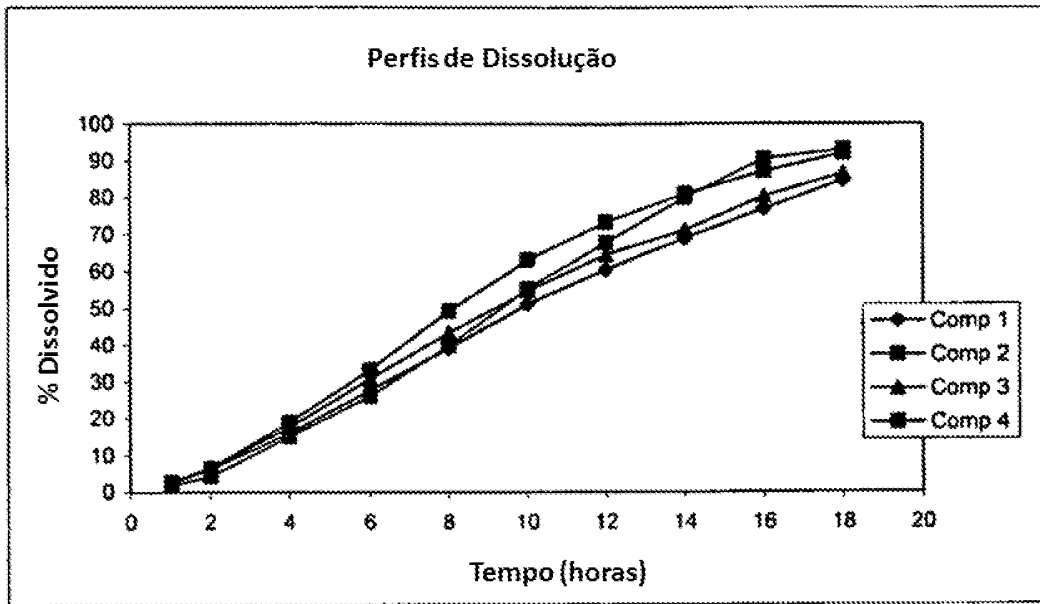


Fig. 1

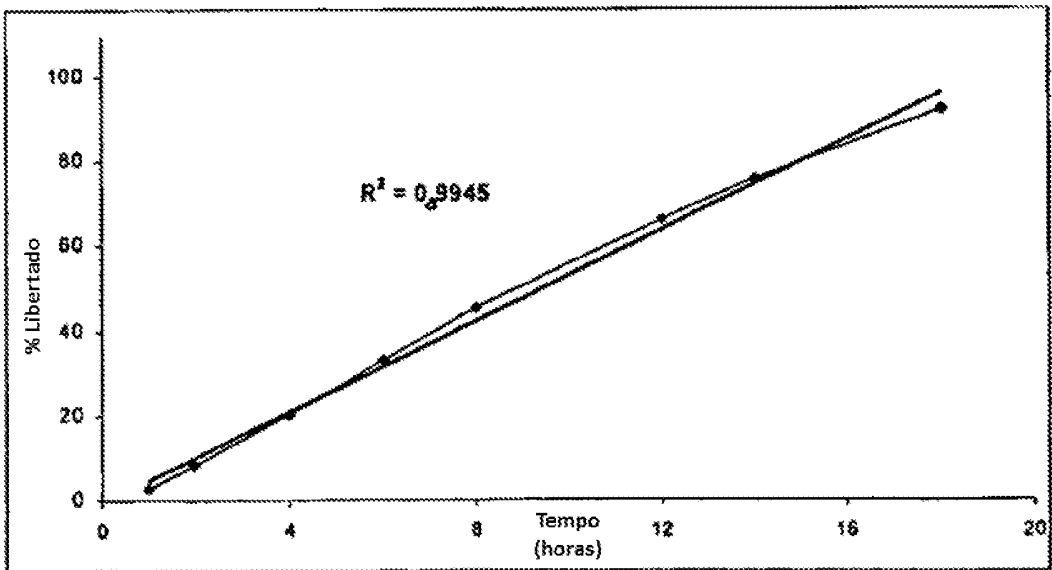


Fig. 2

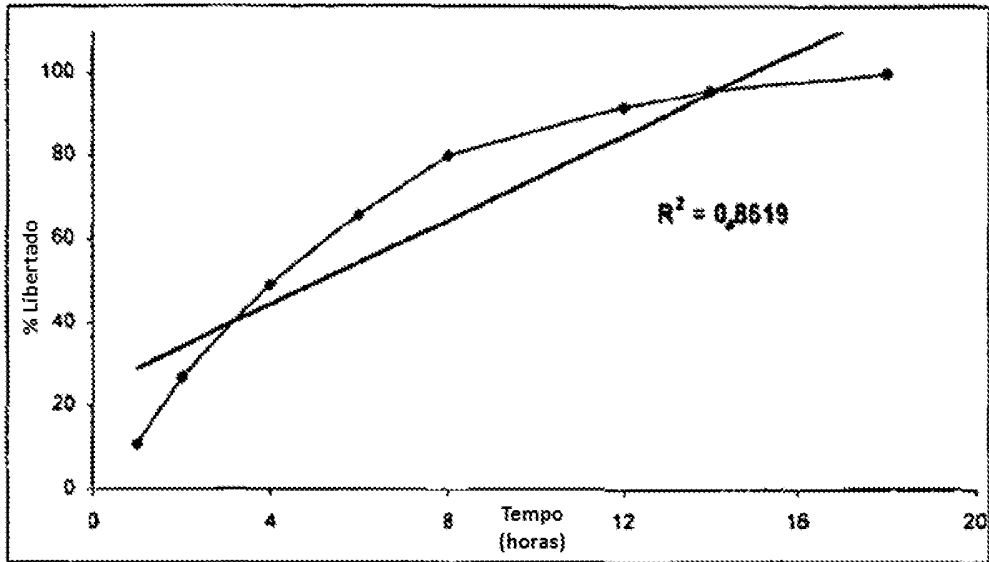


Fig. 3

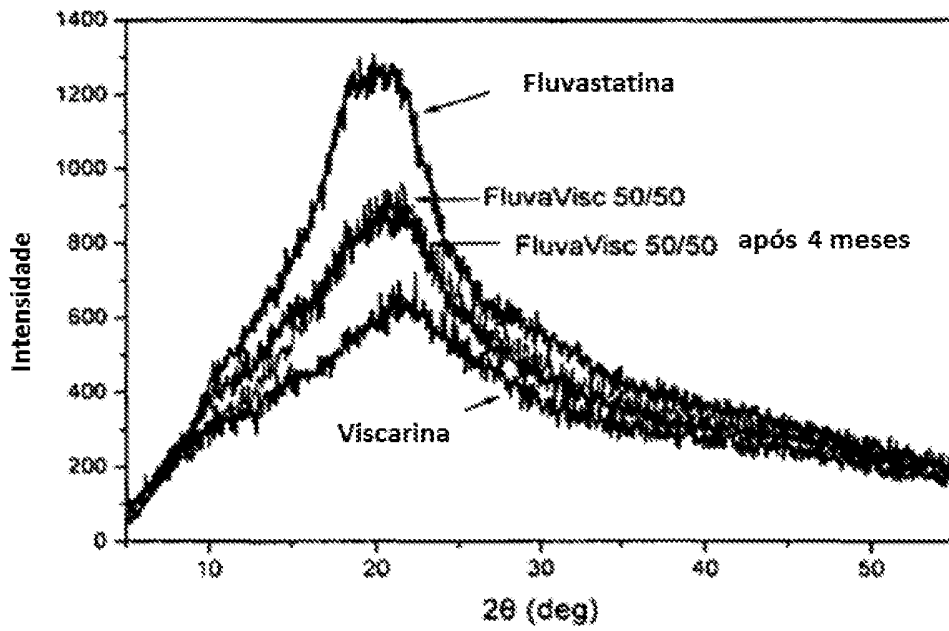


Fig. 4

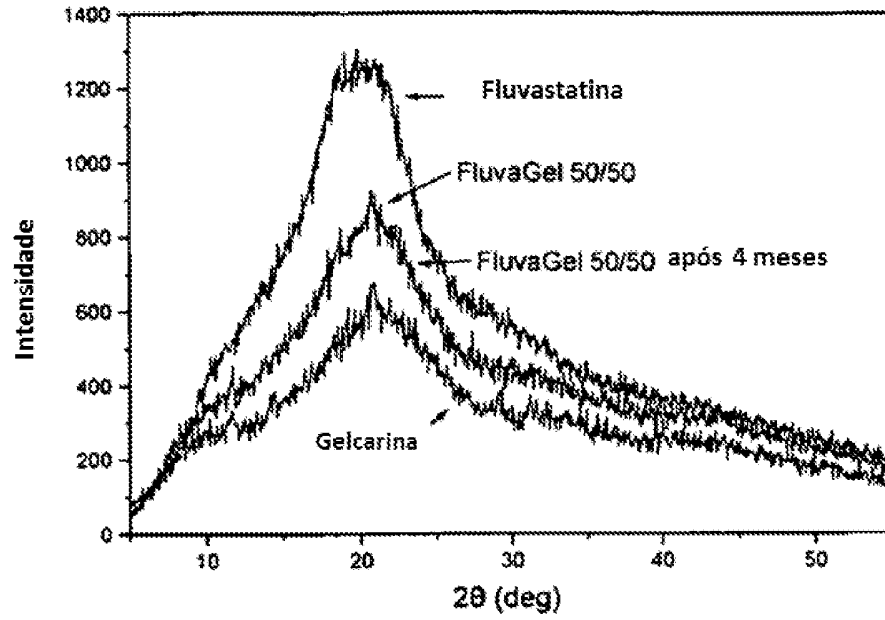


Fig. 5

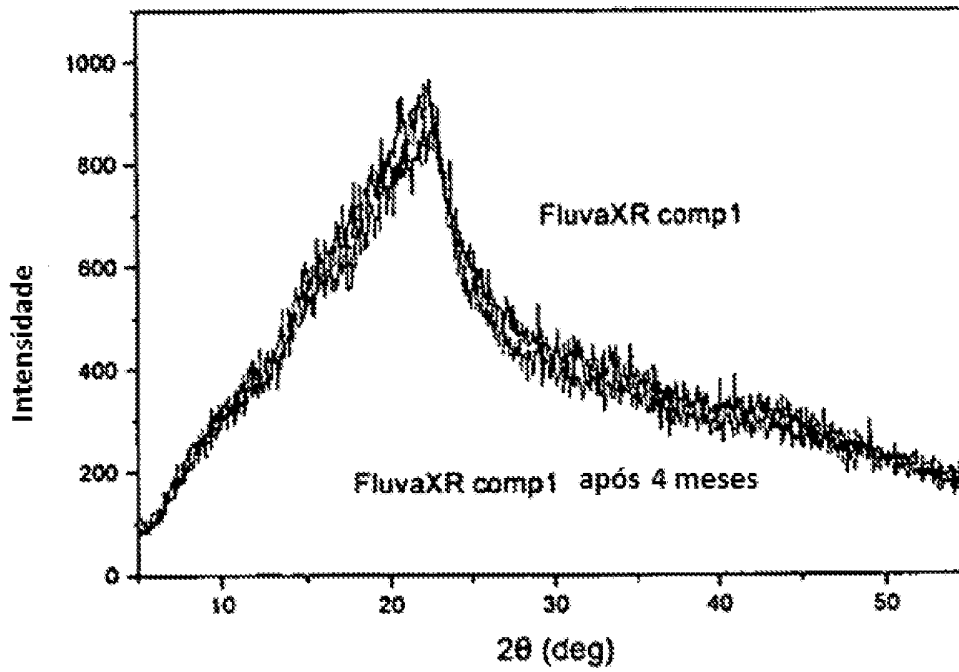


Fig. 6



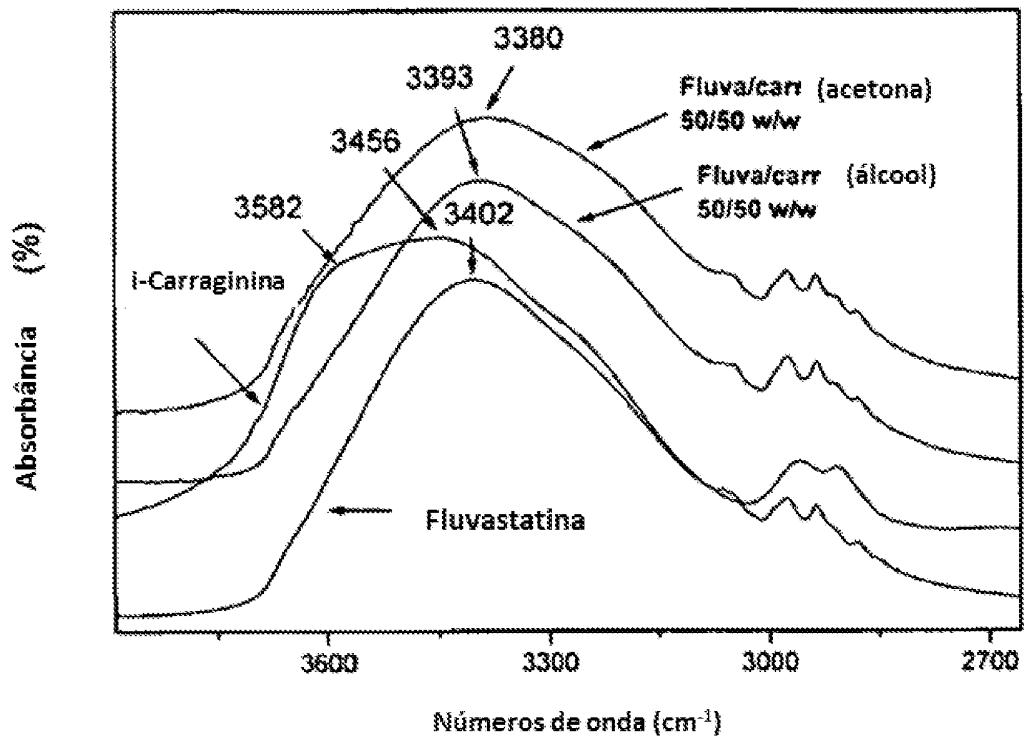


Fig. 7

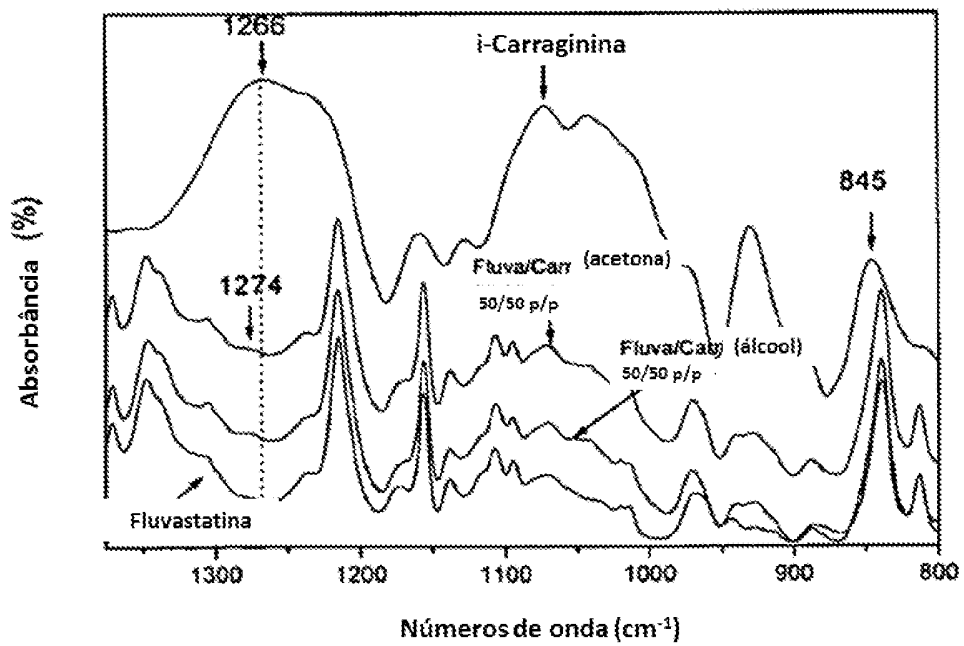


Fig. 8