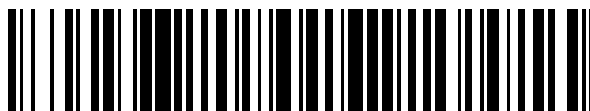


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 158**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/616 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2011 E 14199791 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2857014**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende aspirina y bisoprolol**

30 Prioridad:

06.05.2010 US 331916 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.09.2016

73 Titular/es:

CAL INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
6 Northbrook Road
Dublin 6, IE

72 Inventor/es:

DONEGAN, ANN;
CLOSS, STEPHEN PAUL y
MALLAPPA, DANASHANKAR

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 581 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Una composición farmacéutica que comprende aspirina y bisoprolol

5 Introducción

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende aspirina y un beta bloqueante.

Exposición de la invención

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona una cápsula farmacéutica que contiene solo dos ingredientes farmacéuticamente activos, conteniendo la cápsula:

15 un comprimido que comprende aspirina como el primer ingrediente farmacéuticamente activo; y
gránulos que rodean el comprimido, comprendiendo los gránulos fumarato de bisoprolol como el segundo ingrediente farmacéuticamente activo,
20 conteniendo la cápsula de 50 mg a 125 mg de aspirina y de 1,25 mg a 15 mg de fumarato de bisoprolol,
estando recubierto el comprimido de aspirina con una capa barrera para prevenir la interacción química entre la aspirina y el fumarato de bisoprolol y para prevenir la interacción entre la aspirina y la humedad en la cápsula.

25 La aspirina se libera de la cápsula *in vivo* (fluidos biológicos) para proporcionar un pico de concentración antes de un pico de concentración de bisoprolol.

El fumarato de bisoprolol puede liberarse inmediatamente de la cápsula para proporcionar un pico de concentración de bisoprolol en aproximadamente 4 horas.

30 La aspirina puede también liberarse inmediatamente de la cápsula para proporcionar un pico de concentración en aproximadamente 2 horas.

El efecto óptimo puede lograrse cuando tanto el bisoprolol como la aspirina se liberan rápidamente para proporcionar picos de concentraciones en unas pocas horas.

35 La barrera de humedad alrededor del comprimido de aspirina puede prevenir que tenga lugar la degradación. Puede evitarse la absorción de la humedad dentro del comprimido desde la cápsula y también puede prevenirse la interacción entre el fumarato de bisoprolol y la aspirina.

40 En un caso, cuando la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 1 mes, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,3 % p/p.

45 En un caso, cuando la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses, o durante 6 meses, o durante 12 meses, o durante hasta 24 meses, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,3 % p/p.

En un caso, cuando la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 1 mes la concentración de cualquier impureza no es mayor de 0,2 % p/p.

50 En un caso, cuando la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses, o durante 6 meses, o durante 12 meses, o durante hasta 24 meses, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,2 % p/p.

55 El comprimido de aspirina puede comprender de 75 mg a 100 mg de aspirina. El comprimido puede comprender aproximadamente 75 mg de aspirina o aproximadamente 100 mg de aspirina o aproximadamente 86 mg de aspirina. Estos se prefieren para lograr los efectos beneficiosos de la aspirina, especialmente la actividad anti-plaquetas.

La cápsula puede contener cualquier cantidad deseada de bisoprolol de 1,25 a 10 mg.

60 En un caso la cápsula contiene aproximadamente 5 mg de fumarato de bisoprolol.

En otro caso la cápsula contiene aproximadamente 10 mg de fumarato de bisoprolol.

Otros ejemplos incluyen 1,25 mg o 3,75 mg de fumarato de bisoprolol.

65 Estos se prefieren para lograr los efectos beneficiosos del bisoprolol, especialmente la actividad β -bloqueante.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente a partir de las siguientes realizaciones de la misma dadas a modo de ejemplo solo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es un gráfico de una disolución *in vitro* en el tiempo de un comprimido de aspirina usado en una cápsula de la invención;

La Figura 2 es un gráfico de la absorción *in vivo* en el tiempo de una aspirina desde una cápsula de la invención en comparación con los comprimidos recubiertos con película de Hjertemagnyl 75 mg (Nycomed, Dinamarca);

La Figura 3 es un gráfico de los niveles *in vivo* en el tiempo de ácido salicílico desde cápsulas de la invención en comparación con los comprimidos recubiertos con película de Hjertemagnyl 75 mg (Nycomed, Dinamarca);

La Figura 4 es un gráfico de los niveles *in vivo* en el tiempo de bisoprolol desde la cápsula de la invención en comparación con Emcor (Merck);

La Figura 5 es un cromatograma típico del análisis de aspirina en cápsulas de aspirina / bisoprolol almacenada durante 3 meses a 25 °C, sin ningún recubrimiento en el comprimido de aspirina;

La Figura 6 es un cromatograma típico del análisis de bisoprolol en cápsulas de aspirina / bisoprolol almacenado durante 3 meses a 25 °C, sin ningún recubrimiento en la comprimido de aspirina;

La Figura 7 es un cromatograma típico del análisis de aspirina en cápsulas de aspirina / bisoprolol de acuerdo con la invención, almacenada durante 24 meses a 25 °C; y

La Figura 8 es un cromatograma típico del análisis de bisoprolol en cápsulas de aspirina / bisoprolol de acuerdo con la invención, almacenado durante 24 meses a 25 °C.

Descripción detallada

Se formuló una cápsula monodosis de acuerdo con la invención como sigue:

A. Comprimido de aspirina

Las siguientes cantidades de aspirina, excipientes y vehículos se mezclaron juntos y la mezcla formada de esta manera se comprimió en una prensa de comprimidos para formar comprimidos que tenían aproximadamente 5 mm de diámetro, y pesaban aproximadamente 100 mg (90-130 mg).

Cantidades para 1.000 comprimidos	
Aspirina	75 g
Almidón	9 g
Celulosa microcristalina	6,6 g
Ácido esteárico	0,4 g

La aspirina se procesa con almidón y se mezcla con celulosa microcristalina seguido del estearato magnésico. Los comprimidos se forman a continuación usando una máquina de fabricación de comprimidos por técnicas convencionales (Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Vol 3 Editado por Herbert Lieberman, Leon Lachman, Joseph Schwartz).

B. Material de Recubrimiento

El material de recubrimiento usado fue Opadry AMBTM de Colorcon. El comprimido de aspirina de A se recubrió con una ganancia de peso del 5 % con este material de recubrimiento por técnicas convencionales (Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Vol 3 Editado por Herbert Lieberman, Leon Lachman, Joseph Schwartz).

C. Fumarato de bisoprolol

Se mezclaron 5 mg de fumarato de bisoprolol disponible de Unichem con excipientes inertes tales como celulosa microcristalina y estearato magnésico, se usaron 155 mg para cada cápsula. El tamaño de partícula del fumarato de bisoprolol se controla al 90 % < 425 µm.

D. Cápsula

La cápsula es de un material de cápsula convencional tal como un material de gelatina dura de tamaño 0 o 1.

5 Producto de combinación

Un comprimido de aspirina de 75 mg de A recubierto con el material de recubrimiento de B se colocó en la cápsula de D y se rodeó por el fumarato de bisoprolol de C.

10 Para monitorizar las propiedades *in vitro* e *in vivo* de los comprimidos recubiertos de la composición de la invención y los comprimidos de aspirina convencionales los comprimidos se ensayaron en primer lugar *in vitro* y los resultados se representan en la Figura 1. También se llevaron a cabo ensayos para la absorción *in vivo* y los resultados se representan en las Figuras 2 y 3.

15 Se obtuvieron datos *in vivo* adicionales para el producto de combinación del Ejemplo 1. Estos datos demostraron que se sostenía un retraso de tiempo en presencia de aspirina. La absorción de aspirina era mucho más rápida como se reflejaba por el pico del nivel en plasma para aspirina que tenía lugar aproximadamente de ½ hora a una hora después de la administración.

20 Se evita cualquier posibilidad de interacción adversa *in vivo* derivada de una liberación concomitante de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal. De esta manera, la liberación/disolución y absorción de la aspirina tiene lugar en primer lugar y en un grado sustancial antes de la liberación y de la absorción del bisoprolol, reduciendo de este modo la probabilidad de efectos adversos *in vivo* o lesiones en pacientes.

25 Adicionalmente, en la práctica médica, la composición de la invención tiene la considerable ventaja de proporcionar un producto farmacéutico monodosis que combina acción anti-plaquetas y acción antihipertensora. En muchos casos solo se requiere una única cápsula por día. Como producto único solo se requiere que el producto sea particularmente ventajoso desde el punto de vista de la conformidad.

30 Formulación de una cápsula de bisoprolol de ácido acetilsalicílico

Las muestras de cápsulas de aspirina y bisoprolol se fabricaron encapsulando comprimidos de ácido acetilsalicílico sin recubrir y la mezcla de fumarato de bisoprolol con excipientes inertes. La estabilidad de estas cápsulas se evaluó determinando el nivel de impurezas presentes en las muestras almacenadas.

35 Cualquier degradación potencial del producto se determinó por la cuantificación de (i) impurezas de degradación conocidas, ácido salicílico en el caso del ácido acetilsalicílico y (RS)-1-(4-Hidroximetilfenoxi)-3-isopropilaminopropan-2-ol (Impureza A) y 2-Isopropoxietil 4-[[[(2RS)-2-hidroxi-3-(isopropilamino)propil]oxi]benzoato (Impureza K) en el caso del bisoprolol y (ii) cualquier impureza conocida.

40 En la determinación de impurezas de la preparación de muestra se llevó a cabo como sigue:

Preparación de muestras

45 Pesar con precisión diez cápsulas y registrar el peso. Abrir suavemente las cápsulas y transferir cuantitativamente los contenidos a un matraz cónico de 50 ml. Inspeccionar cada cubierta de cápsula para asegurar que todos los contenidos se han transferido al matraz.

Separar los comprimidos de aspirina del matraz usando fórceps limpios.

Romper suavemente el recubrimiento del comprimido y transferir cuantitativamente a otro matraz cónico de 50 ml.

50 Transferir por pipeta 25,0 ml de diluyente en cada uno de los matraces de muestra.

Tapar los matraces y someter a ultrasonidos durante 2 minutos con formación de remolinos ocasional o hasta que el contenido se haya desintegrado completamente.

Asegurarse de que no haya aglutinación visible de la muestra en los matraces.

Transferir las cubiertas de cápsulas vacías al matraz de muestra de bisoprolol y volver a tapar los matraces.

55 Agitar ambos matraces vigorosamente durante 5 minutos.

Filtrar todas las disoluciones de las muestras a través de un filtro de 0,45 µm, descartando los primeros 5-7 ml, a continuación llevando a cabo una dilución 1 en 50 para la preparación de aspirina y una dilución 1 en 5 para la preparación de bisoprolol. Transferir la muestra a un frasco de HPLC para inyección.

60 Análisis por HPLC

Las muestras se analizaron por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento usando detección UV y las siguientes condiciones cromatográficas

65

Columna: Fortis 3 mm, 150 mm x 3,0 mm d.i.

Gradiente en Fase Móvil	Tampón fosfato potásico	Acetonitrilo
0 min	85 %	15 %
15 min	30 %	70 %
18 min	70 %	30 %
21 min	85 %	15 %
Volumen de inyección:	10 µl	
Caudal:	0,5 ml/m	
Temperatura de columna:	30 °C	
Temperatura de muestra:	4 °C	
Lavado de aguja:	50:50 acetonitrilo:metanol	
Detección:	UV	
Longitud de onda:	225 nm	

La cantidad de cualquier impureza presente en cualquiera de las soluciones de ensayo se calcula comparando el área bajo la curva de cualquier pico de impureza con la de un pico de principio activo patrón usando una calibración externa según la ecuación 1. Las concentraciones de impureza se expresan como % p/p. En el caso de las impurezas conocidas se aplica el factor de respuesta relativo para esa impureza. En el caso de las impurezas desconocidas la respuesta (área de pico) se compara con la del principio activo al nivel de 0,1 % en el caso del bisoprolol y de 0,15 % en el caso de la aspirina. (Ref Interpretación de cromatogramas USP 26 p 2134). Cualquier pico en el cromatograma en una concentración de <0,05 % con respecto al principio activo se toma en cuenta en línea con la directriz ICH.

Ecuación 1

Contenido en Analitos =

$$\frac{A \times s \times P \times RRF (\% \text{ p/p})}{A' \times w}$$

A = respuesta del pico de analito en la disolución de producto de ensayo

A' = respuesta del pico de analito en la disolución de calibración

s = concentración del analito en la disolución de calibración (mg/ml)

w = concentración del producto de ensayo en la disolución del producto de ensayo (mg/ml)

P = pureza del analito patrón (% p/p)

RRF = factor de respuesta relativo

En la TABLA 1 NMD significa no más de.

TABLA 1 - Resultados

Perfil de impureza de cápsulas de aspirina y bisoprolol con comprimidos recubiertos y sin recubrir										
Almacenamiento: 25 °C 60 % de HR										
Cápsulas de bisoprolol ácido acetilsalicílico 10/100 mg (comprimido recubierto)										
Especificación	0 meses	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Cápsulas de bisoprolol ácido acetilsalicílico 10/100 mg (comprimido sin recubrir)			
							0 meses			1 mes
Impurezas relacionadas - Ácido acetilsalicílico										
% Ácido salicílico	NMD 3,0 %	0,08	0,15	0,14	0,13	0,26	0,04			0,24
% de otra impureza de ácido acetilsalicílico individual más grande	NMD 0,2 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05			< 0,05
% total de impurezas de ácido salicílico	NMD 4,0 %	0,08	0,15	0,14	0,13	0,26	0,04			0,24
Impurezas relacionadas - Bisoprolol										
% Impureza A	NMD 0,3 %	< 0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	< 0,05			< 0,05
% Impureza K	NMD 0,2 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05			< 0,05
% de otra impureza desconocida individual más grande	NMD 0,2 %	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,06	< 0,05	0,06			1,21
% total de impurezas de bisoprolol	NMD 1,0 %	< 0,05	0,05	0,05	0,11	0,05	0,06			1,84

El ácido acetilsalicílico es un ácido débil, soluble en agua. La estabilidad de la aspirina se ha estudiado extensivamente y su sensibilidad a la humedad se ha documentado ampliamente. Lewis J. Leeson y Albert M. Mattocks (J.Am.Pharm.Ass., Sci.Ed., 1958, 47, 329) han estudiado la estabilidad del ácido acetilsalicílico en el estado sólido. Concluyen que la degradación hidrolítica del ácido acetilsalicílico procede por un mecanismo de reacción de disolución en una capa mono-molecular de agua en las caras del cristal del ácido acetilsalicílico. El ácido salicílico es el producto de tal degradación y su formación es una medida de la estabilidad el producto.

Con referencia a la Tabla 1, en las cápsulas producidas con comprimidos sin recubrir el aumento en ácido salicílico es evidente después de un mes de almacenamiento con un nivel de 0,24 %. En la invención, la aplicación del recubrimiento da como resultado una protección del núcleo de aspirina contra el ingreso de la humedad con un aumento mucho más lento en el nivel de ácido salicílico. Después de dieciocho meses de almacenamiento a 25 °C el nivel de ácido salicílico es 0,13 % con un nivel de 0,26 % después de 24 meses a 25 °C. El núcleo se protege, sin embargo, el recubrimiento no entorpece la liberación de la aspirina en los fluidos biológicos.

Siguiendo el almacenamiento durante un mes las impurezas de bisoprolol detectadas en el producto sin recubrir indican que la interacción de los dos componentes activos da como resultado un nivel inaceptable de productos de degradación desconocidos, fuera de las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH). Después de un mes de almacenamiento a 25 °C no hay aumento en los niveles de las dos impurezas conocidas (RS)-1-(4-Hidroximetilfenoxi)-3-isopropilaminopropan-2-ol (Impureza A) y 2-Isopropoxietil 4-[(2RS)-2-Hidroxi-3-(isopropilamino)propil]oxi}benzoato (Impureza K). Sin embargo, las impurezas desconocidas debidas a la interacción de los dos componentes activos son evidentes al nivel de las impurezas totales 1,84 % y la más grande de estas impurezas desconocidas está presente a un nivel de 1,21 %, seis veces el nivel máximo permitido para una impureza desconocida de acuerdo con el ICH. Esta impureza de interacción más grande se detecta en el cromatograma aproximadamente en 9,5 minutos. Otras impurezas de interacción potenciales que pueden ocurrir se registran en el cromatograma a aproximadamente 9,7, 13,5 y 15,2 min. La inclusión de la capa de recubrimiento en el comprimido mejora la estabilidad del producto, sin evidencias de formación de tales productos de interacción. Después de veinticuatro meses de almacenamiento a 25 °C no hay aumento evidente en el nivel de "impurezas de interacción" siendo las impurezas totales presentes que quedan consistentes con niveles iniciales de <0,05 %. De esta manera, la cápsula de la invención tiene una vida útil de al menos 24 meses.

En referencia a las Figuras 5 a 8, en todos los casos, la cápsula contenía 10 mg de fumarato de bisoprolol y 100 mg de aspirina. En el caso de una cápsula que contiene un comprimido de aspirina sin recubrir y gránulos de fumarato de bisoprolol la presencia de muchas impurezas es evidente.

La Figura 5 representa un cromatograma típico del análisis de la muestra de aspirina en cápsulas manufacturadas con comprimidos de aspirina sin recubrir. Los picos son evidentes para aspirina, ácido salicílico, ácido salicilsalicílico y bisoprolol.

Un cromatograma típico del análisis de la aspirina de una cápsula de acuerdo con la invención se presenta en la Figura 7. Los picos son evidentes para aspirina, ácido salicílico y ácido salicilsalicílico. El ácido salicilsalicílico es una impureza sintética típicamente presente en las preparaciones de aspirina a un nivel por debajo del 0,2 %. El ácido salicílico es tanto una impureza sintética como un producto de degradación de la aspirina. En comparación con la Figura 1, no es evidente una impureza de bisoprolol en la Figura 7.

La Figura 6 representa un cromatograma típico del análisis de la muestra de bisoprolol en cápsulas fabricadas con comprimidos sin recubrir. Los picos son evidentes para ácido fumárico, ácido salicílico, aspirina, bisoprolol, impureza A, impureza K y para impurezas desconocidas aproximadamente 9,5, 9,7, 13,5 y 15,2 minutos que resultan de la interacción de la aspirina y el bisoprolol.

Un cromatograma típico del análisis del bisoprolol de una cápsula de acuerdo con la invención se presenta en la Figura 8 con picos evidentes para ácido fumárico y bisoprolol. El bisoprolol está presente en preparaciones farmacéuticas como la sal fumarato de bisoprolol y en disolución la sal se disocia en bisoprolol y ácido fumárico, dando como resultado dos picos en el cromatograma.

Exposiciones de resumen

1. Una cápsula farmacéutica que contiene solo dos ingredientes farmacéuticamente activos, conteniendo la cápsula:

un comprimido que comprende aspirina como el primer ingrediente farmacéuticamente activo; y

gránulos que rodean el comprimido, comprendiendo los gránulos fumarato de bisoprolol como el segundo principio activo farmacéuticamente aceptable,

conteniendo la cápsula de 50 mg a 125 mg de aspirina y de 1,25 mg a 15 mg de fumarato de bisoprolol,

estando recubierto el comprimido de aspirina con una capa barrera para prevenir la interacción química entre la aspirina y el fumarato de bisoprolol y para prevenir la interacción entre la aspirina y la humedad en la cápsula,

5 siendo la aspirina liberable de la cápsula en los fluidos biológicos para proporcionar un pico de concentración antes de un pico de concentración de bisoprolol.

10 2. Una cápsula farmacéutica de 1 donde la aspirina se libera para proporcionar el pico de concentración de la aspirina en aproximadamente 2 horas.

3. Una cápsula farmacéutica de 1 o 2 donde el pico de concentración de bisoprolol se proporciona en aproximadamente 4 horas.

15 4. Una formulación de cápsula farmacéutica de cualquiera de 1 a 3 donde, cuando la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 1 mes, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,3 % p/p.

20 5. Una formulación de cápsula farmacéutica de acuerdo con 4 donde la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses, o durante 6 meses, o durante 12 meses o durante hasta 24 meses, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,3 % p/p.

25 6. Una formulación de cápsula farmacéutica de cualquiera de 1 a 5 donde la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 1 mes la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,2 % p/p.

7. Una formulación de cápsula farmacéutica de 6 donde la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses, o durante 6 meses, o durante 12 meses o durante hasta 24 meses, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,2 % p/p.

30 8. Una cápsula farmacéutica de cualquiera de 1 a 7 donde el comprimido contiene de 75 a 110 mg de aspirina.

9. Una cápsula de cualquiera de 1 a 8 donde el comprimido contiene aproximadamente 75 mg de aspirina.

35 10. Una cápsula de cualquiera de 1 a 8 donde el comprimido contiene aproximadamente 100 mg de aspirina.

11. Una cápsula de cualquiera de 1 a 8 donde el comprimido contiene aproximadamente 82 mg de aspirina.

40 12. Una cápsula de cualquiera de 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 5 mg de fumarato de bisoprolol.

13. Una cápsula de cualquiera de 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 10 mg de fumarato de bisoprolol.

45 14. Una cápsula de cualquiera de 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 1,25 mg de fumarato de bisoprolol.

15. Una cápsula de cualquiera de 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 3,75 mg de fumarato de bisoprolol.

50 16. Una cápsula de cualquiera de 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.

La invención no se limita a la realización descrita anteriormente en el presente documento que puede variarse en detalle.

55

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula farmacéutica que contiene solo dos ingredientes farmacéuticamente activos, conteniendo la cápsula:
 - 5 un comprimido que comprende aspirina como el primer ingrediente farmacéuticamente activo; y fumarato de bisoprolol con un tamaño de partícula controlado al 90 % < 425 µm, como el segundo ingrediente farmacéuticamente activo, mezclado con excipientes inertes y rodeando al comprimido; conteniendo la cápsula de 50 mg a 125 mg de aspirina y de 1,25 mg a 15 mg de fumarato de bisoprolol; estando recubierto el comprimido de aspirina con una capa barrera para prevenir la interacción química entre la aspirina y el fumarato de bisoprolol y para prevenir la interacción entre la aspirina y la humedad en la cápsula; y
 - 10 siendo la aspirina liberable de la cápsula en los fluidos biológicos para proporcionar un pico de concentración antes de un pico de concentración de bisoprolol.
2. Una cápsula farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 donde la aspirina es para liberación inmediata de la cápsula para proporcionar el pico de concentración de la aspirina en aproximadamente 2 horas.
3. Una cápsula farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde el bisoprolol es para liberación inmediata de la cápsula para proporcionar el pico de concentración de bisoprolol en aproximadamente 4 horas.
4. Una formulación de cápsula farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde, cuando la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 1 mes, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,3 % p/p.
5. Una formulación de cápsula farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 donde la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses, o durante 6 meses, o durante 12 meses o durante hasta 24 meses, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,3 % p/p.
6. Una formulación de cápsula farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 1 mes, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,2 % p/p.
7. Una formulación de cápsula farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 donde la cápsula se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante 3 meses, o durante 6 meses, o durante 12 meses o durante hasta 24 meses, la concentración de cualquier impureza única no es mayor de 0,2 % p/p.
8. Una cápsula farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el comprimido contiene de 75 a 110 mg de aspirina.
9. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el comprimido contiene aproximadamente 75 mg de aspirina.
10. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el comprimido contiene aproximadamente 100 mg de aspirina.
11. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el comprimido contiene aproximadamente 82 mg de aspirina.
12. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 5 mg de fumarato de bisoprolol.
13. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 10 mg de fumarato de bisoprolol.
14. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 1,25 mg de fumarato de bisoprolol.
15. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 3,75 mg de fumarato de bisoprolol.
16. Una cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los gránulos contienen aproximadamente 2,5 mg de fumarato de bisoprolol.

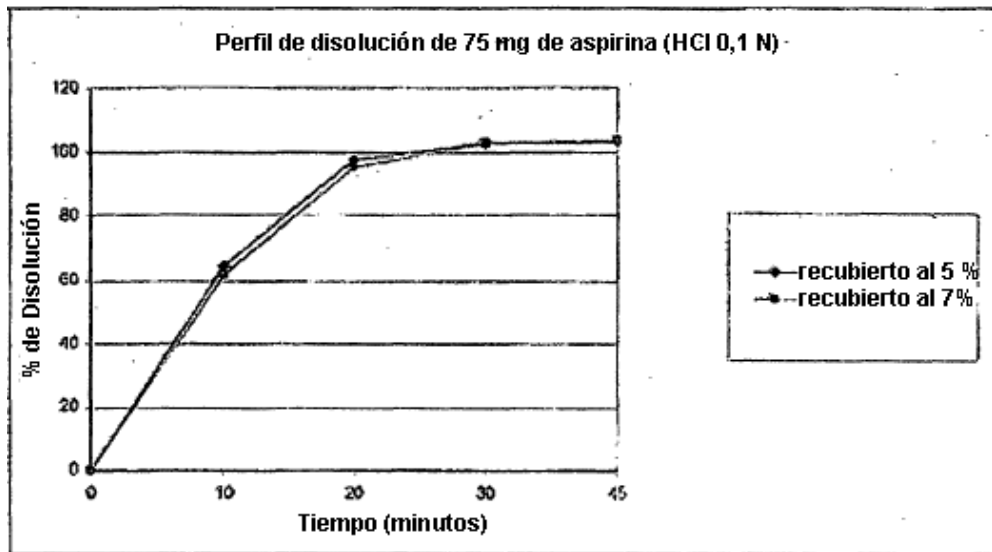


FIG. 1

Perfil Farmacocinético de las Medias:
Aspirina

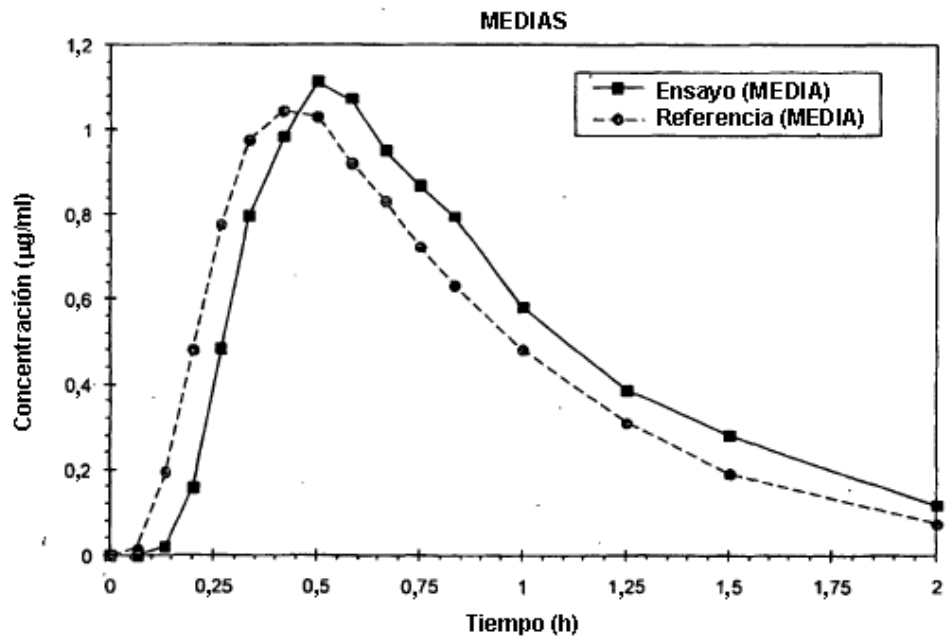


FIG. 2

Perfil Farmacocinético de las Medias:

Ácido Salicílico:

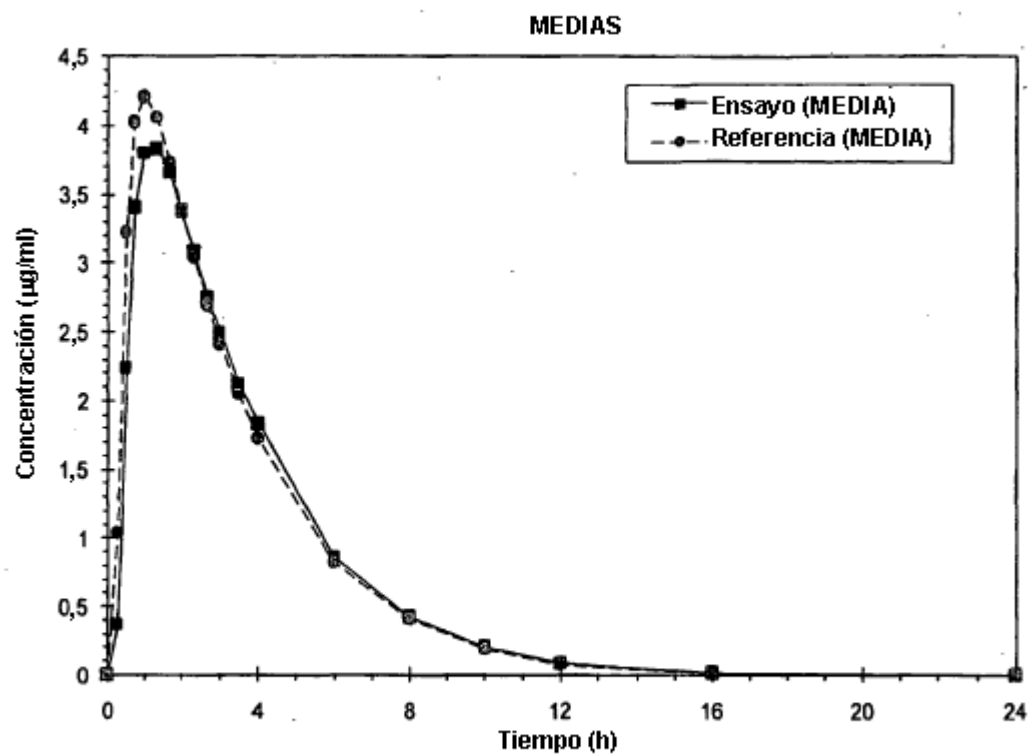


FIG. 3

Perfil Farmacocinético de las Medias:
Bisoprolol:

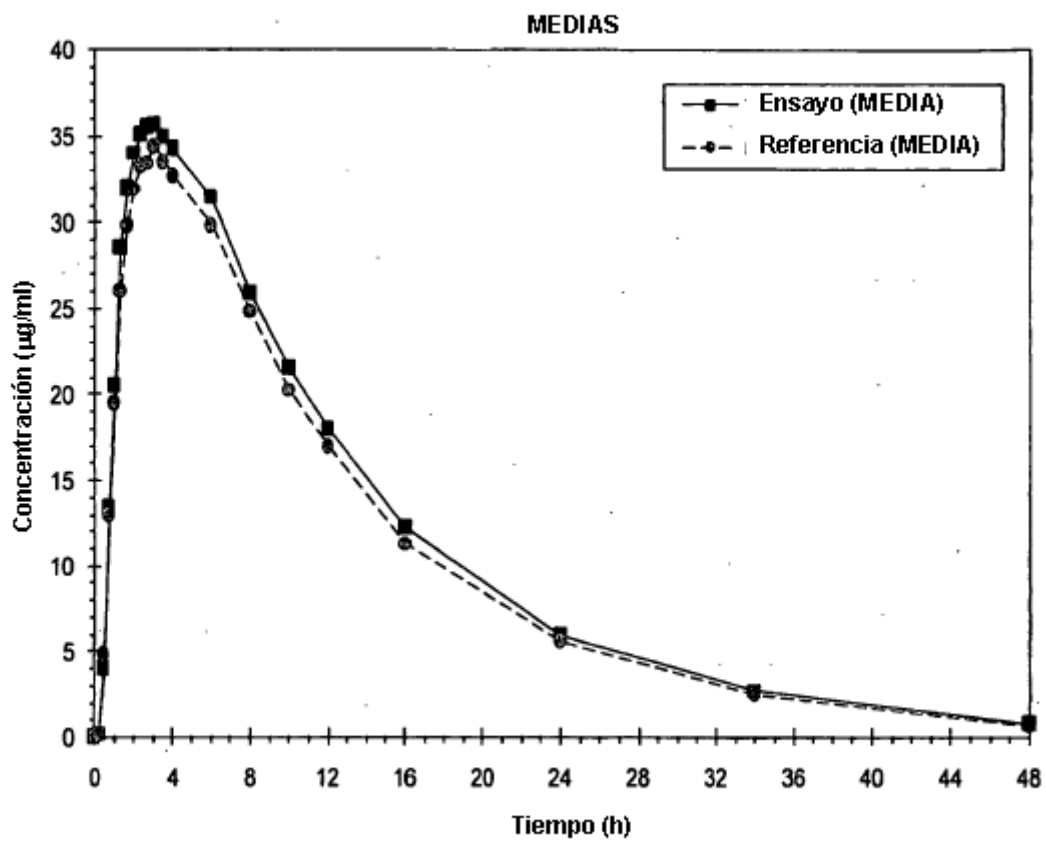


FIG. 4

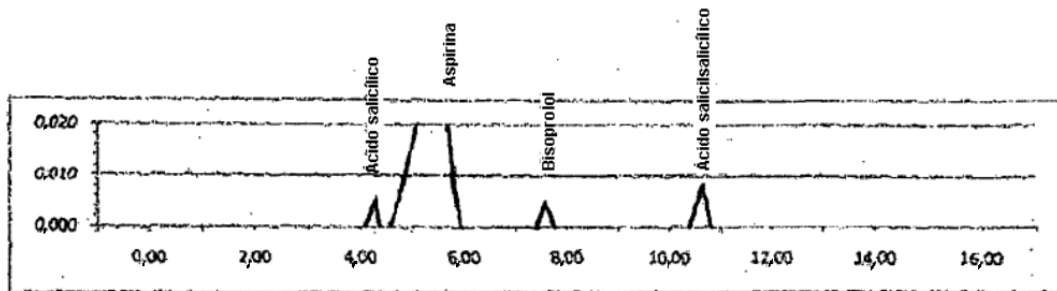


FIG. 5 - Comparative

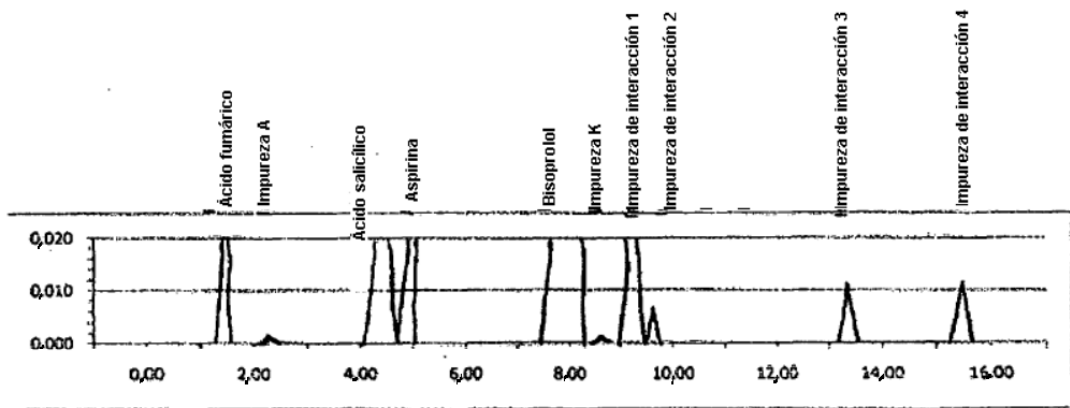


FIG. 6 - Comparative

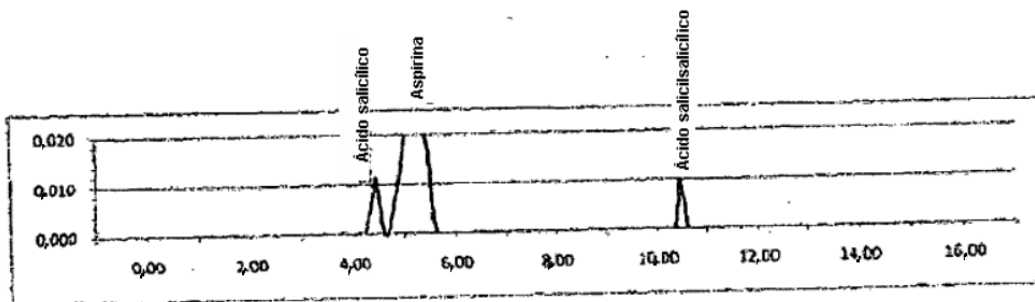


FIG. 7

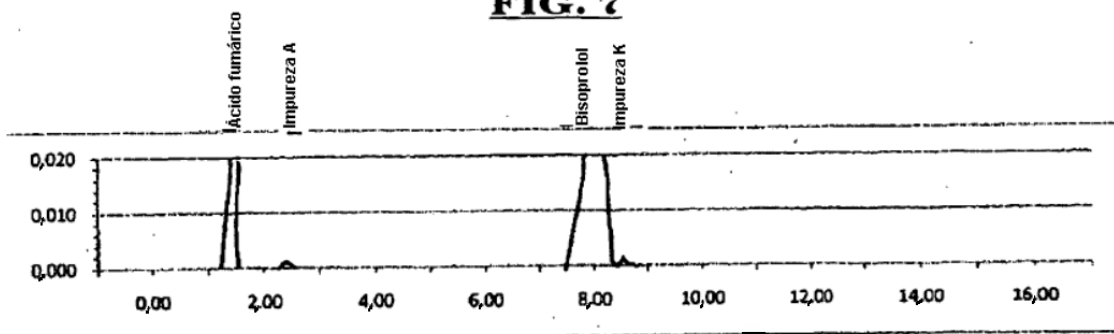


FIG. 8