

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 912**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2013 PCT/KR2013/002378**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147462**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2013 E 13769567 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2830618**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal**

30 Prioridad:

**30.03.2012 KR 20120032903**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.10.2016**

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD  
(100.0%)**

**223-23 Sangdaewon-dong Jungwon-gu  
Seongnam Si, Gyeonggi-Do 462-120, KR**

72 Inventor/es:

**CHANG, HEE-CHUL;  
KANG, BOK-KI y  
KIM, JUN-KU**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 587 912 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

Composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación individual que comprende olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal.

10 **Antecedentes de la técnica**

Existen muchos casos clínicos que tienen tanto hipertensión como hiperlipidemia, que se contemplan como un factor de riesgo principal para evolucionar a enfermedades cardíacas y por último causar síntomas cardíacos adversos. Estos casos clínicos se originan a partir de un mecanismo potencialmente común. Por lo tanto, es ventajoso que los pacientes reciban una forma de dosificación individual para el tratamiento de ambas enfermedades. Por ejemplo, como una formulación de combinación para el tratamiento tanto de hipertensión como de hiperlipidemia, Caduet™, una formulación de combinación de atorvastatina y amlodipina se está usando clínicamente. Además, diversas bibliografías desvelan combinaciones de un agente antihipertensivo y un agente antihiperlipidémico (Publicación Internacional n.ºs WO95/26188, WO97/37688, WO99/11260, WO00/45818, WO04/062729, WO06/040085, etc.).

Al mismo tiempo, la rosuvastatina o su sal (por ejemplo, la sal cálcica), un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se está usando para el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, y aterosclerosis; y está disponible en el mercado con el nombre comercial Cresto™ en comprimidos. El olmesartán medoxomilo se usa para el tratamiento de hipertensión esencial; y está disponible en el mercado con el nombre comercial Olmetec™ en comprimidos. A diferencia de otros fármacos de estatina, la rosuvastatina se metaboliza principalmente por CYP 2C9 y CYP 2C19, pero solamente se metaboliza un 10 % de la misma. Por lo tanto, el efecto terapéutico se origina principalmente a partir de la rosuvastatina *per se*. El olmesartán medoxomilo se metaboliza rápidamente después de la absorción del mismo *in vivo*; pero no es metabolizado por CYP450. Por lo tanto, después de que el organismo haya absorbido los dos fármacos, se espera que no se produzca la interacción metabólica de los dos fármacos.

30 **Divulgación de la invención****Problema técnico**

Los presentes inventores diseñaron diversas formulaciones para desarrollar una formulación de combinación en una forma de dosificación individual que contenía rosuvastatina y olmesartán medoxomilo como principios activos. De forma sorprendente, los presentes inventores encontraron que, cuando la rosuvastatina y el olmesartán medoxomilo se administran en forma de una formulación de una sola matriz, existe una interacción de fármaco-fármaco y/o interferencia de fármaco-fármaco entre la rosuvastatina y el olmesartán medoxomilo (uno de los fármacos lipófilos), que da como resultado un retardo de la liberación *in vivo* (es decir, disolución) de rosuvastatina cálcica al fluido gastrointestinal y por lo tanto se retrasa la translocación del mismo a la membrana gastrointestinal, inhibiendo de ese modo la absorción de rosuvastatina. Es decir, cuando se administra una formulación de una sola matriz que contiene los dos fármacos, el intervalo de confianza de un 90 % proyectado de AUC y C<sub>máx</sub> de rosuvastatina supera los criterios de bioequivalencia, es decir, el intervalo de 0,8 a 1,25.

Y además, los presentes inventores encontraron que, incluso cuando olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal se formulaban en una forma de dosificación de combinación con compartimentos separados de acuerdo con un método de formulación convencional, era difícil obtener una formulación de combinación bioequivalente a la formulación individual de cada uno de los fármacos. Los presentes inventores encontraron que, cuando el compartimento que comprende rosuvastatina o su sal incluye un determinado agente disgregante, es decir, agentes disgregantes similares a la celulosa y/o similares a la povidona, en una cierta cantidad, se puede conseguir una desintegración rápida y una tasa de disolución inicial elevada de rosuvastatina o su sal, pudiéndose obtener de ese modo una formulación de combinación bioequivalente a la formulación individual de rosuvastatina o su sal. En especial, los presentes inventores encontraron de forma sorprendente que, en el caso del olmesartán medoxomilo, se podría diseñar una formulación de combinación que comprendiera rosuvastatina y olmesartán medoxomilo para que presentara una tasa de disolución más elevada (hasta un nivel no equivalente como un criterio de equivalencia farmacéutica) de olmesartán medoxomilo en un ensayo de disolución comparativo *in vitro*, para obtener una formulación bioequivalente a la formulación individual que contiene olmesartán medoxomilo.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de combinación que tenga una forma de dosificación individual que contenga olmesartán medoxomilo y rosuvastatina como principios activos, en la que la interacción con la absorción *in vivo* se minimice, y en la que la formulación de combinación sea bioequivalente a la formulación individual de cada uno de los fármacos.

65

**Solución al problema**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación individual que comprende un compartimento que comprende olmesartán medoxomilo; y un compartimento que comprende rosuvastatina o su sal, en la que dichos compartimentos se formulan en una forma separada.

La composición farmacéutica de la presente invención puede tener una forma de comprimido de doble capa, una forma de comprimido que consiste esencialmente en un núcleo interno y una capa externa, o una forma de cápsula que contiene gránulos. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una forma de comprimido de doble capa que consiste esencialmente en una capa que comprende rosuvastatina o su sal y una capa que comprende olmesartán medoxomilo. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención has una forma de comprimido que consiste esencialmente en un núcleo interno que comprende rosuvastatina su sal y una capa externa que comprende olmesartán medoxomilo. Además, en otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una forma de cápsula rellena con gránulos que comprende rosuvastatina o su sal y gránulos que comprenden olmesartán medoxomilo.

En la composición farmacéutica de la presente invención, el compartimento que comprende rosuvastatina o su sal comprende uno o más agentes disgregantes seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilcelulosa cálcica. El agente disgregante puede estar presente en una cantidad que varía de un 2 % a un 20 % en peso, basándose en el peso total del compartimento que comprende rosuvastatina o su sal.

En la composición farmacéutica de la presente invención, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende uno o más agentes disgregantes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico, y almidón pregelatinizado. En una realización, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende un 7,5 % en peso o superior de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, un 5 % en peso o superior de carboximetilcelulosa cálcica, un 15 % en peso o superior de croscarmelosa sódica, un 10 % en peso o superior de crospovidona, un 5 % en peso o superior de almidón glicolato sódico, o un 5 % en peso o superior de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo. En otra realización, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende de un 7,5 % a un 65 % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, de un 5 % a un 60 % en peso de carboximetilcelulosa cálcica, de un 15 % a un 30 % en peso de croscarmelosa sódica, de un 10 % a un 40 % en peso de crospovidona, de un 5 % a un 40 % en peso de almidón glicolato sódico, o de un 5 % a un 60 % en peso de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo. Además, en otra realización, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende de un 7,5 % a un 65 % en peso, preferentemente de un 10 % a un 60 % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.

**Efectos ventajosos**

Con la presente invención se encontró que, cuando rosuvastatina y olmesartán medoxomilo se administran en una formulación de una sola matriz, existe una interacción de fármaco-fármaco y/o interferencia de fármaco-fármaco entre rosuvastatina y olmesartán medoxomilo, que da como resultado un retardo de la liberación *in vivo* (es decir, disolución) de rosuvastatina cálcica al fluido gastrointestinal y por lo tanto se retrasa la translocación del mismo a la membrana gastrointestinal, inhibiendo de ese modo la absorción de rosuvastatina. En la composición farmacéutica de la presente invención, olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal se formulan en una forma de dosificación en combinación que tiene compartimentos separados, siendo capaz de ese modo de resolver el problema de absorción-inhibición originado por la interacción entre fármacos.

Y además, el uso de un determinado agente disgregante, es decir, disgregantes similares a la celulosa y/o similares a la povidona, proporciona una desintegración rápida y tasa de disolución inicial elevada de rosuvastatina o su sal, siendo de este modo capaz de obtener patrones de desintegración y disolución equivalentes a los de la formulación individual que contiene rosuvastatina o su sal.

Y además, con la presente invención se encontró que, en el caso del olmesartán medoxomilo, se podría diseñar una formulación de combinación que comprendiera rosuvastatina y olmesartán medoxomilo para que presentara una tasa de disolución más elevada (hasta un nivel no equivalente como un criterio de equivalencia farmacéutica) de olmesartán medoxomilo en un ensayo de disolución comparativo *in vitro*, para obtener una formulación bioequivalente a la de la formulación individual que contiene olmesartán medoxomilo. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención presenta bioequivalencia con la formulación individual que contiene olmesartán medoxomilo, aunque muestra una tasa de disolución *in vitro* no equivalente.

Y además, de acuerdo con la presente invención, olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal se formulan en una forma de dosificación que tiene compartimentos separados, que hace posible evitar la interacción entre

fármacos en la formulación, presentando de ese modo una estabilidad excelente.

#### Breve descripción de las figuras

- 5 Las FIG 1 y 2 muestran los perfiles de concentración en sangre de acuerdo con la administración del comprimido de doble capa del Ejemplo 1 (formulación de ensayo) y la coadministración de las formulaciones de referencia (FIG 1: Olmetec™ en comprimidos y FIG 2: Crestor™ en comprimidos), respectivamente.
- 10 Las FIG 3 y 4 muestran los perfiles de concentración en sangre de acuerdo con la administración del comprimido de una sola matriz del Ejemplo Comparativo 5 (formulación de ensayo) y la coadministración de la formulación de referencia (FIG 3: Olmetec™ en comprimidos y FIG 4: Crestor™ en comprimidos), respectivamente.
- Las FIG 5 y 6 muestran los perfiles de concentración en sangre de acuerdo con la administración del comprimido de doble capa del Ejemplo 4-1 (formulación de ensayo) y la coadministración de la formulación de referencia (FIG 5: Olmetec™ en comprimidos y FIG 6: Crestor™ en comprimidos), respectivamente.

#### 15 Mejor modo para realizar la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal se formulan en una forma de dosificación en combinación que tiene compartimentos separados. Es decir, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación individual que comprende un compartimento que comprende olmesartán medoxomilo; y un compartimento que comprende rosuvastatina o su sal, en la que dichos compartimentos se formulan en una forma separada.

25 Con la presente invención se encontró que, cuando rosuvastatina y olmesartán medoxomilo se administran en una formulación de una sola matriz, existe una interacción de fármaco-fármaco y/o interferencia de fármaco-fármaco entre rosuvastatina y olmesartán medoxomilo, que da como resultado un retardo de la liberación *in vivo* (es decir, disolución) de rosuvastatina cálcica al fluido gastrointestinal y por lo tanto se retrasa la translocación del mismo a la membrana gastrointestinal, inhibiendo de ese modo la absorción de rosuvastatina. En la composición farmacéutica de la presente invención, olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal se formulan en una forma de dosificación en combinación que tiene compartimentos separados, siendo capaz de ese modo de resolver el problema de absorción-inhibición originado por la interacción entre fármacos; y de obtener una formulación de combinación bioequivalente a la formulación individual de cada uno de los fármacos.

35 En la composición farmacéutica de la presente invención, los principios activos, es decir, olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal, se pueden usar en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, el olmesartán medoxomilo se puede usar en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, en una formulación unitaria (es decir, forma de dosificación unitaria). Y además, la rosuvastatina o su sal se puede usar en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg, preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, en una formulación unitaria (es decir, forma de dosificación unitaria). La sal de rosuvastatina puede ser una sal farmacéuticamente aceptable convencional, tal como sal cálcica, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, besilato y camsilato. Preferentemente, la rosuvastatina cálcica se puede usar en la presente invención. La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar una vez al día, pero no se limita a esto.

45 La composición farmacéutica de la presente invención tiene una forma de dosificación de combinación que tiene compartimentos separados, por ejemplo, una forma de comprimido de doble capa, una forma de comprimido que consiste esencialmente en un núcleo interno y una capa externa, o una forma de cápsula que contiene gránulos. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una forma de comprimido de doble capa que consiste esencialmente en una capa que comprende rosuvastatina o su sal y una capa que comprende olmesartán medoxomilo. En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una forma de comprimido que consiste esencialmente en un núcleo interno que comprende rosuvastatina o su sal una capa (o cubierta) externa que comprende olmesartán medoxomilo. Además, en otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una forma de cápsula rellena con gránulos que comprende rosuvastatina o su sal y gránulos que comprenden olmesartán medoxomilo.

55 Al mismo tiempo, con la presente invención se encontró que, incluso cuando olmesartán medoxomilo y rosuvastatina o su sal se formulan en una forma de dosificación en combinación que tiene compartimentos separados de acuerdo con un método de formulación convencional, era difícil obtener una formulación de combinación bioequivalente a la formulación individual de cada uno de los fármacos. Con la presente invención se encontró que, cuando el compartimento que comprende rosuvastatina o su sal incluye un determinado agente disgregante, es decir, disgregantes similares a la celulosa y/o similares a la povidona, en una cierta cantidad, se puede conseguir una desintegración rápida y tasa de disolución inicial elevada de rosuvastatina o su sal, siendo de este modo capaz de obtener una formulación de combinación bioequivalente a la formulación individual de rosuvastatina o su sal. El agente disgregante puede ser uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona (por ejemplo, Polyp lasdone™, etc.), hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetilcelulosa cálcica. Preferentemente, el agente disgregante puede ser una mezcla de crospovidona y croscarmelosa sódica; o

croscarmelosa sódica. El agente disgregante puede estar presente en una cantidad que varía de un 2 % a un 20 % en peso, preferentemente de un 3 % a un 15 % en peso, basándose en el peso total del compartimento que comprende rosuvastatina o su sal. Cuando se usa en otros agentes disgregantes, la tasa de disolución de rosuvastatina o su sal disminuye; y/o la cantidad usada aumenta, lo que puede causar una fuerza de compresión

5 insuficiente durante la etapa de compresión, conduciendo de ese modo a una friabilidad elevada de la formulación resultante (por ejemplo, comprimido). Además, el uso de otros agentes disgregantes provoca una dureza insuficiente, que puede causar problemas no deseados por ejemplo en, envasado, suministro, etc.

Y además, con la presente invención se encontró que, en el caso de olmesartán medoxomilo, una formulación de combinación que comprende rosuvastatina y olmesartán medoxomilo se podría diseñar para que presentara una

10 tasa de disolución más elevada (hasta un nivel no equivalente como un criterio de equivalencia farmacéutica) de olmesartán medoxomilo en un ensayo de disolución comparativo *in vitro*, para obtener una formulación bioequivalente a la de la formulación individual que contiene olmesartán medoxomilo. Es decir, la composición farmacéutica de la presente invención presenta bioequivalencia con la formulación individual que contiene

15 olmesartán medoxomilo, aunque muestra una tasa de disolución *in vitro* no equivalente. Para obtener la tasa de disolución *in vitro* no equivalente, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende un determinado agente disgregante, que puede ser uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico, y almidón pregelatinizado. En una realización, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende un 7,5 % en peso o superior de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, un 5 % en peso o superior de carboximetilcelulosa cálcica, un 15 % en peso o superior de croscarmelosa sódica, un 10 % en peso o superior de crospovidona, un 5 % en peso o superior de almidón glicolato sódico, o un 5 % en peso o superior de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo. En otra realización, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende de un 7,5 % a un 65 % en

20 peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, de un 5 % a un 60 % en peso de carboximetilcelulosa cálcica, de un 15 % a un 30 % en peso de croscarmelosa sódica, de un 10 % a un 40 % en peso de crospovidona, de un 5 % a un 40 % en peso de almidón glicolato sódico, o de un 5 % a un 60 % en peso de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo. Además, en otra realización, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende de un 7,5 % a un 65 % en peso,

25 preferentemente de un 10 % a un 60 % en peso, más preferentemente de aproximadamente un  $20 \pm 1$  % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.

La composición farmacéutica de la presente invención, tal como una forma de comprimido de doble capa, una forma de comprimido que consiste esencialmente en un núcleo interno y una capa externa, o una forma de cápsula que contiene gránulos, puede comprender adicionalmente uno o más excipientes usados convencionalmente en el campo farmacéutico, por ejemplo un diluyente (o aditivo), un aglutinante, un lubricante, etc., además de dicho agente disgregante. La composición farmacéutica de la presente invención también se puede revestir con un agente de revestimiento apropiado, tal como un agente de revestimiento con película.

35

El diluyente (o aditivo) incluye lactosa (incluyendo su hidrato), dextrina, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina (por ejemplo, Celphere™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, Prosolv™), hidrogenofosfato cálcico (incluyendo su hidrato), hidrogenofosfato cálcico anhidro, carbonato de calcio, sacaridos, y una mezcla de los mismos. El aglutinante incluye polivinilpirrolidona, copovidona, gelatina, almidón, sacarosa, metil

40 celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil alquilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa), y una mezcla de los mismos. El lubricante incluye ácido esteárico, estearatos (por ejemplo, estearato de magnesio), talco, almidón de maíz, cera de carnaúba, ácido silico anhidro ligero, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, aceite hidrogenado, óxido de titanio, celulosa microcristalina, macrogol 4000 o 6000, miristato de isopropilo, hidrogenofosfato cálcico, y una mezcla de los mismos.

45 El agente de revestimiento, por ejemplo un agente de revestimiento con película, incluye un polímero convencional tal como Opadry™. El agente de revestimiento con película se puede usar en una cantidad mínima para proporcionar un tamaño apropiado de la formulación, pero no se limita a esto.

50

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención que tiene una forma de comprimido de doble capa se puede preparar mediante la preparación de gránulos que contienen rosuvastatina y gránulos que contienen olmesartán medoxomilo, respectivamente; y a continuación formar comprimidos con la mezcla de la misma con una máquina para pensar comprimidos de doble capa. Si fuera necesario, el comprimido de doble capa resultante se puede revestir con un agente de revestimiento con película tal como Opadry™. Los gránulos que contienen rosuvastatina y los gránulos que contienen olmesartán medoxomilo se pueden preparar de acuerdo con

55 métodos de granulación en seco o métodos de granulación en húmedo. Por ejemplo, los gránulos que contienen rosuvastatina se pueden preparar de acuerdo con un método de granulación en seco. Es decir, los gránulos que contienen rosuvastatina se pueden preparar mediante la mezcla de rosuvastatina cálcica, un aditivo (diluyente), un agente disgregante, y un lubricante de acuerdo con un método convencional; y a continuación granulando la mezcla por ejemplo, con un compactador de rodillo (TF mini, Vector). Y además, los gránulos que contienen olmesartán medoxomilo se pueden preparar de acuerdo con un método de granulación en húmedo. Es decir, los gránulos que contienen olmesartán medoxomilo se pueden preparar por mezcla de olmesartán medoxomilo, un aglutinante, un

60

65

aditivo (diluyente), un agente disgregante; granulando la mezcla por ejemplo, con una mezcladora de alta velocidad (MIC Developer-5, COMASA); y a continuación secando y tamizando los gránulos resultantes.

5 En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención que tiene una forma de comprimido que  
 10 consiste esencialmente en un núcleo interno y una capa externa se puede preparar formando un núcleo interno que  
 contiene rosuvastatina; opcionalmente formando una capa de revestimiento con película; y a continuación  
 comprimiendo el núcleo interno junto con gránulos que contienen olmesartán medoxomilo por ejemplo, con una  
 máquina para prensar comprimidos (EKO, Korsch). Si fuera necesario, el comprimido resultante se puede revestir  
 con un agente de revestimiento con película tal como Opadry™. El núcleo interno que contiene rosuvastatina se  
 puede preparar por compresión de dichos gránulos que contienen rosuvastatina con una máquina rotatoria para  
 prensar comprimidos (Piccola D-8, RIVA). Si fuera necesario, el núcleo interno resultante se puede revestir con un  
 agente de revestimiento con película tal como Opadry™.

15 Además, en otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención que tiene una forma de cápsula  
 que contiene gránulos se puede preparar mediante la preparación de gránulos que contienen rosuvastatina y  
 gránulos que contienen olmesartán medoxomilo, respectivamente; y a continuación cargando la mezcla de los  
 mismos en una cápsula. Por ejemplo, los gránulos que contienen rosuvastatina se pueden preparar mediante  
 revestimiento de perlas (por ejemplo, perlas Nonpareil) con una solución de revestimiento por ejemplo, un granulador  
 20 de lecho fluido. La solución de revestimiento se puede preparar mediante disolución de rosuvastatina cálcica, un  
 aditivo (diluyente), un aglutinante, y un agente disgregante en un disolvente apropiado, por ejemplo un disolvente  
 mixto de agua y metanol. La solución de revestimiento puede tener una viscosidad de 5 mPa·s a 100 mPa·s. De  
 forma análoga, los gránulos que contienen olmesartán medoxomilo se pueden preparar mediante revestimiento de  
 perlas (por ejemplo, perlas Nonpareil) con una solución de revestimiento por ejemplo, un granulador de lecho fluido;  
 y la solución de revestimiento se puede preparar mediante disolución de olmesartán medoxomilo, un aditivo  
 25 (diluyente), y un aglutinante en disolvente apropiado, por ejemplo un disolvente mixto de agua y metanol.

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos  
 experimentales. Estos ejemplos y ejemplos experimentales son solamente para fines ilustrativos y no pretenden  
 30 delimitar el alcance de la presente invención.

#### **Ejemplo 1: Preparación de comprimidos de doble capa**

Los comprimidos de doble capa se prepararon de acuerdo con los componentes y cantidades mostrados en la Tabla  
 1. Las cantidades de la tabla 1 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

35 <Etapa 1> Preparación de gránulos que contienen rosuvastatina

Rosuvastatina cálcica, monohidrato de lactosa, Prosolv™, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, crospovidona,  
 croscarmelosa sódica, ácido silícico anhidro ligero, y estearato de magnesio (85 % de la cantidad total usada en la  
 40 capa de rosuvastatina) se tamizaron a través de una malla de 24 y a continuación se mezclaron. La mezcla  
 resultante se granuló usando un compactador de rodillo (TF mini, Vector). Los gránulos obtenidos se tamizaron a  
 través de una malla de 24 y a continuación se mezclaron con estearato de magnesio tamizado previamente a través  
 de una malla de 35 (15 % de la cantidad total usada en la capa de rosuvastatina) para preparar una mezcla de  
 gránulos que contiene rosuvastatina.

45 <Etapa 2> Preparación de gránulos que contienen olmesartán medoxomilo

Olmesartán medoxomilo, hidroxipropil celulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, e hidroxipropil  
 celulosa de baja sustitución se tamizaron a través de una malla de 24 y a continuación se mezclaron. La mezcla  
 50 resultante se granuló usando una mezcladora de alta velocidad (MIC Developer-5, COMASA). Los gránulos secos  
 resultantes se tamizaron a través de una malla de 24 y a continuación se mezclaron con estearato de magnesio  
 tamizado previamente a través de una malla de 35 y óxido de hierro de color amarillo tamizado previamente a través  
 de una malla de 80 para preparar una mezcla de gránulos que contiene olmesartán medoxomilo.

55 <Etapa 3> Preparación de comprimidos de doble capa

La mezcla de gránulos que contiene rosuvastatina preparada en la Etapa 1 y la mezcla de gránulos que contiene  
 olmesartán medoxomilo preparada en la Etapa 2 se comprimieron con una máquina para prensar comprimidos de  
 60 doble capa (BB-11, RIVA) para obtener comprimidos de doble capa. Los comprimidos resultantes se revistieron con  
 película con Opadry™ en una máquina de revestimiento por lavado (LDCS, VECTOR).

Tabla 1

[Tabla 1]

	Componentes		Ejemplo 1
Capa que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	rosuvastatina cálcica	20,80
	Aditivo	monohidrato de lactosa	119,10
	Aditivo	Prosolv™	42,60
	Aditivo	dihidrato de fosfato cálcico dibásico	21,80
	Disgregante	crospovidona	10,70
	Disgregante	croscarmelosa sódica	6,40
	Lubricante	ácido silíco anhidro ligero	4,30
	Lubricante	estearato de magnesio	4,30
Capa que contiene olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Principio activo	olmesartán medoxomilo	40,00
	Aglutinante	hidroxipropil celulosa	10,00
	Aditivo	monohidrato de lactosa	246,27
	Aditivo	celulosa microcristalina	40,00
	Disgregante	hidroxipropil celulosa de baja sustitución	80,00
	Lubricante	estearato de magnesio	3,60
	Lubricante	óxido de hierro de color amarillo	0,13
Agente de revestimiento		Opadry™	20,00

**Ejemplo 2: Preparación de comprimidos que contienen un núcleo interno y una capa externa**

5 Los comprimidos que contienen un núcleo interno y una capa externa se prepararon de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 2. Las cantidades de la tabla 2 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

10 <Etapa 1> Preparación de comprimidos de núcleo interno que contienen rosuvastatina

La mezcla de gránulos que contiene rosuvastatina se preparó usando los mismos procedimientos de la Etapa 1 del Ejemplo 1. Los comprimidos de núcleo interno que contienen rosuvastatina se prepararon por compresión de la mezcla con una máquina rotatoria para prensar comprimidos (Piccola D-8, RIVA) para obtener núcleos y a continuación con un revestimiento de los núcleos resultantes con una película de Opadry™ en una máquina de revestimiento por lavado (LDCS, VECTOR).

<Etapa 2> Preparación de gránulos que contienen olmesartán medoxomilo

La mezcla de gránulos que contiene olmesartán medoxomilo se preparó usando los mismos procedimientos de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

<Etapa 3> Preparación de comprimidos que contienen un núcleo interno y una capa externa

Los comprimidos de núcleo interno que contienen rosuvastatina preparados en la Etapa 1 y la mezcla de gránulos que contiene olmesartán medoxomilo preparada en la Etapa 2 se comprimieron con una máquina para prensar comprimidos (EKO, Korsch) para obtener comprimidos que contienen un núcleo interno y una capa externa. Los comprimidos resultantes se revistieron con una película de Opadry™ en una máquina de revestimiento por lavado (LDCS, VECTOR).

30 Tabla 2

[Tabla 2]

	Componentes		Ejemplo 2
Núcleo que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	rosuvastatina cálcica	20,80
	Aditivo	monohidrato de lactosa	51,96
	Aditivo	Prosolv™	21,30
	Aditivo	dihidrato de fosfato cálcico dibásico	10,09
	Disgregante	crospovidona	5,35
	Disgregante	croscarmelosa sódica	3,20
	Lubricante	ácido silico anhidro ligero	2,15
	Lubricante	estearato de magnesio	2,15
	Agente de revestimiento	Opadry™	3,00
Gránulos que contienen olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Principio activo	olmesartán medoxomilo	40,00
	Aglutinante	hidroxipropil celulosa	10,00
	Aditivo	monohidrato de lactosa	246,27
	Aditivo	celulosa microcristalina	40,00
	Disgregante	hidroxipropil celulosa de baja sustitución	80,00
	Lubricante	estearato de magnesio	3,60
	Agente colorante	óxido de hierro de color amarillo	0,13
Agente de revestimiento	Opadry™	20,00	

**Ejemplo 2: Preparación de cápsulas que contienen gránulos**

- 5 Las cápsulas que contienen gránulos se prepararon de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 3. Las cantidades de la tabla 3 se refieren a las cantidades por 1 cápsula.

<Etapa 1> Preparación de gránulos que contienen rosuvastatina

- 10 Una solución de revestimiento que tiene una viscosidad de aproximadamente 60 mPa·s se preparó mediante disolución de rosuvastatina cálcica, hidroxipropil metilcelulosa, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, croscarmelosa sódica en un disolvente mixto de agua y metanol (1:2, en peso). Celphere™ (malla de 25 a 30) se revistió con la solución de revestimiento en un granulador de lecho fluido para obtener gránulos, en las siguientes condiciones: 270 kPa de aire en aerosol, 24 °C de temperatura del aire de salida, 34 °C de temperatura del aire de entrada, de 20 a 70 m<sup>3</sup>/h de caudal, 28 % de plano aire de salida.

<Etapa 2> Preparación de gránulos que contienen olmesartán medoxomilo

- 20 Una solución de revestimiento que tiene una viscosidad de aproximadamente 45 mPa·s se preparó mediante disolución de olmesartán medoxomilo y hidroxipropil metilcelulosa en un disolvente mixto de agua y metanol (1:2, en peso). Celphere™ (malla de 25 a 30) se revistió con la solución de revestimiento en un granulador de lecho fluido para obtener en las siguientes condiciones: 240 kPa de aire en aerosol, 24 °C de temperatura del aire de salida, 34 °C de temperatura del aire de entrada, de 20 a 70 m<sup>3</sup>/h de caudal, 34 % de plano de aire de salida.

- 25 <Etapa 3> Rellenado de cápsulas

Los gránulos que contienen rosuvastatina preparados en la Etapa 1 y los gránulos que contienen olmesartán medoxomilo se rellenaron en una cápsula n.º 1 usando una máquina para rellenado de cápsulas (DMF1500, DAESAN PHARMATEC) para obtener cápsulas.

5 Tabla 3

[Tabla 3]

	Componentes		Ejemplo 3
Gránulos que contienen rosuvastatina (mg/cápsula)	Principio activo	rosuvastatina cálcica	20,80
	Aditivo	Celphere™	120
	Aglutinante	hidroxipropil metilcelulosa	10,50
	Aditivo	dihidrato de fosfato cálcico dibásico	5,20
	Disgregante	croscarmelosa sódica	3,50
	Disolvente	solución de metanol	160,00
Gránulos que contienen olmesartán medoxomilo (mg/cápsula)	Principio activo	olmesartán medoxomilo	40,00
	Aditivo	Celphere™	240,00
	Aglutinante	hidroxipropil metilcelulosa	20,00
	Disolvente	solución de metanol	300,00

**Ejemplos Comparativos 1 a 4: Preparación de comprimidos de una sola matriz**

10

Los comprimidos de una sola matriz que no tienen agente disgregante o que tienen almidón, almidón pregelatinizado, o silicato de magnesio y aluminio (Veegum™) como agente disgregante se prepararon de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 4. Las cantidades de la tabla 4 se refieren a cantidades por 1 comprimido. Los comprimidos de una sola matriz se obtuvieron mezclando la mezcla de gránulos que contienen rosuvastatina y la mezcla de gránulos que contienen olmesartán medoxomilo preparadas de acuerdo con los mismos procedimientos de la Etapa 1 y Etapa 2 del Ejemplo 1 respectivamente durante 5 minutos con una bolsa de polivinilo o una mezcladora, comprimiendo la mezcla resultante con una máquina para prensar comprimidos (EKO, Korsch) para obtener comprimidos, y a continuación los comprimidos resultantes se revisten con película de Opadry™ en una máquina de revestimiento por lavado (LDCS, VECTOR).

15

20

Tabla 4

[Tabla 4]

	Componentes		Ejemplo Comparativo			
			1	2	3	4
Gránulos que contienen rosuvastatina (mg/comprimido) (mg/comprimido)	Principio activo	rosuvastatina cálcica	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	monohidrato de lactosa	136,20	126,20	126,20	126,20
	Aditivo	Prosolv™	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	dihidrato de fosfato cálcico dibásico	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	almidón		10,00		
	Disgregante	almidón pregelatinizado			10,00	

	Disgregante	Veegum™				10,00
	Lubricante	ácido silíco anhidro ligero	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	estearato de magnesio	4,30	4,30	4,30	4,30
Gránulos que contienen olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Principio activo	olmesartán medoxomilo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	hidroxipropil celulosa	10,00	10,00	10,00	10,00
	Aditivo	monohidrato de lactosa	326,40	246,40	246,40	246,40
	Aditivo	celulosa microcristalina	40,00	40,00	40,00	40,00
	Disgregante	almidón		80,00		
	Disgregante	almidón pregelatinizado			80,00	
	Disgregante	Veegum™				80,00
	Lubricante	estearato de magnesio	3,60	3,60	3,60	3,60
	Agente de revestimiento	Opadry™	20,00	20,00	20,00	20,00

**Ejemplo Comparativo 5: Preparación de comprimidos de una sola matriz**

- 5 Los comprimidos de una sola matriz se prepararon de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 5. Las cantidades de la tabla 5 se refieren a cantidades por 1 comprimido. Los comprimidos de una sola matriz se obtuvieron mezclando la mezcla de gránulos que contienen rosuvastatina y la mezcla de gránulos que contienen olmesartán medoxomilo preparadas de acuerdo con los mismos procedimientos de la Etapa 1 y Etapa 2 del Ejemplo 1 respectivamente durante 5 minutos, comprimiendo la mezcla resultante con una máquina para prensar comprimidos (EKO, Korsch) para obtener comprimidos, y a continuación los comprimidos resultantes se revisten con película de Opadry™ en una máquina de revestimiento por lavado (LDGS, VECTOR).
- 10

Tabla 5

[Tabla 5]

	Componentes		Ejemplo Comparativo 5
Gránulos que contienen rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	rosuvastatina cálcica	20,80
	Aditivo	monohidrato de lactosa	123,40
	Aditivo	Prosolv™	42,60
	Aditivo	dihidrato de fosfato cálcico dibásico	21,80
	Disgregante	crospovidona	10,70
	Lubricante	croscarmelosa sódica	6,40
	Lubricante	ácido silíco anhidro ligero	4,30
	Lubricante	estearato de magnesio	4,30

Gránulos que contienen olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Principio activo	olmesartán medoxomilo	40,00
	Aglutinante	hidroxipropil celulosa	10,00
	Aditivo	monohidrato de lactosa	246,40
	Aditivo	celulosa microcristalina	40,00
	Disgregante	hidroxipropil celulosa de baja sustitución	80,00
	Lubricante	estearato de magnesio	3,60
Agente de revestimiento		Opadry™	20,00

**Ejemplo Experimental 1: Ensayo de disolución comparativa de rosuvastatina**

5 Para las formulaciones preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos Comparativos 1 a 5, los ensayos de disolución comparativa de rosuvastatina se realizaron en las siguientes condiciones, usando un probador de disolución (Vankel VK7025 Vk8000, USA). El comprimido de Crestor™ que contiene 20 mg de rosuvastatina se usó como una formulación de referencia.

10 <Condiciones para el ensayo de disolución>

Medio de disolución: tampón a pH 6,8 (900 ml)

Temperatura: 37 ± 0,5 °C

Método de ensayo: 'Ensayo de disolución 2 (Método de Palas)' de la farmacopea coreana

15 (En el caso de la cápsula, se usó una plomada)

Tasa de rotación de la pala: 50 rpm

<Condiciones para el análisis de HPLC >

20 - Detector: espectrofotómetro de UV (longitud de onda: 249 nm)

- Columna: Waters Acuityuplcbeh C18 (2,1 x 50 mm, 1,7 µm)

- Temperatura de la columna: 40 °C

- Fase móvil: acetonitrilo / tampón (34 / 66, v/v)

- Caudal: 0,3 ml/min

25 - Tiempo de retención: de 2,5 a 3 minutos.

Los resultados de los mismos se presentan en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

30

[Tabla 6]

Tiempo (min.)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
Comprimido de Crestor™ de 20 mg	0,00	69,83	91,60	94,56	96,73	98,22	99,34	100,37	100,62
Ejemplo 1	0,00	82,35	99,45	100,42	100,53	101,06	101,39	100,73	101,50
Ejemplo 2	0,00	81,35	95,45	99,42	99,53	100,06	100,39	99,73	100,50
Ejemplo 3	0,00	75,00	90,00	96,44	96,55	97,05	97,38	96,74	97,48
Ejemplo Comparativo 1	0,00	50,00	77,00	88,00	98,00	98,00	98,00	98,50	99,00
Ejemplo Comparativo 2	0,00	50,00	75,00	86,00	96,00	96,00	96,00	96,50	97,00
Ejemplo Comparativo 3	0,00	45,00	76,00	87,00	98,00	99,00	99,00	99,00	99,50
Ejemplo Comparativo 4	0,00	40,00	80,00	90,00	99,00	100,00	100,00	100,00	100,00

## ES 2 587 912 T3

Tiempo (min.)	0	5	10	15	30	45	60	90	120
Ejemplo Comparativo 5	0,00	86,44	99,26	99,91	99,94	99,94	100,62	100,62	100,44

5 Como se muestra en la Tabla 6, en el caso del comprimido del Ejemplo Comparativo 1 que no tiene agente disgregante y los comprimidos de los Ejemplos Comparativos 2 a 4 que tienen almidón, almidón pregelatinizado, o silicato de magnesio y aluminio (Veegum™) como un agente disgregante, las tasas de disolución de rosuvastatina cálcica durante los 30 minutos iniciales eran significativamente bajas en comparación con la formulación de referencia. Por el contrario, las formulaciones preparadas de acuerdo con la presente invención presentaban perfiles de disolución muy similares a los de la población de referencia. Esto se observó sin variación significativa en las tasas de disolución de rosuvastatina cálcica entre el comprimido de una sola matriz (Ejemplo Comparativo 5) y las formulaciones del Ejemplo 1 a 3.

### 10 **Ejemplo 4**

15 Los comprimidos de doble capa que comprenden hidroxipropil celulosa de baja sustitución como agente disgregante en una capa que contiene olmesartán medoxomilo se prepararon usando los mismos procedimientos del Ejemplo 1 (excepto porque el proceso de revestimiento con película no se realizó), de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 7. Las cantidades de la tabla 7 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

Tabla 7

[Tabla 7]

	Componentes	Ejemplo			
		4-1	4-2	4-3	4-4
Capa que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	123,40	123,40	123,40	123,40
	Aditivo	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	10,70	10,70	10,70	10,70
	Disgregante	6,40	6,40	6,40	6,40
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Principio activo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	10,00	10,00	10,00	10,00
Capa que contiene olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Aditivo	305,77	294,77	74,27	53,27
	Aditivo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Disgregante	21,00 (5,0 %)	31,50 (7,5 %)	252,00 (60,0 %)	273,00 (65,0 %)
	Lubricante	3,60	3,60	3,60	3,60

**Ejemplo 5**

5 Los comprimidos de doble capa que comprenden carboximetilcelulosa cálcica como agente disgregante en una capa que comprende olmesartán medoxomilo se prepararon usando los mismos procedimientos del Ejemplo 1 (excepto porque el proceso de revestimiento con película no se realizó), de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 8. Las cantidades de la tabla 8 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

Tabla 8

10

[Tabla 8]

	Componentes	Ejemplo			
		5-1	5-2	5-3	5-4
Capa que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	123,40	123,40	123,40	123,40
	Aditivo	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	10,70	10,70	10,70	10,70
	Disgregante	6,40	6,40	6,40	6,40
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Principio activo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	10,00	10,00	10,00	10,00
Capa que contiene olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Aditivo	315,77	305,77	74,27	53,27
	Aditivo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Disgregante	10,50 (2,5 %)	21,00 (5,0 %)	252,00 (60,0 %)	273,00 (65,0 %)
	Lubricante	3,60	3,60	3,60	3,60

**Ejemplo 6**

5 Los comprimidos de doble capa que comprenden croscarmelosa sódica como agente disgregante en una capa que contiene olmesartán medoxomilo se prepararon usando los mismos procedimientos del Ejemplo 1 (excepto porque el proceso de revestimiento con película no se realizó), de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 9. Las cantidades de la tabla 9 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

<Tabla 9>

	Componentes		Ejemplo			
			6-1	6-2	6-3	6-4
Capa que contiene Rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	rosuvastatina cálcica	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	monohidrato de lactosa	123,40	123,40	123,40	123,40
	Aditivo	Prosolv™	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	dihidrato de fosfato cálcico dibásico	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	crospovidona	10,70	10,70	10,70	10,70
	Disgregante	croscarmelosa sódica	6,40	6,40	6,40	6,40
	Lubricante	ácido silíco anhidro ligero	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	estearato de magnesio	4,30	4,30	4,30	4,30
Capa que contiene olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Principio activo	olmesartán medoxomilo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	hidroxipropil celulosa	10,00	10,00	10,00	10,00
	Aditivo	monohidrato de lactosa	284,27	263,27	200,27	179,27
	Aditivo	celulosa microcristalina	40,00	40,00	40,00	40,00
	Disgregante	croscarmelosa sódica	42,00 (10,0 %)	63,00 (15,0 %)	126,00 (30,0 %)	179,27 (35,0 %)
	Lubricante	estearato de magnesio	3,60	3,60	3,60	3,60

10 **Ejemplo 7**

15 Los comprimidos de doble capa que comprenden crospovidona como agente disgregante en una capa que contiene olmesartán medoxomilo se prepararon usando los mismos procedimientos del Ejemplo 1 (excepto porque el proceso de revestimiento con película no se realizó), de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 10. Las cantidades de la tabla 10 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

Tabla 10

[Tabla 10]

	Componentes	Ejemplo			
		7-1	7-2	7-3	7-4
Capa que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	123,40	123,40	123,40	123,40
	Aditivo	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	10,70	10,70	10,70	10,70
	Disgregante	6,40	6,40	6,40	6,40
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Principio activo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	10,00	10,00	10,00	10,00
	Aditivo	294,77	284,27	158,27	137,27
Aditivo	40,00	40,00	40,00	40,00	
Disgregante	31,50 (7,50 %)	42,00 (10,0 %)	168,00 (40,0 %)	189,00 (45,0 %)	
Lubricante	3,60	3,60	3,60	3,60	

**Ejemplo 8**

5 Los comprimidos de doble capa que comprenden almidón glicolato sódico como agente disgregante en una capa que contiene olmesartán medoxomilo se prepararon usando los mismos procedimientos del Ejemplo 1 (excepto porque el proceso de revestimiento con película no se realizó), de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 11. Las cantidades de la tabla 11 se refieren a las cantidades por 1 comprimido.

Tabla 11

[Tabla 11]

	Componentes	Ejemplo			
		8-1	8-2	8-3	8-4
Capa que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	123,40	123,40	123,40	123,40
	Aditivo	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	10,70	10,70	10,70	10,70
	Disgregante	6,40	6,40	6,40	6,40
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Principio activo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	10,00	10,00	10,00	10,00
Capa que contiene olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Aditivo	315,77	305,77	158,27	137,27
	Aditivo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Disgregante	10,50 (2,5 %)	21,00 (5,0 %)	168,00 (40,0 %)	189,00 (45,0 %)
	Lubricante	3,60	3,60	3,60	3,60

**Ejemplo 9**

5 Los comprimidos de doble capa que comprenden almidón pregelatinizado como agente disgregante en una capa que contiene olmesartán medoxomilo se prepararon usando los mismos procedimientos del Ejemplo 1(excepto porque el proceso de revestimiento con película no se realizó), de acuerdo con los componentes y las cantidades mostrados en la Tabla 12. Las cantidades de la tabla 12 se refieren a cantidades por 1 comprimido.

Tabla 12

[Tabla 12]

	Componentes	Ejemplo			
		9-1	9-2	9-3	9-4
Capa que contiene rosuvastatina (mg/comprimido)	Principio activo	20,80	20,80	20,80	20,80
	Aditivo	123,40	123,40	123,40	123,40
	Aditivo	42,60	42,60	42,60	42,60
	Aditivo	21,80	21,80	21,80	21,80
	Disgregante	10,70	10,70	10,70	10,70
	Disgregante	6,40	6,40	6,40	6,40
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Lubricante	4,30	4,30	4,30	4,30
	Principio activo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Aglutinante	10,00	10,00	10,00	10,00
Capa que contiene olmesartán medoxomilo (mg/comprimido)	Aditivo	315,77	305,77	74,27	53,27
	Aditivo	40,00	40,00	40,00	40,00
	Disgregante	10,50 (2,5 %)	21,00 (5,0 %)	252,00 (60,0 %)	273,00 (65,0 %)
	Lubricante	3,60	3,60	3,60	3,60

**Ejemplo Experimental 2: Ensayo de disolución comparativa de olmesartán medoxomilo**

5 Para las formulaciones preparadas en los Ejemplos 1 y 4 a 9, los ensayos de disolución comparativa de olmesartán medoxomilo se realizaron usando los mismos métodos del Ejemplo Experimental 1, excepto por el uso de agua como un medio de disolución. El comprimido de Olmetec™ que contenía 40 mg de olmesartán medoxomilo se usó como una formulación de referencia. El tiempo de retención para olmesartán fue de 3 a 3,5 minutos. Los resultados de los mismos se presentan en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13

10

[Tabla 13]

	Disgregante	Cantidad (% en p/p)	Tasa de disolución (5 minutos, %)	Tasa de disolución (6 horas, %)
Comprimido de Olmetec™		1	21,30	51,13
Ejemplo 1	hidroxipropil celulosa de baja sustitución	19,05	41,73	80,61
Ejemplo 4-1		5,00	16,39	61,29
Ejemplo 4-2		7,50	38,32	76,98
Ejemplo 4-3		60,00	53,39	81,68
Ejemplo 4-4		65,00	57,58	82,68
Ejemplo 5-1	carboximetilcelulosa cálcica	2,50	23,68	81,63
Ejemplo 5-2		5,00	38,69	82,16
Ejemplo 5-3		60,00	53,26	82,65
Ejemplo 5-4		65,00	56,38	83,92
Ejemplo 6-1	croscarmelosa sódica	10,00	22,26	78,99
Ejemplo 6-2		15,00	37,69	82,95
Ejemplo 6-3		30,00	51,68	83,90
Ejemplo 6-4		35,00	53,69	82,69
Ejemplo 7-1	crospovidona	7,50	21,74	78,19
Ejemplo 7-2		10,00	40,45	80,03
Ejemplo 7-3		40,00	53,96	83,28

Ejemplo 7-4		45,00	58,95	84,58
Ejemplo 8-1	almidón glicolato sódico	2,50	23,95	76,25
Ejemplo 8-2		5,00	42,26	83,29
Ejemplo 8-3		40,00	54,16	82,92
Ejemplo 8-4		45,00	55,26	83,69
Ejemplo 9-1	almidón pregelatinizado	2,50	18,26	73,69
Ejemplo 9-2		5,00	38,25	80,69
Ejemplo 9-3		60,00	52,68	81,69
Ejemplo 9-4		65,00	57,12	84,28

En el caso de que la tasa de disolución de una formulación de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™) en agua durante el periodo de tiempo definido (es decir, 6 horas) sea inferior a un 85 %, los siguientes dos requisitos se deberían satisfacer para cumplir los criterios de equivalencia farmacéutica de la Pharmaceutical Affairs Law: el primer requisito es que la tasa de disolución de la formulación de ensayo durante 6 horas esté situada entre la tasa de disolución de la formulación de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™)  $\pm 15\%$  (es decir, de un 36,13 % a un 66,13 %); y el segundo requisito es que la tasa de disolución de la misma durante 5 minutos (el periodo de tiempo más cercano al periodo de tiempo para conseguir aproximadamente la 1/2 (es decir, un 25,5 %) de la tasa de disolución de la formulación de referencia durante 6 horas) esté situada entre la tasa de disolución de la formulación de referencia  $\pm 15\%$  (es decir, de un 6,30 % a un 36,30 %).

Como se muestra en la Tabla 13, la tasa de disolución de todas las formulaciones (excepto para la formulación del Ejemplo 4-1) durante 6 horas superaba un 66,13 %. Por lo tanto, todas las formulaciones (excepto para la formulación del Ejemplo 4-1) no se pueden contemplar como farmacéuticamente equivalentes a la formulación de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™). Y además, en relación con las tasas de disolución durante 5 minutos, todas las formulaciones excepto las formulaciones de los Ejemplos 4-1,5-1,6-1,7-1,8-1, y 9-1 no se pueden contemplar como farmacéuticamente equivalentes a la formulación de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™).

## 20 Ejemplo Experimental 2: Estudio de bioequivalencia

La bioequivalencia con las formulaciones de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™ y comprimido de Crestor™) se evaluó realizando estudios de farmacocinética para el comprimido del Ejemplo 4-1 (que se evaluó que era farmacéuticamente equivalente a la formulación de referencia del ensayo de disolución comparativo), el comprimido del Ejemplo 1 (que se evaluó que no era farmacéuticamente equivalente a la formulación de referencia del ensayo de disolución comparativo), y el comprimido del Ejemplo Comparativo 5. Los voluntarios de sexo masculino sanos se dividieron en 2 grupos, cada grupo con 12 personas (es decir  $n = 12$ ). A los voluntarios del Grupo 1 se les administró el comprimido del Ejemplo 1 por vía oral; y a los voluntarios del Grupo 2 se les coadministró el comprimido de Crestor™ por vía oral que contenía 20 mg de rosuvastatina y el comprimido de Olmetec™ que contenía 40 mg de olmesartán medoxomilo. Y además, en los casos del comprimido del Ejemplo 4-1 y el comprimido del Ejemplo Comparativo 5, se realizaron las mismas administraciones y coadministraciones respectivamente, excepto porque cada grupo tenía 6 personas (es decir,  $n = 6$ ). Las muestras de sangre se recogieron en el periodo de tiempo de 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, y 72 después de la administración; y a continuación, las concentraciones en sangre de olmesartán y rosuvastatina se cuantificaron con ULPC-MS/MS (sistema Waters ACQUITY UPLCTM), respectivamente. Después de las cuantificaciones, la bioequivalencia entre las poblaciones se evaluó a través de análisis estadísticos de los valores del AUC y los valores de  $C_{\text{máx}}$  de rosuvastatina y olmesartán, que se obtuvieron a partir de la administración de la formulación de ensayo y la coadministración de las formulaciones de referencia, respectivamente. La evaluación de la bioequivalencia se

realizó de acuerdo con las directrices para Bioequivalence Studies of the Food and Drug Administration. En resumen, los valores del AUC y los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina y olmesartán se sometieron a la transformación logarítmica; y a continuación se calcularon las medias geométricas. A partir de las medias geométricas, se calcularon los respectivos intervalos de confianza de un 90 % proyectados para la proporción de media geométrica.

5 Cuando el intervalo de confianza de un 90 % proyectado es de 0,8 a 1,25, se contempla que las dos formulaciones son bioequivalentes.

Los perfiles de concentración en sangre obtenidos a partir de los estudios farmacocinéticos ese muestran en las FIGs 1 a 6. Las FIG 1 y 2 muestran los perfiles de concentración en sangre de acuerdo con la administración del comprimido de doble capa del Ejemplo 1 (formulación de ensayo) y la coadministración de las formulaciones de referencia (FIG 1: comprimido de Olmetec™ y FIG 2: comprimido de Crestor™), respectivamente. Las FIGs 3 y 4 muestran los perfiles de concentración en sangre de acuerdo con la administración del comprimido de una sola matriz del Ejemplo Comparativo 5 (formulación de ensayo) y la coadministración de la formulación de referencia (FIG 3: comprimido de Olmetec™ y FIG 4: comprimido de Crestor™), respectivamente. Las FIGs 5 y 6 muestran los perfiles de concentración en sangre de acuerdo con la administración del comprimido de doble capa del Ejemplo 4-1 (formulación de ensayo) y la coadministración de la formulación de referencia (FIG 5: comprimido de Olmetec™ y FIG 6: comprimido de Crestor™), respectivamente.

Los resultados de las evaluaciones de bioequivalencia mencionadas anteriormente se presentan en las Tablas 14 a 16. En las tablas 14 a 16, las proporciones de T/R se calculan dividiendo la media geométrica de un artículo de evaluación para la formulación de ensayo entre la media geométrica de un artículo de evaluación para la formulación de referencia [es decir, proporción de T/R = la media geométrica de un artículo de evaluación para la formulación de ensayo / la media geométrica de un artículo de evaluación para la formulación de referencia]. Una proporción de T/R superior a 1 significa que la absorción o la concentración máxima en sangre de la formulación de ensayo son mayores que la formulación de referencia. Por el contrario, una proporción de T/R inferior a 1 significa que la absorción o la concentración máxima en sangre de la formulación de ensayo es menor que la formulación de referencia. Es decir, una desviación más elevada entre la proporción de T/R y 1 da como resultado una probabilidad más elevada de contemplar la evaluación como no bioequivalente.

30 Tabla 14

[Tabla 14]

Intervalos de confianza de un 90 % proyectados (el comprimido de doble capa del Ejemplo 1)				
Parámetro PK	Fármaco	Límite inferior	Límite superior	Proporción de T/R
AUC	Olmesartán medoxomilo	0,8716	0,9819	0,925
	Rosuvastatina cálcica	0,9007	1,1169	1,002
$C_{m\acute{a}x}$	Olmesartán medoxomilo	0,8822	1,0284	0,952
	Rosuvastatina cálcica	0,9895	1,2252	1,101

35 Tabla 15

[Tabla 15]

Intervalos de confianza de un 90 % proyectados (el comprimido de una sola matriz del Ejemplo Comparativo 5)				
Parámetro PK	Fármaco	Límite inferior	Límite superior	Proporción de T/R
AUC	Olmesartán medoxomilo	0,8687	1,0962	0,975
	Rosuvastatina cálcica	0,7216	1,0045	0,851
$C_{m\acute{a}x}$	Olmesartán medoxomilo	0,883	1,1067	0,988
	Rosuvastatina cálcica	0,6382	1,1067	0,840

Tabla 16

[Tabla 16]

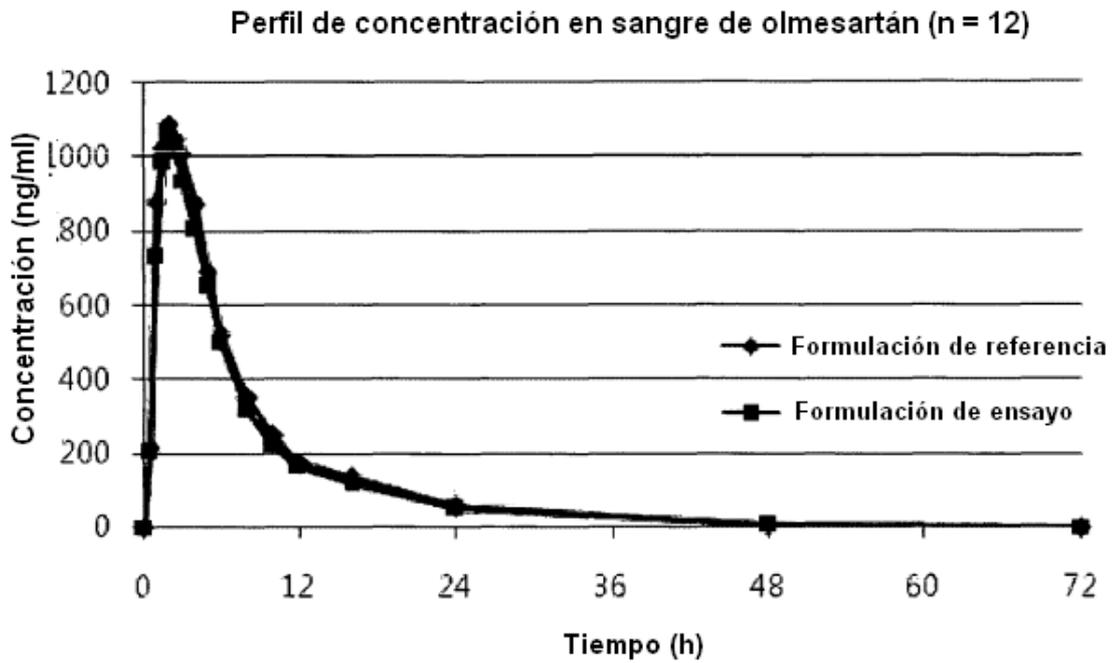
Intervalos de confianza de un 90 % proyectados (el comprimido de doble capa del Ejemplo 4-1)				
Parámetro PK	Fármaco	Límite inferior	Límite superior	Proporción de T/R
AUC	Olmesartán medoxomilo	0,9137	1,1743	1,035
	Rosuvastatina cálcica	0,8924	1,1035	0,992
C <sub>máx</sub>	Olmesartán medoxomilo	0,7319	1,9654	0,840
	Rosuvastatina cálcica	0,8912	1,1617	1,017

- 5 Como se muestra en las Tablas 14 y 15, en el comprimido del Ejemplo Comparativo 5, los intervalos de confianza de un 90 % proyectados del AUC y C<sub>máx</sub> de rosuvastatina cálcica superaban el intervalo de 0,8 a 1,25, lo que muestra proporciones de T/R muy bajas (es decir, 0,851 y 0,840, respectivamente). Aunque no hay variación significativa en las tasas de disolución de la rosuvastatina cálcica entre las tablas del Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 5 (véase el Ejemplo Experimental 1), se cree que las disminuciones de los valores de AUC y C<sub>máx</sub> se originan a partir de un
- 10 retardo de la absorción de rosuvastatina mediante interacción de fármaco-fármaco *in vivo*. Sin embargo, se espera que una administración del comprimido del Ejemplo 1 pueda proporcionar los mismos efectos farmacológicos que una coadministración de las respectivas formulaciones de referencia, sin influir en las absorciones de los dos fármacos entre sí.
- 15 Y además, como se muestra en las Tablas 14 y 16, en el comprimido del Ejemplo 4-1, los intervalos de confianza de un 90 % proyectados de la C<sub>máx</sub> de olmesartán medoxomilo (es decir, de 0,7319 a 0,9654) superaba el intervalo de 0,8 a 1,25, lo que muestra una proporción de T/R muy baja (es decir, 0,840). Aunque se evaluó que la formulación del Ejemplo 4-1 era farmacéuticamente equivalente a la formulación de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™), la formulación del Ejemplo 4-1 no era bioequivalente a la formulación de referencia. Sin embargo, la
- 20 formulación del Ejemplo 1, que se evaluó que no era farmacéuticamente equivalente a la formulación de referencia (es decir, comprimido de Olmetec™), era bioequivalente a la formulación de referencia. Por lo tanto, se puede observar que la tasa de disolución por encima de los criterios de equivalencia farmacéutica (es decir, la tasa de disolución superando a la tasa de disolución de la formulación de referencia (comprimido de Olmetec™) + 15 %) se requiere para satisfacer los criterios de bioequivalencia. Es decir, para satisfacer los criterios de bioequivalencia, se
- 25 requiere que el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprenda un 7,5 % o un % en peso superior, preferentemente un 10 % o un % en peso superior de hidroxipropil celulosa de baja sustitución; un 5 % o un % en peso superior de carboximetilcelulosa cálcica; un 15 % o un % en peso superior de croscarmelosa sódica; un 10 % o un % en peso superior de crospovidona; un 5 % o un % en peso superior de almidón glicolato sódico; o un 5 % o un % en peso superior de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que
- 30 comprende olmesartán medoxomilo. Los límites superiores de los agentes disgregantes se pueden controlar en intervalos apropiados, teniendo en cuenta por ejemplo, la dureza de las formulaciones resultantes. Por ejemplo, el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo puede comprender de un 7,5 % a un 65 % en peso, preferentemente de un 10 % a un 60 % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución; de un 5 % a un 60 % en peso de carboximetilcelulosa cálcica; de un 15 % a un 30 % en peso de croscarmelosa sódica; de un 10 % a un
- 35 40 % en peso de crospovidona; de un 5 % a un 40 % en peso de almidón glicolato sódico; o de un 5 % a un 60 % en peso de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.

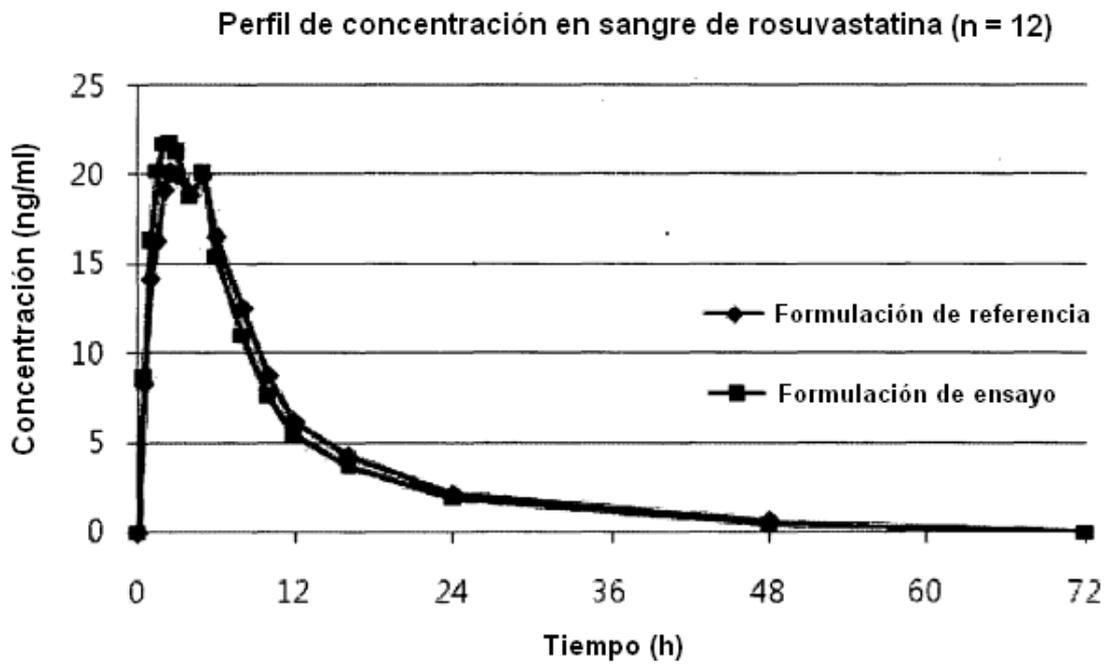
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación individual que comprende un compartimento que comprende olmesartán medoxomilo y un compartimento que comprende rosuvastatina o su sal,  
5 en la que dichos compartimentos se formulan en una forma separada,  
en la que el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende uno o más agentes disgregantes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico y almidón pregelatinizado, y  
10 en la que el compartimento que comprende rosuvastatina o su sal comprende uno o más agentes disgregantes seleccionados entre el grupo que consiste en crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica y carboximetilcelulosa cálcica.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una forma de comprimido de doble  
15 capa, una forma de comprimido que consiste esencialmente en un núcleo interno y una capa externa o una forma de cápsula que contiene gránulos.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una forma de comprimido de doble  
20 capa que consiste esencialmente en una capa que comprende rosuvastatina o su sal y una capa que comprende olmesartán medoxomilo.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una forma de comprimido que consiste  
esencialmente en un núcleo interno que comprende rosuvastatina o su sal y una capa externa que comprende  
olmesartán medoxomilo.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una forma de cápsula rellena de gránulos que comprenden rosuvastatina o su sal y gránulos que comprenden olmesartán medoxomilo.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente disgregante en el  
30 compartimento que comprende rosuvastatina o su sal está presente en una cantidad que varía de un 2 a un 20 % en peso, basándose en el peso total del compartimento que comprende rosuvastatina o su sal.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compartimento que comprende  
35 olmesartán medoxomilo comprende un 7,5 % en peso o superior de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, un 5 % en peso o superior de carboximetilcelulosa cálcica, un 15 % en peso o superior de croscarmelosa sódica, un 10 % en peso o superior de crospovidona, un 5 % en peso o superior de almidón glicolato sódico, o un 5 % en peso o superior de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compartimento que comprende  
40 olmesartán medoxomilo comprende de un 7,5 % a un 65 % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, de un 5 % a un 60 % en peso de carboximetilcelulosa cálcica, de un 15 % a un 30 % en peso de croscarmelosa sódica, de un 10 % a un 40 % en peso de crospovidona, de un 5 % a un 40 % en peso de almidón glicolato sódico, o de un 5 % a un 60 % en peso de almidón pregelatinizado, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.  
45
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compartimento que comprende  
olmesartán medoxomilo comprende de un 7,5 % a un 65 % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución,  
basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.
- 50 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compartimento que comprende olmesartán medoxomilo comprende de un 10 % a un 60 % en peso de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, basándose en el peso total del compartimento que comprende olmesartán medoxomilo.

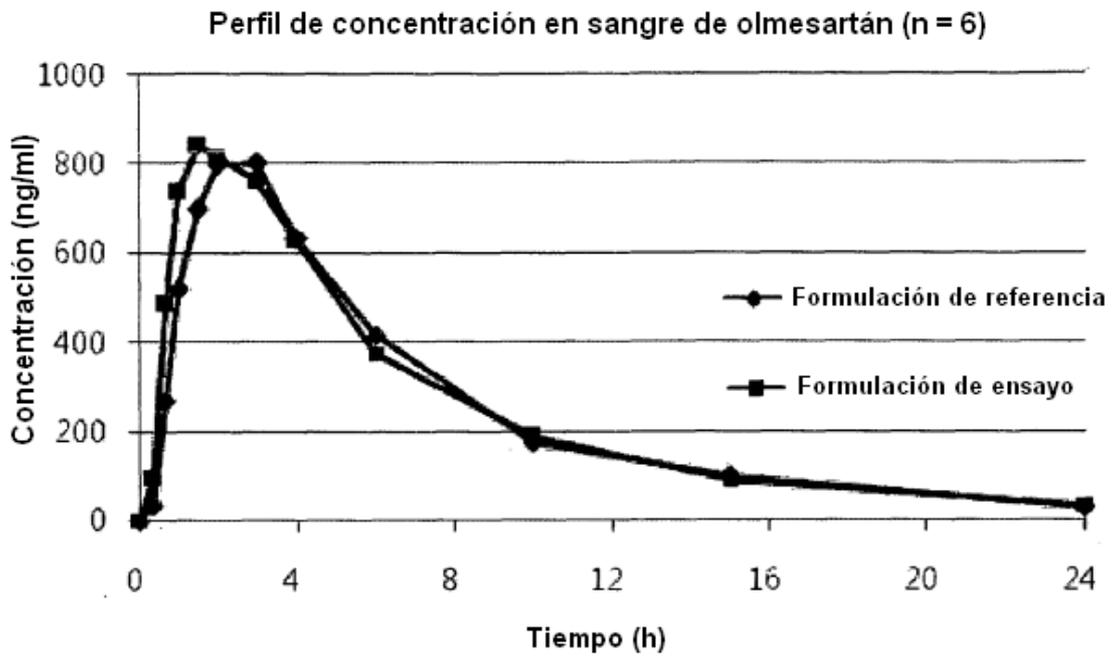
[Fig. 1]



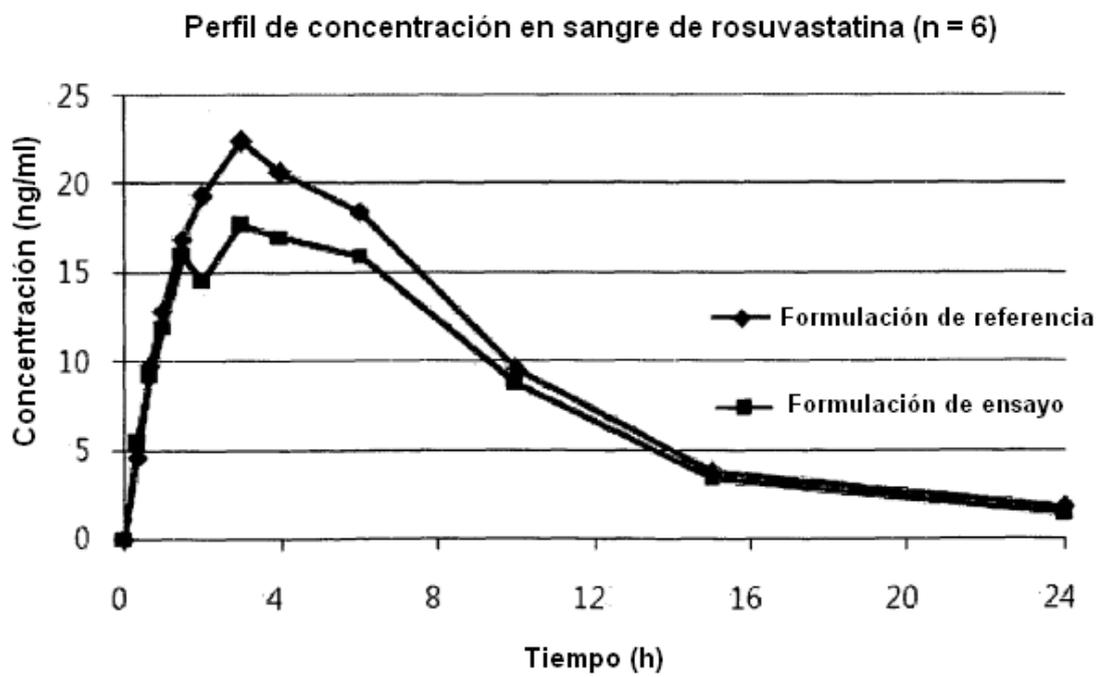
[Fig. 2]



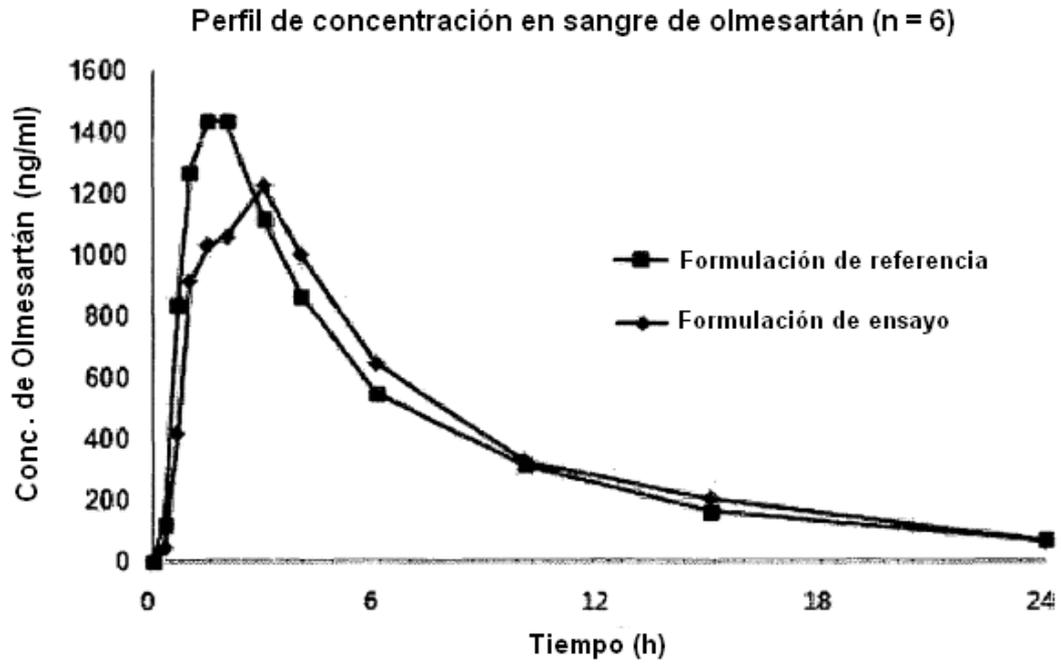
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

