(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 645 726**

(51) Int. CI.:

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2011 PCT/KR2011/003549**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11142621**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2011 E 11780838 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2568972**

(54) Título: **Formulación farmacéutica en forma de comprimidos bicapa que comprenden inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán**

(30) Prioridad:

08.06.2010 KR 20100053782
14.05.2010 KR 20100045636

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2017

(73) Titular/es:

HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR

(72) Inventor/es:

KIM, YONG IL;
NA, YOUNG JUN;
KIM, MIN JUNG;
KIM, YOUNG-HUN;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Formulación farmacéutica en forma de comprimidos bicapa que comprenden inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán como principios activos, los cuales tienen una estabilidad y tasa de disolución mejorada.

Antecedentes de la invención

La hiperlipidemia es la afección de niveles anormalmente elevados de lípidos tales como colesteroles, triglicéridos y otros, en el plasma. La hiperlipidemia, particularmente la hipercolesterolemia, induce trombosis arterial, dando como resultado arterioesclerosis en la cual una pared arterial se espesa como resultado de la acumulación de lípidos. La arterioesclerosis es clínicamente importante puesto que puede conducir a enfermedades cardiovasculares tales como enfermedad cardiaca isquémica, angina de pecho e infarto de miocardio. La prevención de la arterioesclerosis puede ser alcanzable por medio del tratamiento de la hipercolesterolemia altamente asociada con la misma.

La hiperlipidemia o nivel elevado de lípidos en plasma está asociada con la frecuencia de incidencia incrementada de enfermedades cardiovasculares y arterioesclerosis. Tipos más específicos de hiperlipidemia pueden incluir hipercolesterolemia, disbetalipoproteinemia familiar, dislipidemia diabética, dislipidemia unida a nefropatía, hiperlipidemia combinada familiar y otros. La hipercolesterolemia da como resultado niveles elevados de colesterol LDL y colesterol total en plasma. La LDL transporta colesterol en sangre. Además, la disbetalipoproteinemia familiar, también conocida como hiperlipidemia tipo III, se caracteriza por la acumulación de VLDL beta (lipoproteína de muy baja densidad) en plasma. Además, este síntoma está implicado en la sustitución de una apolipoproteína normal E3 con una isoforma anormal, la apolipoproteína E2. La dislipidemia diabética da como resultado múltiples trastornos de lipoproteína que incluyen superproducción de colesterol VLDL, lipolisis anormales de triglicéridos VLDL, actividad disminuida del receptor del colesterol LDL, hiperlipidemia tipo III que se da frecuentemente y otros. La dislipidemia unida a nefropatía es difícil de tratar y ejemplos que se dan frecuentemente son hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia combinada familiar se clasifica en fenotipos múltiples de hiperlipidemia, es decir, tipo IIa, IIb, IV, V o hiperapobetalipoproteinemia.

Durante décadas, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han usado para tratar la hiperlipidemia. Se ha sabido que estos compuestos bajan el colesterol total y el colesterol LDL en el cuerpo humano y elevan el colesterol HDL en algunos individuos. La conversión de HMG-CoA a mevalonato es una etapa temprana y limitante de la biosíntesis de colesterol. La inhibición de la HMG-CoA reductasa que bloquea la producción de mevalonato se consigue basándose en que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa muestran los efectos de reducción sobre los colesteroles totales y sobre los colesteroles LDL (Grundy S.M., *N. Engl. J. Med.,* 319(1):24-32, 25-26, 31(1988)).

Ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen mevastatina (documento de patente americana n.º 3.983.140), lovastatina (también llamada mevinolina; documento de patente americana n.º 4.231.938), pravastatina (documento de patente americana n.º 4.346.227 y 4.410.629), lactona de pravastatina (documento de patente americana n.º 4.448.979), velostatina (también llamada sinvinolina; documento de patente americana n.º 4.448.784 y 4.450.171), simvastatina, rivastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina, y otros.

Según del compendio de bases de aprobación (SBA) de la “U.S. Food and Drug Administration” (FDA) para Lipitor™ de Warner-Lambert, la atorvastatina está presente en múltiples formas amorfas y cristalinas. Originalmente, la atorvastatina se sintetiza en forma amorfa, pero se ha informado que esta forma es higroscópica e inestable cuando se expone a oxígeno. Por otro lado, una forma cristalina de atorvastatina desarrollada después muestra una tasa de absorción *in vivo* mejorada (es decir, un incremento de aproximadamente 50 % en Cmax), pero no obstante altamente susceptible al calor, humedad, un ambiente de bajo pH, y luz, lo cual requiere atención en la selección de excipientes o aditivos en el desarrollo del producto.

Irbesartán, químicamente conocido como 3-butil-3-((4-(2-(2-tetrazol-5-il)fenil)fenil)metil)-1,3-diazaspiro(4,4)non-1-en-4-ona, es un antagonista del receptor de la angiotensina II, que bloquea la angiotensina II, una de las sustancias que causan la constricción vascular, de la unión con AT1 y, por tanto, presenta un efecto antihipertenso. Bloquea selectivamente receptores AT1, pero permite que la angiotensina II se una con el receptor AT2, inhibiendo de ese modo la proliferación endotelial, vasoconstricción y reparación del tejido mientras se mantiene la vasodilatación.

Estos antagonistas del receptor de la angiotensina II comerciales disponibles se han usado mucho como fármacos de tratamiento de la hipertensión durante los últimos años. Estos efectos se han demostrado a través de ensayos clínicos [“Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic difference among angiotensin-II-receptor antagonist:

Pharmacotherapy 20(2):130-139, 2000"]. En el documento US2010/0074951 se describe un comprimido bicapa que comprende irbesartán en una capa y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en otra capa. Se ha sabido que estos antagonistas del receptor de la angiotensina II son eficaces en la prevención o tratamiento de la insuficiencia cardiaca asociada con diversos síntomas de hipertensión, arritmia de infarto de miocardio posterior e insuficiencia cardiaca, complicaciones diabéticas, insuficiencia renal y apoplejía. Además, se sabe que tienen otros efectos, tales como un efecto antiplaqueta, prevención de arterioesclerosis, inhibición de los efectos adversos de aldosterona, síntomas de síndrome metabólico de alivio, y prevención del empeoramiento de enfermedades circulatorias [J. Wagner y col., "Effects of AT1 receptor blockade on blood pressure and the renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain", *Clin, Exp. Hypertens*., vol.20(1998), p.205-221; M. Bohm y col., "Angiotensin-II-receptor blockade in TGR(mREN2)27: Effects of renin-angiotensin-system gene expression and cardiovascular functions", *J. Hypertens*., vol.13(8)(1995), p.891-899].

Irbesartán es un material esponjoso que tiene bajas densidades aparentes y de material asentado. Además, irbesartán es pegajoso y puede adherirse a superficies tales como superficies y troqueles de la troqueladora de comprimido, causando problemas en la formación de comprimido. Además, como irbesartán tiene una baja solubilidad acuosa, es decir, solubilidad en agua, es esencial usar un tensioactivo para aumentar la propiedad humectante o solubilidad de un comprimido (documento de patente coreana n.º 0442719).

Cuando se usa el antagonista del receptor de la angiotensina II en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, no solo es más eficaz para tratar la hipertensión e hiperlipidemia, en comparación con cada agente sencillo, sino que la diabetes se puede tratar mediante los resultados de células endoteliales de vaso sanguíneo reforzadas (una membrana protectora) y sensibilidad de insulina incrementada.

Además, se ha demostrado que aproximadamente el 60 % de los pacientes con hipertensión también sufren de hiperlipidemia, y la hipertensión e hiperlipidemia están estrechamente correlacionadas una con otra. La administración conjunta de ambos fármacos a pacientes con enfermedades cardiovasculares es altamente eficaz en la reducción de la incidencia de complicaciones tales como apoplejía y muerte a partir de la apoplejía, y en la prevención de diabetes [*Circulation*, mayo 2005; 111:2.518-2.524, *Circulation*, diciembre 2004; 110:3.687-3.692].

Las formulaciones compuestas de irbesartán y atorvastatina se describen en las publicaciones de patente coreanas n.º 2009-0114328 y 2009-0114190. Las formulaciones compuestas permiten una liberación retrasada de uno de los dos fármacos durante 2 horas, con el fin de prevenir la interacción entre los BRA incluyendo irbesartán y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, las formulaciones de liberación retrasada se diseñaron solo para ensayo *in vitro*, tal como un ensayo de disolución, y es difícil preparar un producto que tenga una tasa de liberación retrasada constante usando las mismas. Además, debido a la diferencia en los movimientos gastrointestinales individuales, también es difícil anticipar precisamente el tiempo de liberación retrasada. Además, se sabe que irbesartán en su mayoría es metabolizado por 2C9 de citocromo P450, una enzima metabólica hepática, mientras que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tal como losuvastatina, pitavastatina y pravastatina se metabolizan poco por el hígado, e inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, lovastatina y simvastatina son en su mayoría metabolizados por 3A4 de citocromo P450, lo cual indica poca o ninguna posibilidad de correlación entre irbesartán y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa [*Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 112, Artículo 1, octubre 2006; 71-105, marca Avapro de la FDA].

Por lo tanto, cuando dos fármacos en una formulación compuesta no tienen correlación uno con otro, se considera que es deseable una formulación de liberación inminente, la cual muestra eficacias de los dos fármacos dentro de un corto periodo de tiempo, y por tanto los presentes inventores han completado la invención desarrollando una formulación de liberación inmediata que contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán como principios activos, los cuales tienen una estabilidad y tasa de disolución mejorada.

Compendio de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación compuesta de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán, la cual tienen una estabilidad mejorada debido a las interacciones minimizadas, físicas y químicas entre irbesartán y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, y presenta propiedades de liberación inmediata para los dos fármacos, y una solubilidad y biodisponibilidad mejorada de irbesartán.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que comprende: a) una primera capa que contiene irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) una segunda capa que contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico, en la que el aditivo básico está contenido solo en la segunda capa; y en la que el aditivo básico es $NaHCO_3$, $MgCO_3$ o una mezcla de los mismos. La formulación compuesta de la presente invención puede mejorar la tasa de disolución y la estabilidad del irbesartán y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para aumentar la biodisponibilidad del fármaco en comparación con las formulaciones compuestas convencionales y minimizar la generación de los compuestos relacionados, siendo usado de ese modo de manera eficaz como agente terapéutico estable y superior para la hipertensión e hipercolesterolemia.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención llegarán a ser aparentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman junto con los dibujos acompañantes, en los que:

la Figura 1 es una gráfica que muestra el cambio en la cantidad de lactona de atorvastatina, compuestos relacionados, después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %) para las formulaciones preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos;

la Figura 2 es una gráfica que muestra el cambio en la cantidad de productos de degradación de irbesartán (RRT 0,8) después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %) para las formulaciones preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos;

la Figura 3 es una gráfica que muestra el cambio en la cantidad de compuestos relacionados después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %) para los comprimidos sencillos preparados en los Ejemplos Comparativos;

la Figura 4 es una gráfica que muestra la tasa de disolución de irbesartán para las formulaciones preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, y para una formulación comercialmente disponible (Aprovel);

la Figura 5 es una gráfica que muestra la tasa de disolución de atorvastatina para las formulaciones preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, y para una formulación comercialmente disponible (Lipitor);

la Figura 6 es una gráfica que muestra la solubilidad de saturación de irbesartán para las formulaciones preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos;

la Figura 7 es una gráfica que muestra el cambio en la biodisponibilidad de irbesartán para las formulaciones preparadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos; y

la Figura 8 es un diagrama esquemático de una formulación farmacéutica ilustrativa en las formas de un comprimido bicapa según la presente invención.

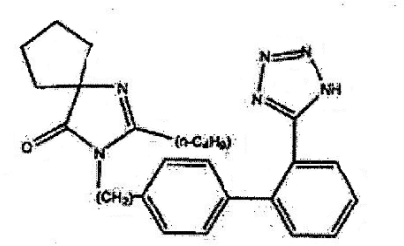
Descripción detallada de la invención

La formulación compuesta según la presente invención se caracteriza por un comprimido bicapa que consiste en una primera capa que contiene irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda capa que contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico. Un ejemplo de la formulación farmacéutica en forma de un comprimido bicapa está representado en la Figura 8. Más adelante, las propiedades y los tipos de los componentes incluidos en la formulación compuesta de la presente invención se describen en detalle.

(i) Primera capa

En la formulación compuesta en forma de un comprimido bicapa según la presente invención, la primera capa puede contener irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Irbesartán, es decir, 2-n-butil-4-spirociclopentan-1-[(2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-ona, es un potencial antagonista del receptor de la angiotensina II de actuación a largo plazo, que se une a los receptores de la angiotensina con una alta afinidad para inhibir la vasoconstricción, la excreción de aldosterona y la reabsorción de humedad y sodio, y presenta así un efecto antihipertenso. Por lo tanto, es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardiaca. Irbesartán está representado por la Fórmula (I), descrita en el documento de patente americana n.º 5.270.317.



(I)

Sales farmacéuticamente aceptables de irbesartán son bien conocidas en la técnica.

La formulación compuesta según la presente invención preferiblemente puede comprender irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 8 mg a 600 mg por forma de dosis unitaria.

La primera capa además puede comprender un tensioactivo para mejorar la hidrofobicidad de irbesartán. El tensioactivo mejora la granulación acuosa de irbesartán, facilita la liberación de los comprimidos después de la compresión y acelera la disolución de los principios activos de irbesartán. Ejemplos representativos de tensioactivos a usar incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio, poloxámero, polietilenglicol y mezclas de los mismos, particularmente poloxámeros. En una realización de la presente invención, el tensioactivo preferiblemente está presente solo en la primera capa para mejorar la estabilidad, pero no se limita a eso.

Además, la primera capa puede comprender además ligantes, desintegrantes, lubricantes o mezclas de los mismos, y cualquier otro excipiente y adyuvante. Los ligantes pueden ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, povidona, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Los desintegrantes pueden ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido algínico, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, carboxilmetil almidón de sodio, almidón y mezclas de los mismos. Los lubricantes pueden ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc o ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol, benzoato de sodio, talco, y mezclas de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

Además, los otros excipientes y adyuvantes pueden ser diluyentes, agentes colorantes, antiadherentes o mezclas de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

En una realización preferida, la primera capa que contiene irbesartán puede comprender (a) irbesartán en una cantidad de aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 % en peso, más preferiblemente 40 % a 60 % en peso, (b) diluyentes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % en peso, (c) ligantes en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso, (d) desintegrantes en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso, (e) antiadherentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso, (f) lubricantes en una cantidad de aproximadamente 0,2 % a 5 % en peso, y (g) agentes colorantes en una cantidad de 2 % o menos en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,1 % a 1 % en peso, basado en el peso de la primera capa.

(ii) Segunda capa

La segunda capa de la formulación compuesta bicapa según la presente invención contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico, en la que el aditivo básico está contenido solo en la segunda capa; y en la que el aditivo básico es $NaHCO_3$, $MgCO_3$ o una mezcla de los mismos. El inhibidor de la HMG-CoA reductasa es un fármaco capaz de prevenir o tratar la hiperlipidemia y la arterioesclerosis reduciendo el nivel de lipoproteínas o lípidos en sangre, y ejemplos particulares de los mismos son rosuvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, simvastatina, rivastatina, cerivastatina, velostatina, mevastatina y sales farmacéuticamente aceptables, precursores o mezclas de los mismos, más preferiblemente atorvastatina, pero no se limitan a los mismos.

La formulación compuesta según la presente invención contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, preferiblemente en una cantidad de 0,5 mg a 100 mg, más preferiblemente 2,5 mg a 80 mg, lo más preferiblemente 5 mg a 80 mg, por forma de dosis unitaria, pero no se limita a lo mismo. La formulación compuesta inventiva incluye $NaHCO_3$, $MgCO_3$ y mezclas de los mismos, pero no se limitan a los mismos. Los aditivos básicos deberían estar presentes en la misma capa con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa, para mejorar la estabilidad del inhibidor de la HMG-CoA reductasa y proporcionar condiciones microambientales básicas que aumentan la solubilidad de irbesartán, incrementando finalmente la biodisponibilidad del irbesartán.

El aditivo básico se puede usar en una cantidad de 2 a 10 partes en peso basado en 1 parte de inhibidor de la HMG-CoA reductasa, y en una cantidad de 0,2 a 10 partes en peso basado en 1 parte de irbesartán.

Además, la segunda capa puede comprender además diluyentes solubles en agua y opcionalmente otros excipientes y adyuvantes. Los diluyentes solubles en agua se pueden seleccionar al menos del grupo que consiste en manitol, sacarosa, lactosa, sorbitol, xilitol, glucosa y mezclas de los mismos, pero no se limitan a los mismos. Además, los excipientes y adyuvantes pueden ser desintegrantes, ligantes, vehículos, rellenos, lubricantes, modificadores de reología, retardantes de la cristalización, solubilizadores, agentes colorantes, modificadores de pH, tensioactivos, emulsionantes, agentes de revestimiento o mezclas de los mismos, pero no se limitan a los mismos.

Ejemplos de los desintegrantes incluyen hidroxipropilcelulosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio,

croscarmelosa de sodio y otros, y se pueden seleccionar apropiadamente de desintegrantes convencionalmente disponibles. Ejemplos de los ligantes son povidona, copovidona, celulosa y otros. Además, ejemplos de los lubricantes son estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, talco, éster de ácido graso de glicerol, dibehenato de glicerol y otros, y se pueden seleccionar apropiadamente entre lubricantes convencionalmente disponibles. Además, ejemplos de los agentes de revestimiento son alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y otros, y se pueden seleccionar apropiadamente entre agentes de revestimiento convencionalmente disponibles.

En una realización preferida, la segunda capa puede contener un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 6 % a aproximadamente 9 % en peso, componentes para la preparación de gránulos tales como diluyentes, desintegrantes y ligantes en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 70 % en peso, más preferiblemente 2 a 20 % en peso, lubricantes o agentes de revestimiento en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2 % en peso, más preferiblemente 0,7 % a 1,5 % en peso , y aditivos en una cantidad de aproximadamente 10 a 92,5 % en peso, más preferiblemente 15 a 80 en peso, basado en el peso de la segunda capa.

(iii) Comprimido bicapa

La formulación compuesta según la presente invención es un comprimido bicapa que consiste en una primera capa que contiene irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable y una segunda capa que contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico, minimizando así el contacto entre los fármacos para mejorar la estabilidad de cada fármaco así como la tasa de disolución y en la que el aditivo básico está contenido solo en la segunda capa; y en la que el aditivo básico es $NaHCO_3$, $MgCO_3$ o una mezcla de los mismos.

En particular, la formulación farmacéutica en forma de un comprimido según la presente invención contiene un aditivo básico en una segunda capa, y el aditivo usado puede mejorar no solo la estabilidad del inhibidor de la HMG-CoA reductasa, sino la estabilidad de irbesartán minimizando el contacto entre irbesartán y los aditivos básicos.

Además, los aditivos pueden mejorar las tasas de disolución de los dos fármacos, mejorando de ese modo los inconvenientes tales como baja estabilidad y tasa de disolución en comprimidos compuestos. Por ejemplo, la formulación farmacéutica en forma de un comprimido bicapa según la presente invención puede presentar un perfil de disolución tal como 80 % o más de cada uno de irbesartán y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa se libera en 30 minutos, preferiblemente 80 % o más en 15 minutos.

La formulación farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que contiene inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán se puede preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:

(i) granulación de irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener gránulos para una primera capa;

(ii) granulación de una mezcla de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico (en la que el aditivo básico es $NaHCO_3$, $MgCO_3$ o una mezcla de los mismos) para obtener gránulos para una segunda capa, y

(iii) compresión de los gránulos para la primera capa y la segunda capa dentro de un comprimido bicapa.

Los diversos procesos implicados en la preparación de la formulación compuesta según la presente invención se pueden realizar basándose en procesos convencionales.

En una realización de la presente invención, el proceso de granulación puede comprender las siguientes etapas:

(a) mezclar irbesartán o atorvastatina con desintegrantes preferidos y opcionalmente algunos o todos los excipientes necesarios para una composición final;

(b) añadir disolventes de granulación a la mezcla obtenida en la etapa (a) bajo condiciones de corte;

(c) opcionalmente, pulverizar, moler o tamizar el resultante obtenido en la etapa (b), seguido de secado del material húmedo a través de secado por aire, secado en lecho fluido, secado en estufa

(d) opcionalmente, pulverizar o tamizar el material obtenido en la etapa (c);

(e) mezclar la composición así obtenida con uno o más desintegrantes, y opcionalmente excipientes adicionales incluyendo preferiblemente lubricantes; y

(f) moldear la composición final en gránulos.

En la etapa (a), el excipiente puede contener diluyentes, ligantes y otras sustancias necesarias para mejorar la fluidez y estabilidad o procesamiento y formación de formas de dosis unitaria. En la etapa (b), los disolventes de granulación preferidos incluyen agua, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Otros componentes (por ejemplo, ligantes, agentes humectantes, tampones, etc.) conocidos en la técnica se pueden añadir al disolvente de granulación. En la etapa (b) se pueden usar diversos métodos conocidos en la técnica, basados en la granulación de alto corte, granulación de bajo corte, granulación en lecho fluido, granulación por compresión y otros. En la etapa (c), el secado se puede llevar a cabo, preferiblemente a una temperatura que no pasa de aproximadamente 60 ºC, más preferiblemente a una temperatura que no pasa de aproximadamente 50 ºC, lo más preferiblemente a una temperatura que no pasa de aproximadamente 40 ºC.

La formulación compuesta de la presente invención puede mejorar la tasa de disolución y la estabilidad de irbesartán e inhibidores de HMG-CoA reductasa para aumentar la biodisponibilidad del fármaco en comparación con las formulaciones compuestas convencionales y para minimizar la generación de compuestos relacionados, siendo usados de ese modo de manera eficaz como agente terapéutico estable y superior para la hipertensión e hipercolesterolemia.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplo de preparación 1-1: Preparación de gránulos que comprenden irbesartán

De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 1, se mezclaron irbesartán (Hanmi Fine Chemical Co., Ltd., Corea), manitol, almidón pregelatinizado y croscarmelosa de sodio (DMV internacional), y, a continuación, la mezcla se amasó con una solución de unión de povidona (BASF, Alemania) disuelta en agua, se secó y se tamizó a través de una malla 30 para obtener gránulos húmedos, seguido de la adición de estearato de magnesio y mezclando para preparar gránulos de irbesartán.

Ejemplo de preparación 1-2: Preparación de gránulos que comprenden irbesartán

De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 1, se mezclaron irbesartán (Hanmi Fine Chemical Co., Ltd., Corea), manitol, almidón pregelatinizado y croscarmelosa de sodio (DMV internacional), y, a continuación, la mezcla se amasó con una solución de unión de povidona (BASF, Alemania) y poloxámero 188 (BASF, Alemania) disueltos en agua, se secó y se tamizó a través de una malla 30 para obtener gránulos húmedos, seguido de adición de estearato de magnesio y mezclando para preparar gránulos de irbesartán.

Tabla 1

Gránulos que comprenden irbesartán (unidad:mg)		
Ingredientes	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 1-2
Irbesartán	150	150
Manitol	47	47
Almidón pregelatinizado	23	23
Croscarmelosa de sodio	12	12
Povidona	8	8
Poloxámero 188		9
<Agua>	<80>	<80>
Estearato de magnesio	4	4
Total	244	253

Ejemplo de preparación 2-1: Preparación de gránulos que comprenden atorvastatina

De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 2, se mezclan atorvastatina de calcio (TELVA, India), manitol, celulosa microcristalina y crospovidona (BASF, Alemania), y $NaHCO_3$ (Pendrice Soda, Australia), y, a continuación, la mezcla se amasó con una solución de unión de HPC (hidroxipropilcelulosa) y polisorbato 80 (Croda, USA) disueltos en agua, se secó y se tamizó a través de una malla 30 para obtener gránulos, seguido de adición de

estearato de magnesio y mezclando para preparar gránulos de inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Ejemplo de preparación 2-2: Preparación de gránulos que comprenden atorvastatina

De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 2, se mezclaron atorvastatina de calcio (TELVA, India), manitol, celulosa microcristalina y crospovidona (BASF, Alemania), y carbonato de magnesio (Tomita, Japón), y, a continuación, la mezcla se amasó con una solución de unión de HPC y polisorbato 80 (Croda, USA) disueltos en agua, se secó y se tamizó a través de una malla 30 para obtener gránulos húmedos, seguido de adición de estearato de magnesio y mezclando para preparar gránulos de inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Ejemplo de preparación 2-3: Preparación de gránulos que comprenden atorvastatina

De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 2, se mezclaron atorvastatina de calcio (TELVA, India), manitol, celulosa microcristalina y crospovidona (BASF, Alemania), y, a continuación, la mezcla se amasó con una solución de unión de polisorbato 80 (Croda, USA) disuelto en agua, se secó y se tamizó a través de una malla 30 para obtener gránulos húmedos, seguido de adición de estearato de magnesio y mezclando para preparar gránulos de inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Tabla 2

Gránulos que comprenden atorvastatina (unidad:mg)			
Ingredientes	Ej. Prep. 2-1	Ej. Prep. 2-2	Ej. Prep. 2-3
Atorvastatina de calcio	10,36	10,36	10,36
Manitol	120	120	120
Celulosa microcristalina	65,6	65,6	65,6
Crospovidona	36	36	36
$NaHCO_3$	20		
Carbonato de magnesio		100	
HPC	3	3	3
Polisorbato 80	1,2	1,2	1,2
<Agua>	<300>	<300>	<300>
Estearato de magnesio	3	3	3
Total	259,26	339,16	239,16

Ejemplos 1 a 4: Preparación de un comprimido bicapa de irbesartán-atorvastatina según la presente invención

Se prepararon formulaciones compuestas en forma de un comprimido que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa e irbesartán combinando gránulos de los Ejemplos de Preparación descritos en la Tabla 3.

Los gránulos de irbesartán como una primera capa y los gránulos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa como segunda capa se comprimieron en comprimidos bicapa que usan un equipo de formación de comprimidos para obtener formulaciones compuestas equivalentes a irbesartán 150 mg e inhibidor de la HMG-CoA reductasa 10 mg.

Ejemplos comparativos 1 a 13

Ejemplos comparativos 1 y 2: Preparación de comprimidos bicapa de irbesartán-atorvastatina que no contienen aditivo básico

Los gránulos de los Ejemplos de Preparación se combinaron y comprimieron en comprimidos bicapa que contenían irbesartán como primera capa y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como segunda capa, como se expone en la Tabla 3.

Ejemplos comparativos 3 a 8: Preparación de comprimidos monocapa de irbesartán-atorvastatina

Los gránulos de los Ejemplos de Preparación simplemente se mezclaron y comprimieron en comprimidos monocapa, como se expone en la Tabla 3.

Ejemplos comparativos 9 a 13: Preparación de comprimidos sencillos

Cada uno de los gránulos de los Ejemplos de Preparación 9 a 13 se comprimieron en un comprimido sencillo, como se expone en la Tabla 3.

Como se describió anteriormente, se prepararon las formulaciones de los Ejemplos Comparativos 1 a 13 equivalentes a irbesartán 150 mg y/o inhibidor de la HMG-CoA reductasa 10 mg.

Tabla 3

Formulaciones que comprenden irbesartán y/o atorvastatina			
	Tipo de comprimido	Irbesartán	Atorvastatina
Ej. 1	Bicapa	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 2-1
Ej. 2	Bicapa	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 2-2
Ej. 3	Bicapa	Ej. Prep. 1-2	Ej. Prep. 2-1
Ej. 4	Bicapa	Ej. Prep. 1-2	Ej. Prep. 2-2
Ej. Comp. 1	Bicapa	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 2-3
Ej. Comp. 2	Bicapa	Ej. Prep. 1-2	Ej. Prep. 2-3
Ej. Comp. 3	Monocapa	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 2-1
Ej. Comp. 4	Monocapa	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 2-2
Ej. Comp. 5	Monocapa	Ej. Prep. 1-1	Ej. Prep. 2-3
Ej. Comp. 6	Monocapa	Ej. Prep. 1-2	Ej. Prep. 2-1
Ej. Comp. 7	Monocapa	Ej. Prep. 1-2	Ej. Prep. 2-2
Ej. Comp. 8	Monocapa	Ej. Prep. 1-2	Ej. Prep. 2-3
Ej. Comp. 9	Sencillo	Ej. Prep. 1-1	
Ej. Comp. 10	Sencillo	Ej. Prep. 1-2	
Ej. Comp. 11	Sencillo		Ej. Prep. 2-1
Ej. Comp. 12	Sencillo		Ej. Prep. 2-2
Ej. Comp. 13	Sencillo		Ej. Prep. 2-3

Ejemplo experimental 1: Ensayo de estabilidad

Las formulaciones compuestas preparadas en los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos Comparativos 1 a 8, y las formulaciones sencillas preparadas en los Ejemplos Comparativos 9 a 13 se empaquetaron cada una con 1 g de gel de sílice en una botella de HDPE, y se almacenaron bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %) y se midieron sus estabilidades tres y seis meses después. Se midieron la cantidad de productos de degradación de irbesartán (RRT 0,8) y la cantidad de lactona de atorvastatina como compuesto relacionado, un producto de degradación ácido representativo. Los resultados se muestran en las Tablas 4 a 6 y las Figuras 1 a 3.

Tabla 4

Lactona de atorvastatina después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %)						
Tensioactivo	Aditivo básico	Ejemplo		Inicial	3 meses de aceleración	6 meses de aceleración
	$NaHCO_3$	Monocapa	Ej. Comp. 3	0,08	0,10	0,15
		Bicapa	Ej. 1	0,09	0,11	0,14
	Carbonato de magnesio	Monocapa	Ej. Comp. 4	0,11	0,17	0,22
		Bicapa	Ej. 2	0,10	0,14	0,19
	-	Monocapa	Ej. Comp. 5	0,14	0,36	0,62
		Bicapa	Ej. 1	0,12	0,18	0,25
Poloxámero 188	$NaHCO_3$	Monocapa	Ej. Comp. 6	0,12	0,22	0,36
		Bicapa	Ej. 3	0,11	0,18	0,29
	Carbonato de magnesio	Monocapa	Ej. Comp. 7	0,13	0,25	0,38
		Bicapa	Ej. 4	0,12	0,21	0,31
	-	Monocapa	Ej. Comp. 8	0,25	0,72	1,14
		Bicapa	Ej. 2	0,21	0,41	0,67

Tabla 5

Productos de degradación de irbesartán (RRT 0,8) después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %)						
Tensioactivo	Aditivo básico	Ejemplo		Inicial	3 meses de aceleración	6 meses de aceleración
	$NaHCO_3$	Monocapa	Ej. Comp. 3	0,01	0,10	0,25
		Bicapa	Ej. 1	0,01	0,08	0,15
	Carbonato de magnesio	Monocapa	Ej. Comp. 4	0,02	0,11	0,23
		Bicapa	Ej. 2	0,01	0,07	0,16
	-	Monocapa	Ej. Comp. 5	0,00	0,03	0,06
		Bicapa	Ej. 1	0,01	0,02	0,05
Poloxámero 188	$NaHCO_3$	Monocapa	Ej. Comp. 6	0,02	0,11	0,24
		Bicapa	Ej. 3	0,01	0,07	0,16
	Carbonato de magnesio	Monocapa	Ej. Comp. 7	0,01	0,10	0,25
		Bicapa	Ej. 4	0,01	0,06	0,15
	-	Monocapa	Ej. Comp. 8	0,01	0,04	0,07
		Bicapa	Ej. 2	0,00	0,02	0,05

Tabla 6

Compuestos relacionados de comprimidos sencillos después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40 ºC, HR al 75 %)						
Ejemplo		Aditivo básico	Tensioactivo		Lactona de atorvastatina	Producto de degradación de irbesartán (RRT 0,8)
Ej. Comp. 9	Comprimido sencillo		-	Inicial		0,00
				3 meses de aceleración		0,03
				6 meses de aceleración		0,06
Ej. Comp. 10			Poloxámero 188	Inicial		0,00
				3 meses de aceleración		0,04
				6 meses de aceleración		0,07
Ej. Comp. 11		$NaHCO_3$	-	Inicial	0,06	
				3 meses de aceleración	0,09	
				6 meses de aceleración	0,12	
Ej. Comp. 12		Carbonato de magnesio	-	Inicial	0,09	
				3 meses de aceleración	0,13	
				6 meses de aceleración	0,16	
Ej. Comp. 13		-	-	Inicial	0,12	
				3 meses de aceleración	0,30	
				6 meses de aceleración	0,50	

Como se muestra en las Tablas 4 a 6 y las Figuras 1 a 3, las cantidades de lactona de atorvastatina y productos de degradación de irbesartán (RRT 0,8) habían incrementado bajo condiciones aceleradas con el tiempo. En particular, la estabilidad de un fármaco después de 6 meses bajo condiciones aceleradas es el factor crítico en la determinación de la vida de almacenamiento del fármaco. Compuestos relacionados no deberían ser más del 0,2 % para irbesartán y no más de 0,25 % para atorvastatina, hasta 6 meses de aceleración, basándose en las directrices de la ICH.

Cuando las formulaciones compuestas bicapa del Ejemplo 1 a 4 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se compararon como se muestra la Tabla 4 y la Figura 1, los grupos experimentales que contienen un aditivo básico tales como $NaHCO_3$ o carbonato de magnesio (Ejemplos 1 y 2) mostraron estabilidad más aumentada que el grupo experimental que no tiene aditivo básico (Ejemplo Comparativo 1), en cuanto a la cantidad de lactona de atorvastatina generada. Además, las formulaciones compuestas bicapa (Ejemplos 1 y 2) mostraron estabilidad más aumentada que las formulaciones compuestas monocapa (Ejemplos Comparativos 3 a 8), en términos de la cantidad de lactona de atorvastatina generada.

Además, se confirmó a partir de la Tabla 5 y la Figura 2 que la configuración de los comprimidos bicapa podría mejorar la estabilidad de las formulaciones inhibiendo la interacción entre un aditivo básico tal como carbonatos e irbesartán. Más particularmente, cuando un aditivo básico tal como $NaNCO_3$ o carbonato de magnesio se incluye en una formulación (Ejemplo Comparativo 3 a 4) mostró incremento rápido en la cantidad de compuestos relacionados

comparados con cuando no está incluido aditivo básico en una formulación (Ejemplo Comparativo 1 a 2), pero los Ejemplos 1 a 4 en forma de formulaciones compuestas bicapa mostraron cantidad disminuida de compuestos relacionados a pesar de que contienen un aditivo básico para encontrar el requerimiento de las directrices de la ICH.

En resumen, los aditivos básicos tienen problemas en la reducción de la estabilidad de irbesartán a pesar del mejoramiento de la estabilidad de atorvastatina. Sin embargo, la formulación inventiva puede minimizar el contacto de entre fármacos o entre un fármaco y una sustancia que afecta de manera adversa la estabilidad del fármaco, conduciendo a la estabilidad mejorada en la preparación y almacenamiento de la formulación compuesta de irbesartán-atorvastatina.

Ejemplo experimental 2: ensayo de disolución

El Ejemplo Comparativo 3, Ejemplo 1, Ejemplo Comparativo 9 y Aprovel 150 mg (un fármaco control, Sanofi-aventis) se ensayaron usando el ensayo de disolución de “comprimido de irbesartán” de la USP. Las muestras se tomaron a los 5, 10, 15, 20 y 30 min después de la iniciación del ensayo y se midieron las tasas de disolución. Los resultados se muestran en la Figura 4.

Además, se ensayaron el Ejemplo Comparativo 3, Ejemplo 1, Ejemplo Comparativo 9 y Lipitor 20 mg (un fármaco control, Pfizer) usando el aparato USP 2, en 900 ml de agua con velocidad de paleta de 50 rpm. Las muestras se tomaron a los 5, 10, 15, 30 y 45 min y se midieron las tasas de disolución. Los resultados se muestran en la Figura 5.

A partir de los resultados de las Figuras 4 y 5, se encontró que la formulación monocapa influía en la reducción de la disolución de irbesartán y atorvastatina, mientras que las formulaciones bicapa no influían en los compuestos anteriores para mostrar tasas de disolución comparables al fármaco control. Por tanto, la formulación bicapa en la que se separan dos fármacos uno de otro sería preferible en la preparación de formulaciones compuestas de irbesartán-atorvastatina para mejorar la tasa de disolución.

Ejemplo 3: Evaluación de la solubilidad de saturación de irbesartán

Se midió la estabilidad de saturación de irbesartán en el Ejemplo Comparativo 1, Ejemplo Comparativo 9 y Ejemplo 1. El ensayo se llevó a cabo usando diez (10) comprimidos y el aparato USP 2, en 1.000 ml de agua y 1.000 ml de solución a pH 6,8 con velocidad de paleta de 50 rpm. Después de 12 horas de ensayo, se tomaron soluciones muestras y se midió su solubilidad de saturación, y los resultados se muestran en la Figura 6.

A partir de los resultados de la Figura 6, se reveló que el comprimido sencillo de irbesartán (Ejemplo Comparativo 9) mostró una baja solubilidad de saturación en agua y solución a pH 6,8 debido a hidrofobicidad de irbesartán, y también que la formulación compuesta de atorvastatina que no contiene irbesartán y un aditivo básico (Ejemplo Comparativo 1) mostró una baja estabilidad de saturación comparable con el comprimido sencillo de irbesartán, mientras que la formulación compuesta que contiene un aditivo básico (Ejemplo 1) mostró altos incrementos en agua y solución a pH 6,8. Por tanto, se encontró que el aditivo básico mejora la solubilidad de irbesartán insoluble en agua.

Ejemplo experimental 4: Evaluación de la biodisponibilidad de irbesartán

Se valoró la biodisponibilidad en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 9 usando perros Beagle. Seis Beagles se sometieron a estudio aleatorio cruzado, y los resultados se muestran en la Tabla 7 y la Fig. 7. La Fig. 7 muestra la concentración en plasma media calculada (mg/ml) frente a tiempo (h) para irbesartán sobre una escala lineal.

Tabla 7

Parámetros farmacocinéticos de irbesartán		
	Irbesartán	
Parámetros	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 9
AUC0-48 (ng·h/ml)	19677,4±5168,8	9760,7±6856,2
C_{max} (ng/ml)	13428,3±8016,0	5438,0±2656,6
T_{max} (h)	1,1±0,5	0,7±0,3

Como se muestra en la Tabla 7 y la Figura 7, la formulación compuesta de irbesartán-atorvastatina que contiene un

aditivo básico (Ejemplo 1) mostró una biodisponibilidad superior de irbesartán que la formulación sencilla de irbesartán (Ejemplo Comparativo 9), la cual se creyó que está asociada con el incremento en solubilidad. Por tanto, se encontró que un aditivo básico mejora la solubilidad de irbesartán y, finalmente, su biodisponibilidad.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las anteriores realizaciones específicas, se debería reconocer que diversas modificaciones y cambios se pueden realizar a la invención por los expertos en la técnica que también caen dentro del alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma de un comprimido que comprende:

a) una primera capa que contiene irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda capa que contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico, en la que el aditivo básico está contenido solo en la segunda capa; y en la que el aditivo básico es $NaHCO_3$, $MgHCO_3$ o una mezcla de los mismos.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en rosuvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, simvastatina, rivastatina, cerivastatina, velostatina, mevastatina y sales farmacéuticamente aceptables, precursores y mezclas de los mismos.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el aditivo básico está incluido en una cantidad de 2 a 10 partes en peso basado en 1 parte del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el aditivo básico está incluido en una cantidad de 0,2 a 10 partes en peso basándose en 1 parte de irbesartán.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la segunda capa de la formulación comprende además un diluyente soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en manitol, sacarosa, lactosa, sorbitol, xilitol, glucosa y mezclas de los mismos.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la segunda capa de la formulación comprende además desintegrantes, ligantes, vehículos, rellenos, lubricantes, modificadores de reología, retardantes de cristalización, solubilizadores, agentes colorantes, modificadores de pH, tensioactivos, emulsionantes, agentes de revestimiento o mezclas de los mismos.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la primera capa de la formulación comprende además ligantes, desintegrantes, lubricantes, tensioactivos o mezclas de los mismos.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la formulación comprende irbesartán o una sal farmacéutica aceptable del mismo en una cantidad de 8 mg a 600 mg por forma de dosis unitaria.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la formulación comprende el inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad de 0,5 mg a 100 mg por forma de dosis unitaria.

11. Un método para preparar la formulación farmacéutica en forma de un comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de:

(i) granulación de irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener gránulos para una primera capa;

(ii) granulación de una mezcla de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico para obtener gránulos para una segunda capa; y

(iii) compresión de los gránulos para la primera capa y la segunda capa en un comprimido bicapa,

en el que el aditivo básico está contenido solo en la segunda capa; y
en el que el aditivo básico es $NaHCO_3$, $MgCO_3$ o una mezcla de los mismos.

FIG. 1

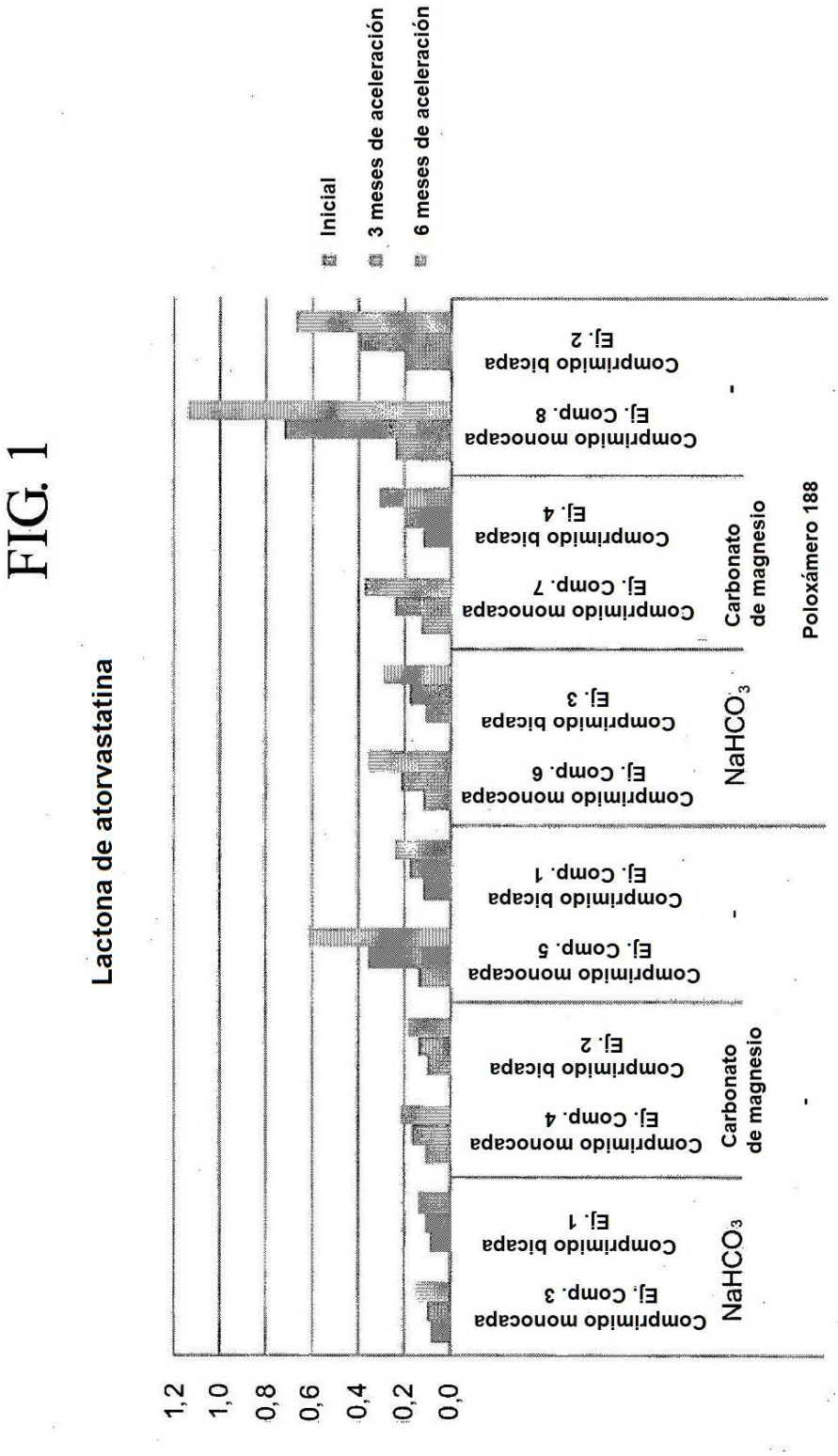

Inicial
3 meses de aceleración
6 meses de aceleración
Lactona de atorvastatina
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Comprimido monocapa Ej. Comp. 3
Comprimido bicapa Ej. 1
Comprimido monocapa Ej. Comp. 4
Comprimido bicapa Ej. 2
Comprimido monocapa Ej. Comp. 5
Comprimido bicapa Ej. Comp. 1
Comprimido monocapa Ej. Comp. 6
Comprimido bicapa Ej. 3
Comprimido monocapa Ej. Comp. 7
Comprimido bicapa Ej. 4
Comprimido monocapa Ej. Comp. 8
Comprimido bicapa Ej. 2
NaHCO3
Carbonato de magnesio
-
NaHCO3
Carbonato de magnesio
-
Poloxámero 188

FIG. 2

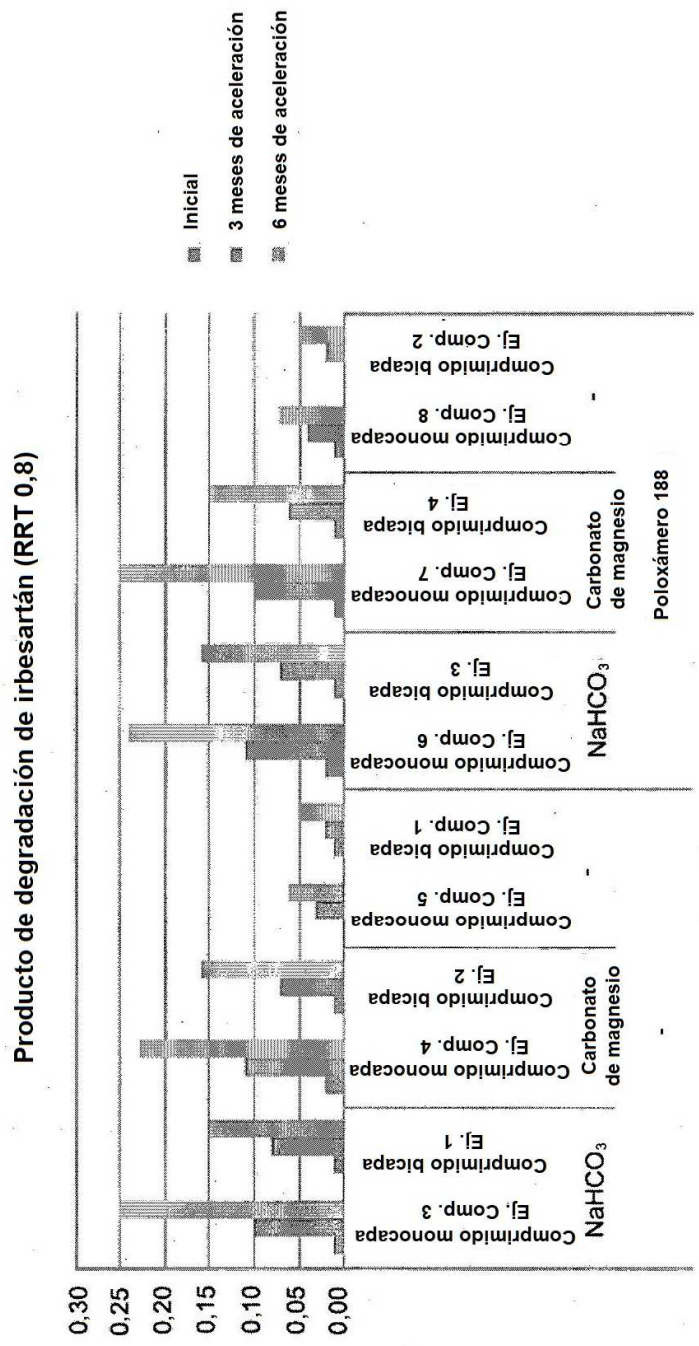

Inicial
3 meses de aceleración
6 meses de aceleración
Producto de degradación de irbesartán (RRT 0,8)
0,30
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
0,00
Comprimido monocapa Ej. Comp. 3
Comprimido bicapa Ej. 1
NaHCO3
Comprimido monocapa Ej. Comp. 4
Comprimido bicapa Ej. 2
Carbonato de magnesio
-
Comprimido monocapa Ej. Comp. 5
Comprimido bicapa Ej. Comp. 1
-
Comprimido monocapa Ej. Comp. 6
Comprimido bicapa Ej. 3
NaHCO3
Comprimido monocapa Ej. Comp. 7
Comprimido bicapa Ej. 4
Carbonato de magnesio
Poloxámero 188
Comprimido monocapa Ej. Comp. 8
Comprimido bicapa Ej. Comp. 2
-

FIG. 3

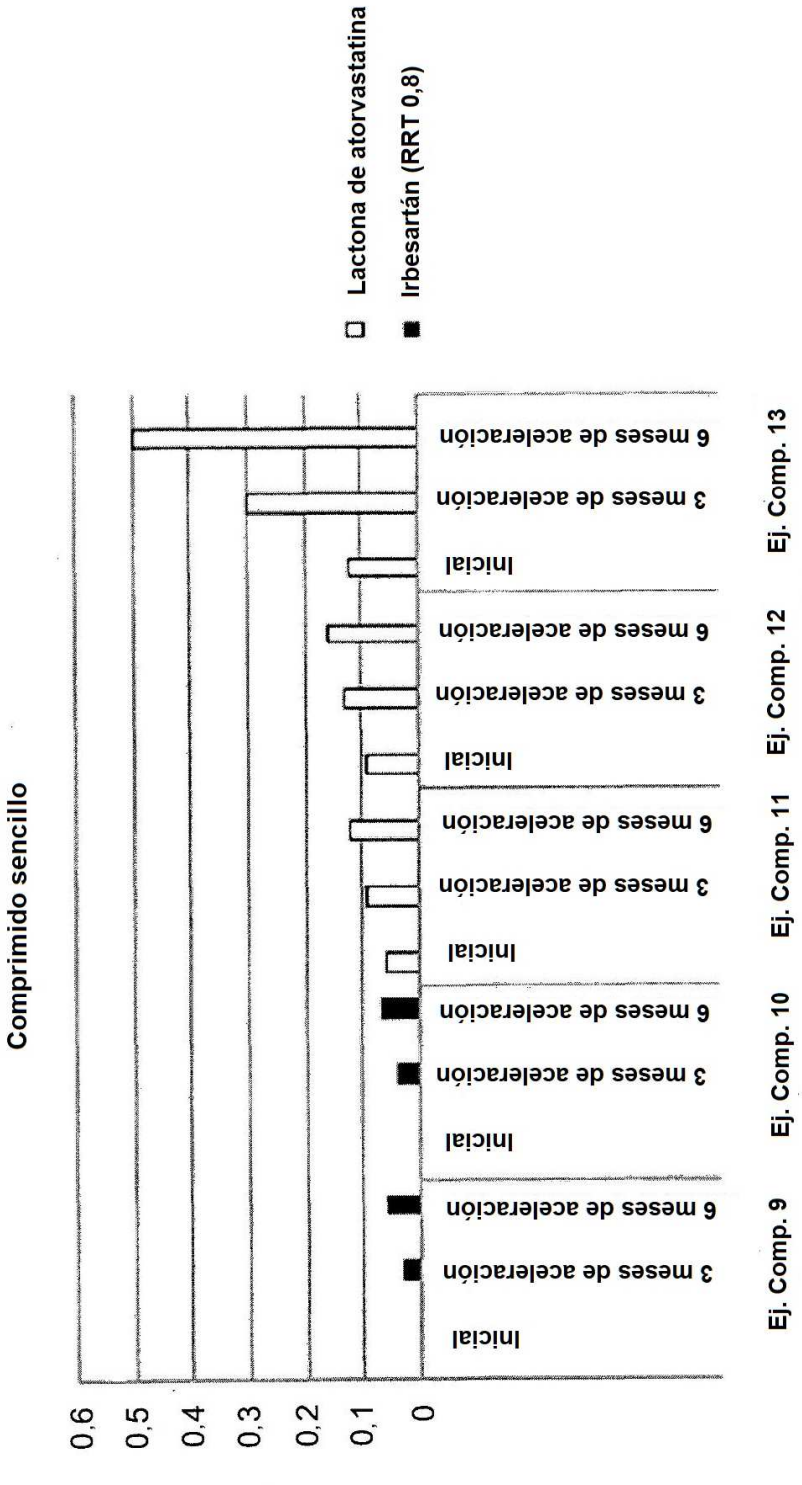

Comprimido sencillo
Lactona de atorvastatina
Irbesartán (RRT 0,8)
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
Inicial
3 meses de aceleración
6 meses de aceleración
Ej. Comp. 9
Ej. Comp. 10
Ej. Comp. 11
Ej. Comp. 12
Ej. Comp. 13

FIG. 4

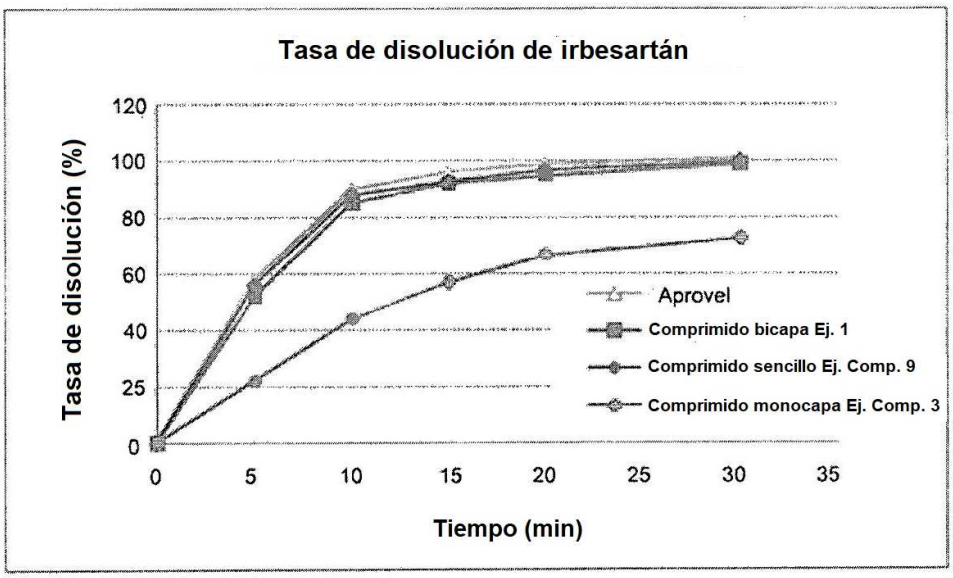

Tasa de disolución de irbesartán
Tasa de disolución (%)
120
100
80
60
40
25
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Tiempo (min)
Aprovel
Comprimido bicapa Ej. 1
Comprimido sencillo Ej. Comp. 9
Comprimido monocapa Ej. Comp. 3

FIG. 5

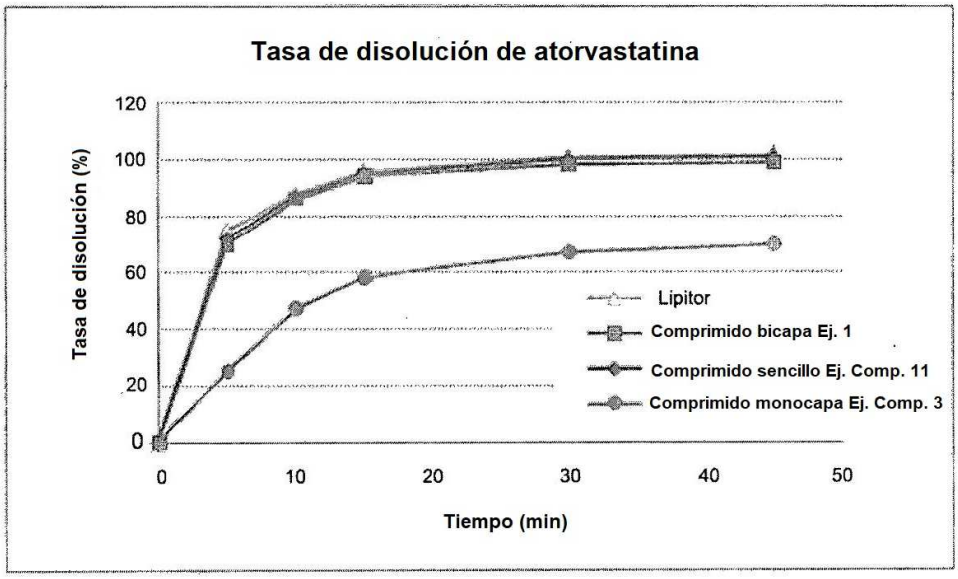

Tasa de disolución de atorvastatina
Tasa de disolución (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
Tiempo (min)
Lipitor
Comprimido bicapa Ej. 1
Comprimido sencillo Ej. Comp. 11
Comprimido monocapa Ej. Comp. 3

FIG. 6

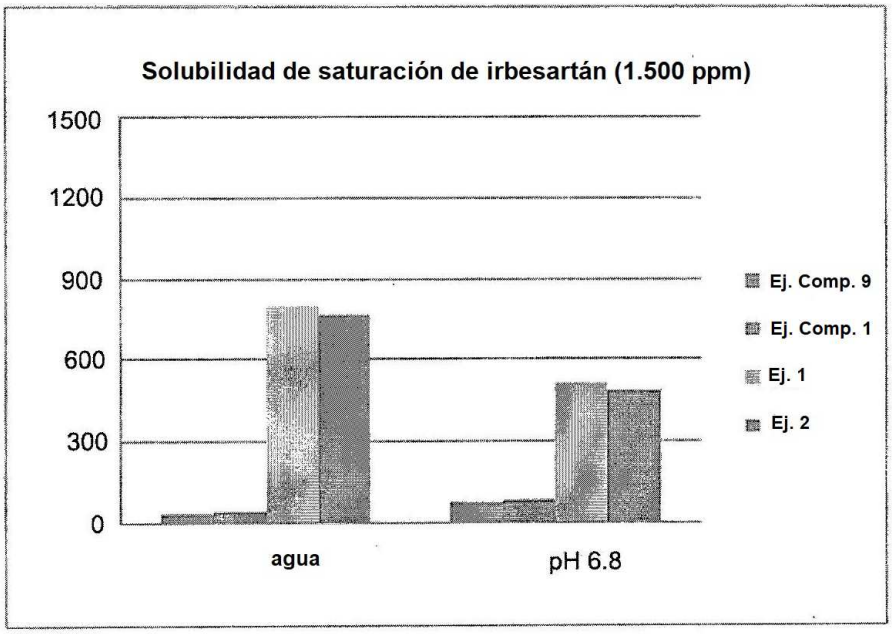

Solubilidad de saturación de irbesartán (1.500 ppm)
1500
1200
900
600
300
0
agua
pH 6.8
Ej. Comp. 9
Ej. Comp. 1
Ej. 1
Ej. 2

FIG. 7

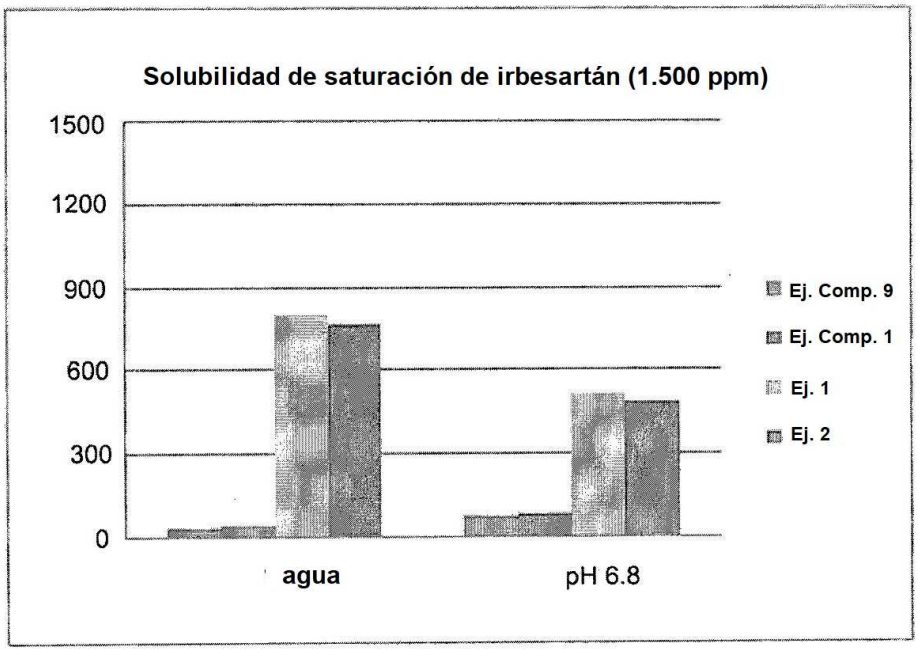
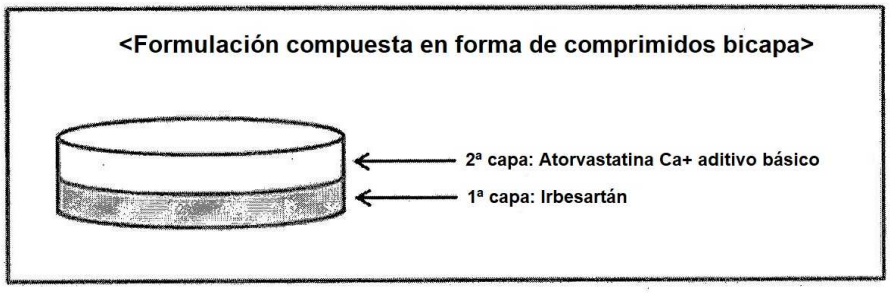

Solubilidad de saturación de irbesartán (1.500 ppm)
1500
1200
900
600
300
0
agua
pH 6.8
Ej. Comp. 9
Ej. Comp. 1
Ej. 1
Ej. 2

FIG. 8


<Formulación compuesta en forma de comprimidos bicapa>
2ª capa: Atorvastatina Ca+ aditivo básico
1ª capa: Irbesartán