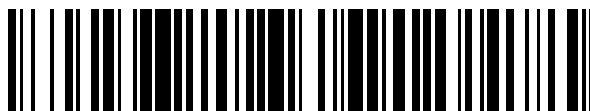


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 741**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2010 PCT/IB2010/000234**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10092450**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2010 E 10740977 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2395838**

54 Título: **Composición farmacéutica estable para la aterosclerosis**

30 Prioridad:

11.02.2009 IN MU02872009
23.07.2009 IN MU16992009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2018

73 Titular/es:

CADILA PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
"Cadila Corporate Campus", Sakhej-Dholka
Road, Bhat
Ahmedabad 382210, Gujarat, IN

72 Inventor/es:

PADHEE, KUMUD, KUMAR;
PATEL, NILAMKUMARI, SOMALAL;
KODURI, SUNIL, CHOWDARY;
MUKHARYA, AMIT;
MODI, INDRAVADAN, AMBALAL;
MODI, RAJIV, INDRAVADAN y
KHAMAR, BAKULESH, MAFATLAL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 690 741 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 estable para la aterosclerosis

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición sólida multicapa farmacéutica oral estable para el tratamiento de la aterosclerosis que comprende una combinación de fármacos reductores de la presión sanguínea con agentes hipolipemiantes y opcionalmente un inhibidor de la agregación plaquetaria en una única forma de dosificación, en la
10 que la composición farmacéutica a) supera cualquier interacción fármaco-fármaco, b) exhibe un perfil farmacocinético y farmacodinámico de agente terapéutico individual, c) tiene efectos secundarios mínimos.

La invención proporciona una composición multicomponente (CMC) para aumentar las adherencias a la terapia. La CMC según la presente invención proporciona composiciones que mantienen la actividad de todos los ingredientes
15 activos sin un aumento significativo en el perfil de eventos adversos.

Antecedentes de la invención

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva que se caracteriza por el engrosamiento, endurecimiento y pérdida de elasticidad de las paredes internas de las arterias. Es la causa más común de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental, superando cualquier otra enfermedad degenerativa individual. En los Estados Unidos y en la mayoría de los demás países desarrollados, la aterosclerosis es la principal causa de enfermedad y muerte. La aterosclerosis causó casi 870.000 muertes en 2005, casi el doble que las provocadas por el cáncer y 9 veces más que las provocadas por lesiones.
20

Las siguientes dolencias se han relacionado con la aterosclerosis:

- Enfermedad de la arteria coronaria
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad renal que da lugar a insuficiencia renal y diálisis
- Enfermedad vascular periférica

La patología fundamental de la enfermedad vascular es una acumulación anormal de células dentro del espacio subintimal debajo de la superficie del recubrimiento de células endoteliales, lo que resulta en una disminución en el tamaño del lumen y la perfusión tisular.
35

Con el estrechamiento, la aterosclerosis generalmente no produce síntomas hasta que el interior de una arteria se estrecha en más del 70 %. El primer síntoma de una arteria estrechada puede ser dolor o calambres en momentos en que el flujo sanguíneo no puede mantenerse al ritmo de la demanda de oxígeno de los tejidos. Por ejemplo, durante el ejercicio, una persona puede sentir dolor en el pecho porque el suministro de oxígeno al corazón es inadecuado. Al caminar, una persona puede sentir calambres en las piernas (claudicación intermitente) porque el suministro de oxígeno a los músculos de las piernas es inadecuado. Si las arterias que irrigan uno o ambos riñones se estrechan, puede producirse una insuficiencia renal o una presión arterial peligrosamente alta. Si las arterias que irrigan el corazón (arterias coronarias) están bloqueadas, puede producirse un ataque al corazón. El bloqueo en las arterias que irrigan el cerebro puede causar un derrame cerebral. El bloqueo de las arterias en las piernas puede causar gangrena en el dedo, el pie o la pierna.
40
45

Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen:

Fumar: el riesgo de aterosclerosis y complicaciones relacionadas es 1,8 veces mayor en fumadores. Las personas que dejan de usar tabaco solo tienen la mitad del riesgo de quienes continúan consumiendo tabaco, independientemente de cuánto tiempo hayan fumado antes de dejarlo. Dejar de fumar también disminuye el riesgo de enfermedad y muerte en personas con enfermedad arterial periférica. Los beneficios de dejar de fumar comienzan de inmediato y aumentan con el tiempo.
50

Diabetes mellitus: el riesgo de desarrollar aterosclerosis es de 2 a 6 veces mayor para las personas con diabetes, especialmente en mujeres. Estas personas también tienden a desarrollar aterosclerosis a una edad más temprana y más extensamente que las personas que no tienen diabetes. El control de la presión arterial en este grupo reduce el riesgo. El control glucémico que es bueno para otras complicaciones de la diabetes, no tiene ningún efecto sobre la aterosclerosis.
55

Obesidad: la obesidad, particularmente la obesidad abdominal (truncal), aumenta el riesgo de aterosclerosis. Niveles de colesterol: el colesterol total y el nivel de colesterol LDL son otros factores de riesgo modificables importantes. La reducción de los niveles altos de colesterol LDL mediante el uso de medicamentos como las estatinas puede reducir significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con la aterosclerosis. El riesgo disminuye cuando el nivel de colesterol LDL está por debajo de 130 mg/dl (3,4 mmol/l). En las personas de alto riesgo, como personas con diabetes o que ya padecen una enfermedad aterosclerótica grave como infartos, derrames cerebrales o cirugía de revascularización, el colesterol LDL debe ser inferior a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) El nivel deseado de colesterol total es de 140 a 200 mg/dl (3,6 a 5,2 mmol/l).
60
65

Presión arterial: la presión arterial es un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad relacionadas con la aterosclerosis, por ejemplo, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular. El riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica comienza a aumentar cuando los niveles de presión arterial son superiores a 110/75 mmHg. La reducción de la presión arterial alta reduce claramente el riesgo. Esto a pesar del hecho de que la presión arterial por encima de 140/90 mm de Hg se considera alta. La disminución de la presión arterial reduce de forma similar el riesgo de problemas relacionados con la aterosclerosis en hipertensos y no hipertensos. El efecto profiláctico es proporcional al número de medicamentos (uno frente a dos en un ensayo de progreso) utilizados para gestionar la presión arterial.

Agentes antiplaquetarios: las personas que tienen un alto riesgo de aterosclerosis también pueden beneficiarse al tomar aspirina u otros medicamentos antiplaquetarios. El beneficio de la aspirina es idéntico a dosis bajas y altas.

El manejo de la aterosclerosis en general involucra medicamentos múltiples como hipolipemiantes, hipotensores (más de uno), inhibidores de la agregación plaquetaria y debe tomarse durante periodos regulares prolongados. Sin embargo, hay problemas asociados con múltiples medicamentos cuando se toman durante periodos prolongados.

a) Adherencia: Desafortunadamente, la adherencia puede disminuir a medida que aumenta el número de medicamentos. Es probable que la ingestión de múltiples comprimidos provoque la falta de adherencia al programa de dosificación. Se informa que alrededor del 25 % de los medicamentos recetados para afecciones a largo plazo no se toman según las indicaciones. El aumento en el número de medicamentos también aumenta la falta de adherencia.

La reducción de la carga de la píldora mejora las adherencias (Arch Intern Med. 2005; 165: 1147-1152). Se han observado mejoras en la adherencia con una sola combinación de píldoras de atorvastatina y amlodipina frente a una combinación de dos píldoras. En un análisis retrospectivo de datos de reivindicaciones de farmacia, esta estrategia de píldora única se asoció a una mejora de dos o tres veces en la probabilidad de adherencia.

b) Cumplimiento: el cumplimiento también se convierte en un problema con el uso de múltiples medicamentos. La composición farmacéutica multicomponente (CFMC) es útil para mejorar el cumplimiento y la adherencia a la terapia.

A pesar de la necesidad de composiciones farmacéuticas multicomponente, todavía no se han comercializado debido a sus problemas inherentes asociados a dichas composiciones, especialmente con respecto a la estabilidad, e interacción fármaco-fármaco que da lugar a cambios en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Incluso combinaciones de dos medicamentos se encuentran con dificultades.

Algunos de los ejemplos conocidos de alteraciones en los cambios en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos observados entre dos fármacos pertenecen a un grupo de antihipertensores, fármacos hipolipemiantes y/o agentes antiplaquetarios.

a. La amlodipina (fármaco antihipertensor) aumenta el ABC de la simvastatina (fármaco hipolipemiante) en un 30 %.

b. El diltiazem (fármaco antihipertensor) aumenta el ABC de la simvastatina (fármaco hipolipemiante) en dos veces.

c. La nisoldipina (fármaco antihipertensor) aumenta el ABC del telmisartan (fármaco antihipertensor) en un 132 %.

d. Se sabe que el verapamilo y el diltiazem (fármacos antihipertensores) aumentan los niveles séricos de atorvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina pero no de la pravastatina y la rosuvastatina (estatinas).

e. La aspirina (agente antiplaquetario) disminuye el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA.

f. La aspirina (agente antiplaquetario) disminuye los efectos de los diuréticos.

g. La aspirina (agente antiplaquetario) puede disminuir los efectos farmacológicos de la espironolactona (diuréticos).

h. La aspirina (agente antiplaquetario) disminuye los efectos hipotensores de los betabloqueantes.

i. El verapamilo (agente antihipertensor) cuando se usa con betabloqueantes (antihipertensores) es conocido por inducir bradicardia e insuficiencia cardíaca.

j. Se sabe que el diltiazem (agente antihipertensor) cuando se usa con propranolol (antihipertensor) induce bradicardia e insuficiencia cardíaca.

k. El inhibidor de la ECA (antihipertensor) cuando se usa con betabloqueantes (antihipertensores) induce hipotensión.

l. El propranolol (antihipertensor) cuando se usa con inhibidores de la ECA (agentes antihipertensores), da como resultado una mayor hiperreactividad.

m. Se sabe que el uso de ramipril (inhibidor de la ECA, antihipertensor) y diurético induce una reducción excesiva de la presión arterial (hipotensión) al inicio de la terapia.

n. Se sabe que la amlodipina reduce la actividad antiplaquetaria del clopidogrel

La interacción fármaco-fármaco también tiene lugar en una formulación debido a la incompatibilidad física y química. La mezcla física en la mezcla íntima resultó en incompatibilidad. Los siguientes son algunos de los ejemplos:

- 1) Simvastatina + ramipril + Aspirina
- 2) Simvastatina + ramipril + Hidroclorotiazida
- 3) Aspirina + ramipril + Hidroclorotiazida
- 4) Simvastatina, Ramipril, Hidroclorotiazida y Atenolol
- 5) Atenolol y Simvastatina

La Patente Europea n.º 1611886 A1 se refiere a una combinación de un inhibidor del sistema de renina-angiotensina, opcionalmente un agente antihipertensor adicional, un agente reductor del colesterol, un diurético y aspirina, que puede administrarse para prevenir trastornos cardiovasculares. La patente no aborda cuestiones relacionadas con los problemas relacionados con la estabilidad, la interacción fármaco-fármaco, la forma de dosificación adecuada y el cumplimiento por parte del paciente. La patente describe principalmente los efectos de ramipril, un inhibidor del sistema de renina-angiotensina en la prevención o reducción de un evento cardiovascular en un paciente de alto riesgo sin evidencia de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca, donde el evento cardiovascular es accidente cardiovascular, muerte cardiovascular o infarto de miocardio. En base al estado actual de procesamiento, esta solicitud de patente se ha retirado en la oficina de patentes europea. La presente solicitud se retiró el 30 de octubre de 2009 según el registro EP.

La Patente Europea n.º 1272220 B1 describe una formulación farmacéutica que contiene al menos dos agentes que reducen la presión sanguínea, que tienen diferentes modos de acción, más un agente activo de al menos dos de: agentes reguladores de lípidos; agentes que alteran la función plaquetaria; y agentes reductores de la homocisteína sérica. Se prefiere en esta solicitud de patente proporcionar al menos algunos de los fármacos en menores cantidades a sus dosis terapéuticas habituales. La patente no menciona los problemas relacionados con la estabilidad, la interacción fármaco-fármaco, el método de preparación de la composición, y los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos. En base al estado actual de procesamiento, esta solicitud de patente está en apelación en la oficina de patentes europea.

Un artículo de N. J. Wald et al. "A Strategy to Reduce Cardiovascular Disease by More Than 80 %," British Medical Journal, Vol. 326, pp. 1419-1423, 2003, defiende el tratamiento profiláctico diario de todas las personas mayores de 55 años, y todas las personas con enfermedades cardiovasculares existentes, con una "Polipildora" que contiene los siguientes seis medicamentos: un medicamento para reducir el colesterol, como la atorvastatina (10 mg) o simvastatina (40 mg), la combinación de tres medicamentos para reducir la presión arterial de diferentes clases, como una tiazida, un betabloqueante y un inhibidor de la ECA, ácido fólico (0,8 mg) y aspirina (75 mg). El artículo no describe los detalles relacionados con la formulación, la interacción fármaco-fármaco, el método de preparación de la composición, o los problemas relacionados con la estabilidad.

La Solicitud de patente estadounidense 20050026992 describe una forma de dosificación farmacéutica para tratar o prevenir eventos cardiovasculares que comprende cantidades terapéuticas de: un antagonista del receptor beta-adrenérgico, un diurético, o ambos; un agente reductor del colesterol; un inhibidor del sistema de renina-angiotensina; y aspirina. Esta solicitud no discute sobre la estabilidad de la forma de dosificación farmacéutica. La solicitud de patente tampoco menciona la información de bioequivalencia. El estado actual de procesamiento según la USPTO parece ser que la solicitud de patente recibió el rechazo final del examinador de la USPTO.

La Solicitud PCT WO/2007/098390 A2 describe un nuevo uso de darusentan para su administración adyuvante con un régimen antihipertensor inicial que comprende la administración de al menos un diurético y al menos dos fármacos antihipertensores seleccionados de al menos dos de (a) inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina II, (b) bloqueadores del receptor beta-adrenérgico y (c) bloqueadores del canal de calcio, para disminuir la presión sanguínea en un paciente con hipertensión resistente. La solicitud de patente se refiere principalmente al nuevo uso de darusentan. La patente no menciona los problemas relacionados con la estabilidad, la interacción fármaco-fármaco, la forma de dosificación adecuada que tiene la conformidad del paciente en términos de peso de la formulación, facilidad de administración y similares.

La Solicitud de patente estadounidense 20070116756 describe una forma de dosificación farmacéutica para tratar o prevenir eventos cardiovasculares que comprende cantidades terapéuticas de: un antagonista del receptor beta-adrenérgico, un diurético, o ambos; un agente reductor del colesterol; un inhibidor del sistema de renina-angiotensina; y aspirina. La solicitud de patente describe un máximo de cuatro agentes activos en la formulación. Los datos de estabilidad del Ejemplo 1 no describen la estabilidad de todos los agentes activos usados en la formulación.

La presencia de múltiples medicamentos en una sola formulación puede dar lugar a diversos problemas, incluida la interacción fármaco-fármaco. Esta interacción es evidente en la siguiente bibliografía.

- Un artículo de Shinichiro Nishio et al. "Interaction Between Amlodipine And Simvastatin In Patients With Hypercholesterolemia And Hypertension" Hypertens Res Vol.28 No.3 (2005) p. 223-227 describe que el bloqueador de los canales de calcio, amlodipina, afecta la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa, la simvastatina.

- Un artículo de Henry L. Elliott et al. "The Interactions Between Nisoldipine And Two β Adrenoceptor Antagonists - Atenolol And Propranolol" Br. J. Clin. Pharmac. (1991), 32, p. 379-385 describe que las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio de ambos antagonistas del β -adrenoceptor se alteraron significativamente mediante la adición de nisoldipina.
- 5 • Un artículo de Mansoor Rastegarpanah et al. "A New Horizon in Primary Prevention Of Cardiovascular Disease, Can We Prevent Heart Attack By "Heart Polypill"" describe que la Polipíldora ha sido objeto de gran debate. No hay pruebas de ensayos controlados aleatorios de que el tratamiento sea efectivo. Todavía hay problemas con respecto a su diseño, síntesis, farmacocinética, farmacodinamia, bioequivalencia, interacciones y evidencia de eficacia clínica, efectos adversos y seguridad.
- 10 • Un artículo de Ivancica et al. "Interaction between Antihypertensives and NSAIDS in primary care: a controlled trial" describe que los AINE como el Piroxicam y el Ibuprofeno reducen notablemente el efecto de los fármacos antihipertensores.

15 Por lo tanto, la presencia de muchos fármacos o agentes activos en una sola composición sólida oral puede dar lugar a diversos problemas relacionados con la estabilidad física y química de la forma de dosificación y los fármacos. Estos medicamentos pueden reaccionar entre sí (interacción fármaco-fármaco) o los excipientes presentes en la composición y, finalmente, dar lugar a una formulación inestable. Además, hay posibilidades de que un medicamento altere la biodisponibilidad del otro medicamento.

20 Es muy difícil ajustar la absorción de diferentes agentes activos de una única composición oral sólida. Usualmente en la práctica, la absorción de uno de los agentes activos puede disminuir mientras que la del otro aumenta. Cuando se seleccionan los excipientes farmacéuticos, para usar en una composición farmacéutica en combinación con varios agentes activos, se deben considerar numerosos factores, por ejemplo, las características químicas y físicas de los agentes activos y excipientes, las biodisponibilidades de los agentes activos, el método de preparar la
25 composición, la estabilidad de la composición y similares.

Como se describe en diversas técnicas anteriores, la combinación de múltiples fármacos activos en una sola formulación da lugar a la interacción fármaco-fármaco. Dicha interacción fármaco-fármaco puede dar como resultado las siguientes posibilidades en combinación de fármacos activos basados en la píldora cardiovascular
30 multicomponente (PCMC) o la composición farmacéutica multicomponente (CFMC):

1. Pérdida de actividad de cualquiera de los ingredientes activos.
2. Aumento en el perfil de eventos adversos en comparación con un solo fármaco activo incluido en la composición.
- 35 3. Variabilidad en el nivel sérico de fármacos antihipertensores que se logra mediante el consumo de un único ingrediente o fármaco activo.
4. Reducción de la presión sistólica y diastólica en reposo en comparación con un solo ingrediente o fármaco activo.
5. Diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, los niveles de lípidos, la concentración sérica, en
40 comparación con un solo ingrediente o fármaco activo.

Ninguna de las patentes mencionadas anteriormente ni ninguna otra publicación, de la que los solicitantes tengan conocimiento, describe una composición oral sólida que haya resuelto los problemas mencionados anteriormente.

45 Además, de acuerdo con las recomendaciones hechas por la Organización Mundial de la Salud para desarrollar productos de combinación para terapia cardiovascular y probar su eficacia en individuos de alto riesgo, es muy deseable desarrollar productos combinados que utilicen uno o más fármacos cardiovasculares diversos, incluido el agente bloqueante adrenérgico, un diurético, un agente reductor del colesterol, un inhibidor del sistema de renina-angiotensina y aspirina.

50 Es una necesidad de larga data en la industria farmacéutica proporcionar una composición farmacéutica estable que comprenda la combinación de agente bloqueante del receptor adrenérgico, inhibidor de la HMG Coenzima A reductasa, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético e inhibidor de la agregación plaquetaria en una sola forma de dosificación con menos efectos y más eficacia y mejor cumplimiento del paciente en comparación con
55 el ingrediente activo individual.

Descripción de dibujos:

60 Figura 1: El gráfico que muestra Atenolol sin ganancia o pérdida en la biodisponibilidad y la interacción fármaco-fármaco.

Figura 2: El gráfico que muestra Hidroclorotiazida sin ganancia o pérdida en la biodisponibilidad y la interacción fármaco-fármaco.

Figura 3: El gráfico que muestra Ramipril sin ganancia o pérdida en la biodisponibilidad y la interacción fármaco-fármaco.

65 Figura 4: El gráfico que muestra Ramiprilat con ganancia o pérdida en la biodisponibilidad y la interacción fármaco-

fármaco.

Figura 5: El gráfico que muestra Aspirina sin ganancia o pérdida en la biodisponibilidad y la interacción fármaco-fármaco.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral sólida estable que comprende un agente bloqueante del receptor β -adrenérgico, un inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa, un inhibidor de la ECA, un diurético y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el agente bloqueante del receptor β -adrenérgico es Atenolol, el inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa es Simvastatina, el inhibidor de la ECA es Ramipril y el diurético es Hidroclorotiazida, en el que

- (a) al menos uno de estos ingredientes activos está separado de los demás ingredientes;
- (b) la simvastatina se ha granulado usando una solución aglutinante alcohólica;
- (c) el atenolol se ha granulado usando una solución aglutinante alcohólica; y
- (d) el excipiente no incluye ningún ácido orgánico;

de modo que cada uno de los agentes terapéuticos en dicha composición farmacéutica conserva su perfil farmacocinético y farmacodinámico individual.

Por lo tanto, en el contexto de las composiciones de la invención, el "agente bloqueante del receptor β -adrenérgico" es Atenolol, el "inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa" es Simvastatina, el "inhibidor de la ECA" es Ramipril y el "diurético" es Hidroclorotiazida.

La presente invención también proporciona dicha composición farmacéutica para su uso en la prevención de la aterosclerosis o la prevención de la progresión de la aterosclerosis.

Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento solamente tiene el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

Las formas singulares "un", "una" y "el/la" tal como se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos, y/o etapas del tipo descrito en el presente documento y/o que serán evidentes para los expertos en la materia al leer esta divulgación y demás.

El término "píldora cardiovascular multicomponente" (PCMC) o "composición farmacéutica multicomponente" (CFMC) o "composición multicomponente" (CMC) como se usa en el presente documento significa una forma de dosificación oral sólida que comprende la combinación de inhibidor de HMG Coenzima A reductasa, agente bloqueante de los receptores adrenérgicos, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético y/u opcionalmente inhibidor de la agregación plaquetaria.

El término "efectos secundarios mínimos" como se usa en el presente documento significa que los efectos secundarios de la composición farmacéutica oral sólida comprenden la combinación de inhibidor de la HMG Coenzima A reductasa, agente bloqueante del receptor adrenérgico, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético, inhibidor de la agregación plaquetaria son menores que los efectos secundarios de un solo ingrediente activo incluido en la composición.

El término "desprovisto de interacción fármaco-fármaco" o "sin interacción fármaco-fármaco" como se usa en este documento significa que el ingrediente activo individual en la composición farmacéutica oral sólida comprende la combinación de inhibidor de la HMG Coenzima A reductasa, agente bloqueante del receptor adrenérgico, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético, inhibidor de la agregación plaquetaria no altera la estabilidad física o la estabilidad química o la propiedad farmacocinética o la propiedad farmacodinámica de otro ingrediente activo.

El término "sin pérdida de actividad" como se usa en el presente documento significa que la actividad farmacológica de cualquier ingrediente activo individual en la composición farmacéutica oral sólida es inferior a la composición farmacéutica que comprende la combinación de inhibidor de la enzima HMG Coenzima A reductasa, agente bloqueante del receptor adrenérgico, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético, e inhibidor de la agregación plaquetaria.

El término "fármaco" o "ingrediente activo" o "agente activo" como se usa en el presente documento está relacionado con inhibidor de la HMG Coenzima A reductasa o agente bloqueante del receptor adrenérgico o inhibidor de la enzima de renina-angiotensina o diurético o inhibidor de la agregación plaquetaria o combinación de los mismos.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" o "ingredientes" tal como se usa en el presente documento está relacionado con compuestos farmacéuticamente inactivos habitualmente conocidos que pueden

usarse para la preparación de una composición farmacéutica estable de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente inactivos usados en la presente invención preferiblemente no incluyen ácido o ácidos orgánicos.

El término "composición farmacéutica estable" para el propósito de esta invención se define como una composición farmacéutica sin interacción fármaco-fármaco significativa entre los ingredientes activos y que no presenta cambios significativos en el color, las características físicas y la potencia de los ingredientes activos (pérdida de potencia de no más del 10 % de los reivindicado en la etiqueta). La composición farmacéutica estable de acuerdo con la presente invención también es bioequivalente. (Relación T/R de las medias geométricas dentro del 80-125 %).

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen a continuación.

La composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para el tratamiento de la aterosclerosis. Es una píldora cardiovascular multicomponente (PCMC) o composición farmacéutica multicomponente (CFMC).

La HMG coenzima A reductasa cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, que es un paso limitante en la biosíntesis del colesterol. Los inhibidores de la HMG Co-A reductasa son útiles como agentes reductores del colesterol o de los lípidos. Los agentes útiles para reducir el colesterol incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la HMG CoA reductasa, secuestradores de ácidos biliares, probucol, agentes de ácido fibrótico e inhibidores de la absorción de colesterol intestinal como ezetimiba. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están entre los agentes reductores de colesterol útiles para la presente invención. Los ejemplos desvelados de inhibidores de la HMG-CoA reductasa o agentes modificadores de lípidos incluyen atorvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, rosuvastatina, pitvastatina, dalvastatina y velostatina. El inhibidor de la HMG Co-A reductasa usado en la presente invención es la simvastatina. Preferiblemente, la simvastatina está presente en la forma de dosificación en una cantidad que varía de 2 mg a 80 mg.

El agente bloqueante de los receptores adrenérgicos inhibe competitivamente la unión de la norepinefrina a sus receptores, y se usa en el tratamiento de la hipertensión esencial. Estos fármacos incluyen atenolol, bisoprolol, labetalol, metoprolol, propranolol, nebivolol y similares. El agente bloqueante del receptor adrenérgico utilizado en la presente invención es el agente bloqueante del receptor β -adrenérgico el atenolol. Preferiblemente, el atenolol está presente en la forma de dosificación en una cantidad que varía de 2 mg a 100 mg.

La inhibición del sistema de renina-angiotensina por la enzima convertidora de angiotensina ("ECA") produce una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II, lo que da lugar a una disminución de la actividad vasopresora y a la secreción de aldosterona. Los inhibidores del sistema de renina-angiotensina se clasifican como inhibidores de la ECA. Los inhibidores de la ECA que se describen incluyen captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fentapril, fosinopril, indolapril, lisinopril, perindopril, pivopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril y zofenopril. El inhibidor de la ECA usado en la presente invención es el ramipril. Preferiblemente, el ramipril está presente en la forma de dosificación en una cantidad que varía de 0,5 mg a 20 mg.

Los diuréticos que se describen incluyen los fármacos bendroflumetiazida, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, hidroflumetazida, indapamida, metilclotazida, metolazona, mefrusida, politiazida, triclormetazida, ciclopentiazida, politiazida, quinetazona y xipamida. El diurético utilizado en la presente invención es la hidroclorotiazida. Preferiblemente, la hidroclorotiazida está presente en la forma de dosificación en una cantidad que varía de 5 mg a 50 mg.

El inhibidor de la agregación plaquetaria afecta la función plaquetaria al inhibir primariamente la ciclooxigenasa de las plaquetas ("COX"), por lo que impide la formación del agente agregante tromboxano A₂. Esta acción es irreversible y los efectos duran toda la vida de la plaqueta. Los agentes agregantes antiplaquetarios como la aspirina, el dipiridamol y el clopidogrel son útiles en la presente invención. La aspirina químicamente es ácido acetilsalicílico. El inhibidor de la agregación plaquetaria preferido usado en la presente invención es la aspirina. Preferiblemente, la aspirina está presente en la forma de dosificación en una cantidad que varía de 50 mg a 200 mg.

Los productos de combinación de fármacos de baja dosis podrían proporcionar una eficacia igual o mejorada con efectos adversos potencialmente reducidos.

Los problemas están asociados a las combinaciones de dosis fijas. En combinaciones de dosis fijas, donde hemos encontrado que los comprimidos de aspirina con recubrimiento entérico se fabrican según la técnica anterior, se retiraron de la bandeja como en la producción comercial, el choque de la caída de los comprimidos de dos a tres pies (0,7-1 m) y el impacto de los comprimidos que caen sobre los comprimidos que ya están en el contenedor, crea microfisuras en el recubrimiento entérico que no se podían ver bajo el microscopio pero que, sin embargo, hacen que los comprimidos con recubrimiento entérico fallen la prueba entérica del USP.

Sorprendentemente, se descubrió que el uso del recubrimiento de humedad del polímero de celulosa, preferiblemente hidroxipropil metilcelulosa, absorbe los golpes durante la producción comercial y protege el recubrimiento entérico del comprimido de aspirina y también proporciona la mejor estabilidad. Además, la sobrerrecubrimiento después del recubrimiento entérico proporciona la protección contra la humedad al comprimido y por lo tanto mejora la estabilidad.

El comprimido de simvastatina está disponible en el mercado con una marca Zocor®. Zocor® son comprimidos recubiertos con película, consisten en comprimidos de núcleo rodeados por un recubrimiento de película soluble en agua. El etiquetado de los comprimidos Zocor® indica que los excipientes (es decir, ingredientes inactivos) utilizados en los comprimidos de núcleo son lactosa, celulosa, almidón, estearato de magnesio, ácido ascórbico, ácido cítrico e hidroxianisol butilado.

La simvastatina es propensa a la degradación debido a la oxidación del dieno y la oxidación del grupo hidroxilo en la molécula de simvastatina. El producto innovador incluye ácido ascórbico y ácido cítrico como excipientes en los comprimidos de núcleo. Aparentemente, el ácido ascórbico se incluye en los comprimidos como antioxidantes. El ácido cítrico aparentemente se añade porque tiene propiedades de quelación con los iones metálicos, que, en ausencia del ácido cítrico, podrían catalizar el proceso de oxidación. La composición de los comprimidos de núcleo Zocor® es relativamente compleja en términos del número de excipientes utilizados.

Sorprendentemente, hemos encontrado que el comprimido de simvastatina también puede proporcionar una mejor estabilidad al eliminar los excipientes esenciales del comprimido Zocor®, como el ácido ascórbico y el ácido cítrico. Por lo tanto, la formulación del solicitante es más económica con menos excipientes y el paso del proceso de fabricación.

Los comprimidos de ramipril están disponibles en el mercado con una marca Altace®. Ramipril experimenta rápidamente una descomposición que da lugar a dicetopiperazina como producto descompuesto. Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que cuando se recubrió ramipril con diversos polímeros, se proporcionaba una mejor fluidez y una estabilidad mejorada en comparación con las composiciones de ramipril que no están basadas en polímeros.

Los comprimidos de atenolol están disponibles en el mercado con la marca Tenormin®. El etiquetado de los comprimidos de Tenormin® indica que los excipientes (es decir, los ingredientes inactivos) usados en los comprimidos son estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, almidón glicolato sódico. El solicitante proporciona la formulación de una manera económica con menos excipientes y pasos del proceso de fabricación.

Hemos encontrado que la mera mezcla de ingredientes activos como Simvastatina, Ramipril, Atenolol y Hidroclorotiazida combinada con el comprimido de Aspirina no proporciona una composición farmacéutica estable. La composición farmacéutica preparada mezclando simplemente los ingredientes activos es incompatible con excipientes farmacéuticos. La composición farmacéutica opcionalmente sin usar Aspirina tampoco es estable cuando se prepara mezclando simplemente los otros ingredientes activos. Por lo tanto, se requiere la reformulación de cada ingrediente activo de tal forma que cuando todos los ingredientes activos se mantienen en una única forma de dosificación, la composición farmacéutica permanezca estable.

Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar una nueva composición que permanezca estable durante la fabricación y durante toda la vida útil cuando se almacena en las condiciones recomendadas de temperatura y humedad en una configuración de paquete adecuada.

En la composición farmacéutica oral sólida estable de la presente invención, al menos un ingrediente activo se separa de otros ingredientes activos.

La separación de al menos un ingrediente activo con otros ingredientes activos en una única forma de dosificación se puede conseguir a través de la separación física dado que el ingrediente activo que debe separarse puede estar en forma de comprimidos, gránulos, gránulos por proceso de granulación y/o recubrimiento, en la que se minimiza o se elimina el contacto físico directo de otro ingrediente activo. En la composición de la presente invención, la simvastatina y el atenolol se han granulado usando un aglutinante alcohólico.

Como se menciona anteriormente, la invención proporciona una composición farmacéutica oral sólida estable que comprende un agente bloqueante del receptor β -adrenérgico, un inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa, un inhibidor de la ECA, un diurético y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el agente bloqueante del receptor β -adrenérgico es Atenolol, el inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa es Simvastatina, el inhibidor de la ECA es Ramipril y el diurético es Hidroclorotiazida, en el que

- (a) al menos uno de estos ingredientes activos está separado de los demás ingredientes;
- (b) la simvastatina se ha granulado usando una solución aglutinante alcohólica;
- (c) el atenolol se ha granulado usando una solución aglutinante alcohólica; y
- (d) el excipiente no incluye ningún ácido orgánico;

de modo que cada uno de los agentes terapéuticos en dicha composición farmacéutica conserva su perfil farmacocinético y farmacodinámico individual.

Dicha composición CFMC se puede formular según los ejemplos no limitantes dados en cualquier combinación como se describe a continuación, que proporciona una forma de dosificación farmacéutica estable.

1. 3 comprimidos + mezcla [comprimido de aspirina + comprimido de atenolol + comprimido de simvastatina + (mezcla de ramipril + HCTZ)]

2. 2 comprimidos + mezcla

a. [comprimido de aspirina + comprimido de simvastatina + (combinación de atenolol + ramipril + HCTZ)]

b. [comprimido de aspirina + comprimido de atenolol + (combinación de simvastatina + ramipril + HCTZ)]

3. 1 comprimido + mezcla [comprimido de aspirina + (combinación de atenolol + simvastatina + ramipril + HCTZ)]

4. Mezcla de todo [gránulos de aspirina + combinación de atenolol + simvastatina + ramipril + HCTZ]

5. 2 comprimidos + mezcla [comprimido de atenolol + comprimido de simvastatina + (combinación de ramipril + HCTZ)]

6. 1 comprimido + mezcla

a. [comprimido de atenolol + (mezcla de simvastatina + ramipril + HCTZ)]

b. [comprimido de simvastatina + (combinación de atenolol + ramipril + HCTZ)]

c. [comprimido de atenolol + recubrimiento de ramipril (combinación de simvastatina + HCTZ)]

7. Mezcla de todo [atenolol + simvastatina + mezcla de ramipril + HCTZ]

Para todos los agentes activos, la dosificación se selecciona para prevenir la aterosclerosis mientras se minimizan los efectos secundarios indeseables.

Los diluyentes usados según la presente invención para proporcionar una composición farmacéutica oral sólida incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, azúcar, manitol, sorbitol, dextratos, dextrina, maltodextrina, dextrosa, carbonato de calcio, sulfato de calcio, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio y una combinación de los mismos.

El aglutinante utilizado en la formulación farmacéutica incluye, pero no se limita a goma arábiga, goma de guar, ácido alginico, carbómero, dextrina, maltodextrina, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, glucosa líquida, silicato de magnesio y aluminio, polimetacrilatos, povidona, copovidona, gelatina, almidón y combinación de los mismos.

El disgregante utilizado en la formulación farmacéutica incluye, pero no se limita a, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico y una combinación de los mismos.

Las composiciones incluyen adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, que incluyen uno o más deslizantes como dióxido de silicio coloidal, agentes formadores de película como hipromelosa, polímeros de recubrimiento entérico, lubricantes como talco, estearato de magnesio, estearil fumarato sódico, tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y otros excipientes usados habitualmente. Esta lista, y las listas anteriores de excipientes específicos representativos, no pretenden ser exhaustivas, ya que los expertos en la materia conocerán otras sustancias que pueden usarse.

La formulación de la presente invención puede incluir opcionalmente antioxidantes que incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxí anisol butilado (BHA), α -tocoferol, cisteína, galato de propilo y bisulfito de sodio.

La relación de elemento o agentes activos a inactivos de acuerdo con la presente invención es de al menos 1:1 o más. La relación preferible de elemento o agentes activos a inactivos según la presente invención es de aproximadamente 1:2,5 o más.

La fabricación de la composición de la presente invención requiere que la simvastatina se granule utilizando una solución aglutinante alcohólica y el atenolol se granule utilizando una solución aglutinante alcohólica. A continuación se dan más detalles sobre la fabricación. El proceso para fabricar la formulación según la presente invención no está limitado a los procesos descritos en la solicitud. La formulación puede prepararse usando cualquiera de los procesos conocidos por los expertos en la materia. Se puede usar uno, o más de un ingrediente activo, junto con o sin excipientes de grado directamente comprimible o se pueden granular juntos o por separado mediante granulación en húmedo o granulación en seco con o sin excipientes. Además, se puede granular uno o más de uno o más agentes activos, mientras que los otros se pueden usar como tal sin granulación.

En otra realización más, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican como se describe a continuación. Los gránulos de agentes activos se preparan tamizando los agentes activos y los excipientes a través del tamiz de tamaño de malla deseado y a continuación se mezclan usando un granulador de mezcla rápida o mezclador planetario o mezclador de masa o mezclador de cinta o procesador de lecho fluido o cualquier otro dispositivo adecuado. La mezcla puede granularse, tal como mediante la adición de una solución de un aglutinante, ya sea alcohólico o hidroalcohólico o acuoso en un mezclador de bajo o alto cizallamiento, granulador de lecho fluidizado y similares o mediante granulación en seco. El granulado puede secarse utilizando un secador de bandeja o un secador de lecho fluidizado o un secador de vacío de cono rotatorio y similares. El dimensionamiento de los gránulos se puede hacer usando un granulador oscilante o un molino triturador o cualquier otro equipo convencional equipado con un tamiz adecuado. Alternativamente, los gránulos se pueden preparar por extrusión y esferonización, o compactación por rodillos.

Además, la fabricación de gránulos de agentes activos se puede hacer mezclando los excipientes directamente compresibles o mediante compactación con rodillos. La mezcla así obtenida se puede comprimir utilizando un dispositivo adecuado, tal como una máquina rotativa de estación para formar lingotes, que se pasan a través de un molino o un molino de energía fluida o un molino de bolas o un molino de coloides o un molino de rodillos o un molino de martillo y similares, equipado con un tamiz adecuada para obtener los lingotes de agentes activos molidos. Los gránulos opcionalmente pueden llenarse directamente en una cápsula.

En otro aspecto de la invención, los comprimidos más pequeños pueden prepararse comprimiendo los gránulos usando una matriz y un punzón de varios tamaños y formas, según se desee. Opcionalmente, el recubrimiento sobre los comprimidos se puede aplicar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia, tales como recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, recubrimiento en lecho fluidizado y similares.

En uno de los aspectos de la presente invención, se puede usar un sistema disolvente adecuado tal como uno alcohólico o hidroalcohólico o acuoso u orgánico.

En otro aspecto de la invención, los comprimidos, pellas, gránulos, o polvo pueden llenarse en cápsulas.

En otro aspecto de la invención, los comprimidos, las pellas, los gránulos y el polvo se pueden formular finalmente en forma de dosificación de comprimido, como comprimido en comprimido, comprimido en capas, comprimido de inclusión, comprimido de múltiples partículas y similares. La forma de dosificación del comprimido está opcionalmente recubierta.

Preferiblemente, el efecto terapéutico logrado con la composición de la presente invención en el tratamiento de la aterosclerosis es comparable, por ejemplo similar, al logrado con las formulaciones separadas conocidas de inhibidor de la enzima HMG Coenzima A reductasa, agente bloqueante del receptor adrenérgico, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético, inhibidor de la agregación plaquetaria, que se administran concomitantemente, a las mismas dosis de los agentes activos que la formulación de combinación de la invención.

En una realización de la composición de combinación de la invención, la composición es farmacocinéticamente comparable a las formulaciones conocidas, por ejemplo, inhibidor de la HMG Coenzima A reductasa, agente bloqueante del receptor adrenérgico, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético, inhibidor de la agregación plaquetaria utilizado en el presente documento como referencia, administrada concomitantemente a las mismas dosis de agentes activos que la composición de la invención.

En una realización adicional, la composición de la invención es sustancialmente bioequivalente a las formulaciones conocidas, por ejemplo, la biodisponibilidad conseguida con la composición de la invención se encuentra a niveles comparables a los obtenidos con la administración concomitante de las mismas dosis de las formulaciones separadas conocidas de inhibidor de formulaciones de HMG coenzima A reductasa, agente bloqueante de los receptores adrenérgicos, inhibidor de la enzima de renina-angiotensina, diurético, e inhibidores de la agregación plaquetaria utilizadas en el presente documento como referencia.

Los siguientes ejemplos ilustrarán adicionalmente en mayor detalle ciertos aspectos de la invención.

I) Ejemplos

Lo siguiente (A) es el ejemplo de multicomponente activo para el propósito de la invención; (B) es un ejemplo comparativo.

A) Ramipril	B) Atorvastatina
hidroclorotiazida	Nebivolol
Atenolol	Ramipril
Simvastatina	Hidroclorotiazida
Aspirina	Aspirina

II) Ejemplos de formulación

Ejemplo 1 A (comparativo)

5

N.º S.	INGREDIENTES	mg/cápsula
1.	Atenolol	50,00
2.	Ramipril	5,00
3.	Hidroclorotiazida	12,50
4.	Simvastatina	20,00
5.	Aspirina	100,00
6.	Celulosa microcristalina (Avicel pH 200)	100,00
7.	Estearato de magnesio	2,50
	Total	290,00

Proceso de fabricación:

1. El ingrediente activo del N.º S. 1 a 7 se mezclaron bien y se cargaron en una cápsula de gelatina dura.

10

La composición del Ejemplo 1A resultó ser inestable.

Ejemplo 1 B (comparativo)

15 A continuación se muestra el ejemplo de composición múlticomponente que se comprobó que era estable durante un mes, pero no a largo plazo.

N.º S.	INGREDIENTES	mg/cápsula
	<u>Parte A: Mezcla seca</u>	
1	Atorvastatina de calcio	10,93
2	Clorhidrato de Nebivolol	2,74
3	Clorhidrato de ramipril	5,00
4	Hidroclorotiazida	12,74
5	Almidón pregelatinizado	198,45
6	Lactosa (Grado de compresión directa)	112,04
7	Estearil fumarato sódico	4,00
8	Lauril sulfato sódico	4,00
	<u>Parte B: Comprimidos con recubrimiento entérico de aspirina</u>	
	I) Comprimido con núcleo de aspirina	
1	Gránulos de aspirina	100,00
2	Almidón glicolato sódico	13,00
3	Celulosa microcristalina (Avicel pH 200)	20,00
4	Dióxido de silicio coloidal	2,00
5	Estearil fumarato sódico	2,00
	II) Recubrimiento del sello del comprimido con núcleo de aspirina	
1	Hipromelosa -5 cps	3,51
2	Polietilenglicol 6000	0,16
3	Alcohol isopropílico	cs
4	Carbonato de calcio	0,07
5	Talco	0,35
6	* Alcohol isopropílico 35 %	cs
7	* Cloruro de metileno 65 %	cs
	III) Recubrimiento entérico del comprimido recubierto con sello de aspirina	
1	Co-polímero de ácido metacrílico	13,89
2	* Alcohol isopropílico	cs
* no permanece en la formulación final		

La mezcla de la Parte A y el comprimido con recubrimiento entérico de aspirina de la parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

20

Se encontró que el Ejemplo 1B era estable durante un mes, pero no a largo plazo.

Ejemplo 1 C (comparativo)

N.º S.	INGREDIENTES	mg/cápsula
	Parte A: Comprimidos con recubrimiento entérico de aspirina	
	I) Comprimido con núcleo de aspirina	
1	Gránulos de aspirina	100,25
2	Almidón glicolato sódico	13,00
3	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	20,00
4	Dióxido de silicio coloidal	2,00
5	Estearil fumarato sódico	2,00
	II) Recubrimiento del sello del comprimido con núcleo de aspirina	
1	Hipromelosa -5 cps	3,15
2	Polietilenglicol 6000	0,15
3	Alcohol isopropílico	cs
4	Carbonato de calcio	0,06
5	Talco	0,31
6	* Alcohol isopropílico 35 %	cs
7	* Cloruro de metileno 65 %	cs
	III) Recubrimiento entérico del comprimido recubierto con sello de aspirina	
1	Eudragit L30 D-55	10,03
2	Citrato de trietilo	0,35
3	Talco	0,90
4	*Agua	cs
	Parte B: Mezcla seca	
1	Simvastatina	20,00
2	Ramipril	5,00
3	Atenolol	50,00
4	Hidroclorotiazida	12,50
* no permanece en la formulación final		

Proceso de fabricación:

5 Parte A: Comprimidos con recubrimiento entérico de aspirina

1. Gránulos de aspirina, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato sódico se usaron para fabricar comprimidos de Aspirina. Los comprimidos se fabricaron por compresión directa.

10

2. Los comprimidos con núcleo de aspirina se recubrieron con sello.

3. Los comprimidos de aspirina recubiertos con sello tenían recubrimiento entérico.

15 Parte B: Mezcla seca:

1. La Simvastatina, Ramipril, Atenolol e Hidroclorotiazida se tamizaron y se mezclaron completamente.

20 El comprimido con recubrimiento entérico de aspirina de la parte A y la mezcla de la Parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

La composición del Ejemplo 1C resultó ser inestable.

Ejemplo 2 (comparativo)

25

Los siguientes son ejemplos de composiciones farmacéuticas inestables en las que uno de los ingredientes activos se incorporó como una tabla de la siguiente manera:

Ejemplo 2A: Comprimido de simvastatina

30

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Comprimido con núcleo	
1.	Simvastatina	20,00
2.	Butil hidroxí anisol	0,04
3.	Ácido ascórbico	5,00
4.	Ácido cítrico monohidrato	2,50
5.	Monohidrato de lactosa	100,46

6.	Starch 1500	10,00
7.	Celulosa microcristalina (CMC PH200)	10,00
8.	Talco	1,00
9.	Estearato de magnesio	3,00
	Peso del comprimido con núcleo	152,00
	Recubrimiento de película	
1.	Opadry marrón	4,56
2.	Agua purificada	cs
	Peso del comprimido recubierto	156,56

Proceso de fabricación:

- 5 1. Tamice la simvastatina, el monohidrato de lactosa, el dióxido de silicio coloidal, el ácido ascórbico, el ácido cítrico a través de un tamiz del n.º 40 y granule con una solución de IPA-BHA.
2. Seque los gránulos para obtener el LOD por debajo del 3,0 % en p/p.
- 10 3. Muela los gránulos secos a través de un tamiz del n.º 40.
4. Tamice Starch 1500, Avicel PH 200, Aerosil y Talco a través de un tamiz del n.º 40 y combine con la mezcla anterior durante 10 minutos.
- 15 5. Lubrique la mezcla anterior mezclándola con estearato de magnesio durante 5 minutos.
6. Comprima la mezcla lubricada anterior en comprimidos.
7. Recubra con una película los comprimidos prensados con Opadry Brown.
- 20 Se encontró que la composición del Ejemplo 2A era inestable en la composición farmacéutica multiconstituyente.

Ejemplo 2B: Comprimido de atenolol

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Comprimido con núcleo	
1.	Atenolol	50,00
2.	Celulosa microcristalina (Avicel Ph 101)	33,50
3.	Almidón glicolato sódico	5,00
4.	Polivinilpirrolidona, PVPK 30	7,50
5.	Agua	cs
6.	Estearato de magnesio	1,5
	Recubrimiento de película	
1.	Opadry yellow	3,00
2.	Agua purificada	cs
	Peso total	105,00

- 25 Se encontró que la composición del Ejemplo 2B era inestable en la composición farmacéutica multiconstituyente.

Ejemplo 2C: Comprimido de aspirina

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Núcleo	
1.	Gránulos de aspirina	100,00
2.	Almidón glicolato sódico	13,0
3.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	20,0
4.	Estearil fumarato sódico	2,0
5.	Dióxido de silicio (Aerosil 200)	
	Capa I	
1.	Hidroxipropil metil celulosa (HPMC-5 cps)	3,0
2.	Polietilenglicol (PEG 6000)	0,5
3.	Alcohol isopropílico (IPA)	cs
4.	Carbonato de calcio	0,8
5.	Talco	4,0
6.	Alcohol isopropílico (IPA)	cs
7.	Dicloruro de metileno (MDC)	cs

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Capa II	
1.	Polímero de metacrilato (Eudragit L30 D55)	11,0
2.	Citrato de trietilo	2,0
3.	Talco	3,0
4.	Agua purificada	cs
	Peso total	161,3

Proceso de fabricación: Compresión del comprimido

- 5 1. Tamice el almidón glicolato sódico, Avicel PH-200 y Aerosil 200 a través de un tamiz del n.º 40 usando un tamiz mecánico.
2. Combine la mezcla anterior con los gránulos de aspirina y transfiera la mezcla a la mezcladora de doble cono y lubrique la mezcla con estearil fumarato sódico pasado a través del tamiz n.º 40 durante 15 minutos.
- 10 3. Comprima la mezcla usando un punzón adecuado.

Recubrimiento de sello

- 15 1. Tome la dispersión de HPMC en una mezcla de IPA/MDC.
2. Homogeneice talco, carbonato de calcio en IPA/MDC (35:65) durante 5-10 minutos, transfíralo a la solución 1 (Solución A)
- 20 3. Disuelva PEG6000 en IPA caliente durante 5-10 minutos, transfíralo a la Solución A
4. Pase la dispersión a través de un tamiz del n.º 60, continúe la agitación.
5. Recubra sellando los comprimidos de núcleo

25 Recubrimiento entérico

1. Homogeneice talco en agua purificada durante 5-10 minutos en solución 1.
- 30 2. Después de enfriar la solución 1, transfírala a Eudragit L30D-55, agítela durante 5-10 minutos, añada citrato de trietilo (TEC) y agítela durante 5-10 minutos.
3. Pase la solución a través de una malla del n.º 60-80 y continúe agitando.
- 35 4. Cubra con recubrimiento entérico el sello del comprimido recubierto

La composición del Ejemplo 2C resultó ser inestable.

Ejemplo 3

- 40 Ejemplo de comprimidos individuales que se encontró que eran estables cuando se incorporaron en la composición farmacéutica multicomponente. Estos ejemplos ilustran ciertos aspectos de la invención en mayor detalle.

Ejemplo 3A: Comprimido de simvastatina

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
1.	Simvastatina	20,00
2.	Monohidrato de lactosa (Pharmatose 200 M)	94,00
3.	Dióxido de silicio (Aerosil)	1,00
4.	Hidroxi anisol butilado	0,07
5.	Alcohol isopropílico	cs
6.	Almidón pregelatinizado 1500	5,00
7.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	20,13
8.	Dióxido de silicio (Aerosil)	2,40
9.	Talco	1,20
10.	Estearato de magnesio	1,20
	Recubrimiento de película	
1.	Opadry Brown	4,00
2.	Agua purificada	cs

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Peso total	149,00

Se encontró que la composición farmacéutica que incorpora el comprimido anterior es estable en condiciones aceleradas, que es equivalente a una vida útil de más de 24 meses.

5 Ejemplo 3.B (i): Comprimido de atenolol

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Núcleo	
1.	Atenolol	50,00
2.	Celulosa microcristalina (Avicel pH 200)	35,50
3.	Estearil glicolato sódico	10,00
4.	Dióxido de silicio (Aerosil)	1,50
5.	Estearato de magnesio	5,00
6.	Alcohol isopropílico	cs
	Recubrimiento de película	
1.	Opadry yellow	3,00
2.	Agua purificada	cs
	Peso total	105,00

Ejemplo 3.B (ii): Comprimido de atenolol

N.º S.	INGREDIENTES	mg/comprimido
1.	Atenolol	50,00
2.	Laca Sunset Yellow	0,02
3.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	36,00
4.	Glicolato de Estearilo Sódico	10,00
5.	Dióxido de silicio coloidal	1,50
6.	Estearato de magnesio	5,00
	Total	102,52

10 Se encontró que la composición farmacéutica que incorpora el comprimido anterior es estable en condiciones aceleradas, que es equivalente a una vida útil de más de 24 meses.

Ejemplo 3C (i): Comprimido de aspirina

15

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
	Núcleo	
1.	Aspirina	100,0
2.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	4,35
3.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	8,5
4.	Lauril sulfato sódico	0,15
5.	Dióxido de silicio (Aerosil 200)	3,00
	Capa I	
1.	Etil celulosa 7 cps	0,45
2.	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 5CPS)	1,90
3.	Alcohol isopropílico	cs
4.	Dicloruro de metileno	cs
5.	Propilenglicol	0,15
	Capa II	
1.	Ftalato de hidroxipropil metilcelulosa Pink	11,89
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Dicloruro de metileno	cs
	Capa III	
1.	Insta Moist Shield	2,61
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Dicloruro de metileno	cs
	Peso total	133,00

Ejemplo 3C (ii): Comprimido de aspirina recubierta entérica

N.º S.	Ingredientes	mg/comprimido
I.	Comprimido con núcleo	
1.	Gránulos de aspirina	100,00
2.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	8,00
3.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	8,00
4.	Lauril sulfato sódico	0,15
5.	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0,15
	Total	116,30
II.	SELLO DE CAPA (~3,5 % de aumento de peso)	
1.	Hipromelosa - 5cps	2,80
2.	Ftalato de dibutilo	0,28
3.	Alcohol isopropílico	cs
4.	Diclorometano	cs
	Total (I + II)	119,38
III.	CAPA ENTÉRICA (~10 % de aumento de peso)	
1.	Copolímero de ácido metacrílico (Tipo A)	9,55
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Diclorometano	cs
	Total (I + II + III)	128,93
IV.	CAPA PROTECTORA (~2 % de aumento de peso)	
1.	Insta Moist Shield®	2,61
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Diclorometano	cs
	Total (I + II + III + IV)	131,54

Proceso de fabricación: Compresión del comprimido

- 5 1. Tamice la Aspirina a través de un tamiz del n.º 20 y Starch 1500, Avicel PH-200, SLS y Aerosil a través de un tamiz del n.º 40 usando un tamiz mecánico.
- 10 2. Combine la mezcla anterior en un mezclador de doble cono durante 15 minutos.
3. Comprima la mezcla con un punzón de 6 mm.

Recubrimiento de sello (Capa I)

- 15 1. Tome etil celulosa y HPMC, disperse en la mezcla de IPA/MDC bajo agitación continua. Añada propilenglicol a la dispersión.
- 20 2. Recubra los comprimidos con el material de recubrimiento del sello anterior para conseguir el aumento de peso requerido.

Recubrimiento entérico (Capa II)

1. Disperse HPMC P en una mezcla de IPA/MDC bajo agitación continua.
- 25 2. Recubra los comprimidos con el material de recubrimiento anterior para conseguir el aumento de peso requerido.

Recubrimiento protector (Capa III)

- 30 1. Disperse el Instamoist Shield en la mezcla de IPA/MDC bajo agitación continua.
2. Recubra los comprimidos con el material de recubrimiento anterior para conseguir el aumento de peso requerido.

- 35 Se encontró que la composición farmacéutica que incorpora el comprimido anterior es estable en condiciones aceleradas, que es equivalente a una vida útil de más de 24 meses.

Ejemplo 4

- 40 Los siguientes son ejemplos de gránulos y mezclas que se encontró que eran estables cuando se incorporaron en la composición farmacéutica multicomponente. Estos ejemplos ilustran ciertos aspectos de la invención en mayor

detalle.

Ejemplo 4A: Gránulos de simvastatina

N.º S.	Ingredientes	Mg
1.	Simvastatina	20,00
2.	Lactosa anhidra (Pharmatose DCL 21)	99,42
3.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	10,00
4.	Dióxido de silicio (Aerosil)	0,50
5.	Hidroxi anisol butilado	0,08
6.	Alcohol isopropílico	cs
Total		130,00

5

Ejemplo 4B: Gránulos de atenolol

N.º S.	Ingredientes	Mg
1.	Atenolol	50,00
2.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	77,00
3.	Polivinilpirrolidona (PVP K 29/32)	3,00
4.	Alcohol isopropílico	cs
Total		130,00

10

Ejemplo 4C: Gránulos de ramipril

N.º S.	Ingredientes	Mg
1.	Ramipril	5,00
2.	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 5 cps)	0,20
3.	Alcohol isopropílico	cs
4.	Diclorometano	cs
Total		5,20

Ejemplo 4D: Mezcla de hidroclorotiazida

N.º S.	Ingredientes	Mg
1.	Hidroclorotiazida	12,50
2.	Lactosa (Pharmatose DCL 21)	90,00
3.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	52,50
Total		155,00

15 Ejemplo 5 (comparativo)

Los siguientes son ejemplos de composiciones multicomponente que incorporan comprimidos, gránulos y/o mezclas que se encontró que eran inestables.

20 Ejemplo 5A

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
Parte A		
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 2B equivalente a atenolol	50,00
Parte B		
1.	Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalente a simvastatina	20,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La Parte B se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, y la mezcla de la Parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

25

Ejemplo 5B

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
Parte A		
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 2A equivalente a simvastatina	20,00
Parte B		
1.	Gránulos de atenolol del Ejemplo 4B equivalente a atenolol	50,00

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La Parte B se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, y la mezcla de la Parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

5 Ejemplo 5C

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 2A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte B	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 2B equivalente a atenolol	50,00
	Parte C	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

10

Ejemplo 5D

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 2B equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 2C equivalente a aspirina	100,00
	Parte C	
1.	Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalente a simvastatina	20,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A y B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

15

Ejemplo 5E

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 2A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte B	
1	Comprimido de aspirina del Ejemplo 2C equivalente a aspirina	100,00
	Parte C	
1.	Gránulos de atenolol del Ejemplo 4B equivalente a atenolol	50,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A y B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

20

Ejemplo 5F

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 2A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte B	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 2B equivalente a atenolol	50,00
	Parte C	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 2C equivalente a aspirina	100,00
	Parte D	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

25

La Parte D se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, C y la mezcla de la Parte D se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6

Los siguientes son ejemplos de composiciones multicomponente estables que incorporan comprimidos y/o gránulos de los Ejemplos 3 y 4. Los siguientes ejemplos ilustran ciertos aspectos de la invención en detalle.

Ejemplo 6A

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalente a simvastatina	20,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La Parte B se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, y la mezcla de la Parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6B

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte B	
1.	Gránulos de atenolol del Ejemplo 4B equivalente a atenolol	50,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La Parte B se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, y la mezcla de la Parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6C

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte C	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6D

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte C	
1.	Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalente a simvastatina	20,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A y B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6E

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte B	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte C	
1.	Gránulos de atenolol del Ejemplo 4B equivalente a atenolol	50,00
2.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
3.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

- 5 La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A y B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6F

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte C	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte D	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

- 10 La Parte D se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, C y la mezcla de la Parte D se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6G

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte B	
1.	Atenolol	50,00
2.	Ramipril	5,00
3.	Hidroclorotiazida	12,50
4.	Simvastatina	20,00
5.	Butil hidroxi anisol	0,04
6.	Lauril sulfato sódico	2,50
7.	Estearil fumarato sódico	2,00
8.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	320,00

- 15 La mezcla de la Parte B y el comprimido con recubrimiento entérico de la Parte A se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6H

20

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte B	
1.	Atenolol	50,00
2.	Ramipril	5,00
3.	Hidroclorotiazida	12,50
4.	Simvastatina	20,00
5.	Butil hidroxi anisol	0,04
6.	Ácido cítrico	2,50
7.	Ácido ascórbico	5,00

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
8.	Lauril sulfato sódico	2,50
9.	Estearil fumarato sódico	2,00
10.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	312,50

La mezcla de la Parte B y el comprimido con recubrimiento entérico de la Parte A se rellenaron en una cápsula de gelatina dura.

5 Ejemplo 6I

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte C	
1.	Ramipril	5,00
2.	Hidroclorotiazida	12,50
3.	Simvastatina	20,00
4.	Butil hidroxí anisol	0,04
5.	Lauril sulfato sódico	2,50
6.	Estearil fumarato sódico	2,00
7.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	270,00

Los comprimidos de la Parte A, Parte B y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

10 Ejemplo 6J

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (ii) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte C	
1.	Ramipril	5,00
2.	Hidroclorotiazida	12,50
3.	Simvastatina	20,00
4.	Butil hidroxí anisol	0,04
5.	Ácido cítrico	2,50
6.	Ácido ascórbico	5,00
7.	Lauril sulfato sódico	2,50
8.	Estearil fumarato sódico	2,00
9.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	262,50

Los comprimidos de la Parte A, Parte B y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

15 Ejemplo 6K

Comprimido de atenolol recubierto con ramipril y gránulos de simvastatina y mezcla de hidroclorotiazida

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B (recubrimiento de ramipril)	
1.	Ramipril	5,00
2.	HPMC 5 cps	5,00
3.	Bicarbonato sódico	5,00
4.	Agua purificada	cs
	Recubrimiento de sellado	
1.	HPMC 5 cps	1,15
2.	Bicarbonato sódico	0,30

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Peso total de comprimido recubierto	122,00
	Parte C	
1.	Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalente a simvastatina	20,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

Ejemplo 6L:

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (ii) equivalente a aspirina	100,00
	Parte B	
1.	Simvastatina	20,00
2.	Atenolol	50,00
3.	Ramipril	5,00
4.	Hidroclorotiazida	12,50
5.	Butil hidroxí anisol	0,04
6.	Lauril sulfato sódico	2,50
7.	Estearil fumarato sódico	2,00
8.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	320,00

- 5 La mezcla de la Parte B y el comprimido con recubrimiento entérico de la Parte A se rellenaron en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 6M:

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (ii) equivalente a aspirina	100,00
	Parte B	
1.	Simvastatina	20,00
2.	Atenolol	50,00
3.	Ramipril	5,00
4.	Hidroclorotiazida	12,50
5.	Butil hidroxí anisol	0,04
6.	Ácido cítrico	2,50
7.	Ácido ascórbico	5,00
8.	Lauril sulfato sódico	2,50
9.	Estearil fumarato sódico	2,00
10.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	312,50

- 10 La mezcla de la Parte B y el comprimido con recubrimiento entérico de la Parte A se rellenaron en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 6N:

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (ii) equivalente a aspirina	100,00
	Parte B	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (ii) equivalente a atenolol	50,00
	Parte C	
1.	Simvastatina	20,00
2.	Ramipril	5,00
3.	Hidroclorotiazida	12,50
4.	Butil hidroxí anisol	0,04
5.	Lauril sulfato sódico	2,50
6.	Estearil fumarato sódico	2,00
7.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	270,00

Los comprimidos de la Parte A, Parte B y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6O:

N.° S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido con recubrimiento entérico de aspirina del Ejemplo 3C (ii) equivalente a aspirina	100,00
	Parte B	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (ii) equivalente a atenolol	50,00
	Parte C	
1.	Simvastatina	20,00
2.	Ramipril	5,00
3.	Hidroclorotiazida	12,50
4.	Butil hidroxí anisol	0,04
5.	Ácido cítrico	2,50
6.	Ácido ascórbico	5,00
7.	Lauril sulfato sódico	2,50
8.	Estearil fumarato sódico	2,00
9.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	262,50

5

Los comprimidos de la Parte A, Parte B y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6P

N.° S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	El comprimido de atenolol se prepara según el Ejemplo 3B (i) en el que atenolol	100,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte C	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	50,00
	Parte D	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	10,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

10

La Parte D se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, C y la mezcla de la Parte D se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6Q

15

N.° S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	100,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	40,00
	Parte C	
1.	Comprimido de aspirina del Ejemplo 3C (i) equivalente a aspirina	100,00
	Parte D	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	10,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	25,00

La Parte D se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, C y la mezcla de la Parte D se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

20

Ejemplo 6R

N.° S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	100,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte C	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

5 Ejemplo 6S

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	40,00
	Parte C	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	5,00
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

10

Ejemplo 6T

N.º S.	Ingredientes	mg/cápsula
	Parte A	
1.	Comprimido de atenolol del Ejemplo 3B (i) equivalente a atenolol	50,00
	Parte B	
1.	Comprimido de simvastatina del Ejemplo 3A equivalente a simvastatina	20,00
	Parte C	
1.	Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalente a ramipril	2,50
2.	Mezcla de hidroclorotiazida del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ	12,50

La parte C se lubricó con estearil fumarato sódico (2,00 mg/cápsula) y Aerosil (2,00 mg/cápsula) durante 5 minutos y los comprimidos de la Parte A, Parte B, y la mezcla de la Parte C se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

15

Ejemplo 6U:

N.º S.	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
Comprimido de simvastatina		
1.	Simvastatina	20,0
2.	Dióxido de silicio coloidal	1,00
3.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	10,0
4.	Hidroxi anisol butilado	0,06
5.	Lactosa anhidra (DCL21)	93,40
6.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200®)	20,14
7.	Alcohol isopropílico	cs
8.	Talco	1,20
9.	Estearato de magnesio	1,20
10.	Opadry Brown	3,00
11.	Agua	cs
	Peso del comprimido	150,00
Gránulos de atenolol + ramipril + HCTZ		
1.	Atenolol	50,00
2.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	77,00
3.	Poli vinil pirrolidona (k 30)	3,00
4.	Alcohol isopropílico (IPA)	cs
5.	Ramipril	5,00
6.	Hidroxipropil metil celulosa 5cps (HPMC)	0,20
7.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	49,80
8.	Hidroclorotiazida (HCTZ)	12,50
9.	Lactosa anhidra (DCL 21)	113,50
10.	Polypylasdone XL 10	4,00
11.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	50,00
	Peso de los gránulos	365,00

Comprimido de aspirina		
	Núcleo	
1.	Aspirina	100,00
2.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500®)	4,35
3.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200®)	8,18
4.	Lauril sulfato sódico	0,15
5.	Dióxido de silicio coloidal	3,00
6.	Ácido esteárico	2,32
	Capa I	
1.	Etil celulosa 7 cps	2,00
2.	Hidroxipropil metil celulosa (5CPS) (HPMC)	0,50
3.	Alcohol isopropílico (IPA)	cs
4.	Dicloruro de metileno (MDC)	cs
	Capa II	
1.	Ftalato de hidroxipropil metil celulosa	11,89
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Dicloruro de metileno	cs
	Capa III	
1.	Insta Moist Shield® (basado en HPMC)	2,61
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Dicloruro de metileno	cs
	Peso del comprimido	136,00
Lubricación final		
1.	Estearil fumarato sódico	4,00
2.	Dióxido de silicio coloidal	3,00

Los comprimidos de simvastatina y aspirina junto con la combinación de atenolol, ramipril y HCTZ se introdujeron en cápsulas de gelatina dura.

5 Ejemplo 7: Composición farmacéutica multicomponente que tiene estabilidad mejorada:

El presente ejemplo ilustra ciertos aspectos de la invención en mayor detalle.

N.º S.	Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)
Comprimido de aspirina		
	Núcleo	
1.	Aspirina	100,00
2.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500®)	4,35
3.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 200®)	3,20
4.	Lauril sulfato sódico	0,15
5.	Dióxido de silicio coloidal	3,0
6.	Ácido esteárico	2,30
	Peso del comprimido con núcleo (mg)	113,00
	Capa I	
1.	Etil celulosa 7 cps	0,45
2.	Hidroxipropil metil celulosa (5CPS) (HPMC)	1,90
3.	Alcohol isopropílico (IPA)	cs
4.	Dicloruro de metileno (MDC)	cs
5.	Propilenglicol	0,15
	Peso del comprimido	115,50
	Capa II	
1.	Ftalato de hidroxipropil metil celulosa	11,90
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Dicloruro de metileno	cs
	Peso del comprimido (mg)	127,40
	Capa III	
1.	Insta Moist Shield® (basado en HPMC)	2,60
2.	Alcohol isopropílico	cs
3.	Dicloruro de metileno	cs
	Peso del comprimido	130,00
Gránulos de simvastatina		
1.	Simvastatina	21,0
2.	Dióxido de silicio coloidal	0,50

3.	Lactosa anhidra (DCL21)	98,42
4.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	10,0
5.	Hidroxi anisol butilado	0,08
6.	Alcohol isopropílico	cs
	Peso de los gránulos	130,00
Gránulos de atenolol		
1.	Atenolol	52,50
2.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	74,50
3.	Poli vinil pirrolidona (k 30)	3,00
4.	Alcohol isopropílico (IPA)	cs
	Peso de los gránulos	130,00
Gránulos de ramipril		
1.	Ramipril	5,25
2.	Hidroxipropil metil celulosa 5cps (HPMC)	0,20
3.	Alcohol isopropílico	cs
4.	Dicloruro de metileno (MDC)	cs
5.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	49,55
	Peso de los gránulos	55,00
Mezcla de HCTZ		
1.	Hidroclorotiazida (HCTZ)	13,75
2.	Lactosa anhidra (DCL 21)	59,25
3.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	50,00
	Peso de los gránulos	123,00
Lubricación final		
1.	Estearil fumarato sódico	4,00
2.	Dióxido de silicio coloidal	3,00

Proceso de fabricación

Comprimido de aspirina:

5

Compresión del comprimido

1. La aspirina se filtró a través de un tamiz del n.º 20 y Starch 1500, Avicel PH-200, SLS y Aerosil a través de un tamiz del n.º 40 usando un tamiz mecánico.
2. La mezcla anterior se mezcló en un mezclador de doble cono durante 15 minutos y se lubricó con estearil fumarato sódico y se pasó a través de un tamiz del n.º 40 durante 5 minutos.
3. La mezcla se comprimió usando un punzón de 6 mm.

10

Capa I

15

1. Se dispersó etil celulosa y HPMC en una mezcla de IPA/MDC bajo agitación continua.
2. Los comprimidos se recubrieron con el material de recubrimiento de sellado anterior para conseguir la ganancia de peso requerida.

20 Capa II

1. Se dispersó HPMC en una mezcla de IPA/MDC bajo agitación continua.
2. Los comprimidos se recubrieron con el material de recubrimiento anterior para conseguir la ganancia de peso requerida.

25

Capa III

1. El Insta Moist Shield se dispersó en una mezcla de IPA/MDC bajo agitación continua.
2. Los comprimidos se recubrieron con el material de recubrimiento anterior para conseguir la ganancia de peso requerida.

30

Gránulos de simvastatina:

1. Todos los ingredientes se tamizaron a través de un tamiz del n.º 20, se mezclaron durante 10 minutos en RMG y se granularon con una solución de IPA-BHA.
2. La masa húmeda se secó y se molió a través de Multimill de 0,5 mm.

35

Gránulos de ramipril:

1. El ramipril se tamizó a través de un tamiz del n.º 20 y se granuló utilizando HPMC dispersa en IPA-MDC.
2. La masa húmeda se secó por debajo de 40 °C y se tamiza a través de un tamiz del n.º 40.
3. El Starch 1500 se mezcló con la masa anterior.

Gránulos de atenolol:

1. Todos los excipientes se pasaron a través de un tamiz del n.º 30, la mezcla se secó durante 10 minutos en RMG y se granuló con PVP K 30 en IPA.
2. La masa húmeda se secó y se molió a través de Multimill de 0,5 mm.

Mezcla de HCTZ:

1. Todos los ingredientes se tamizaron a través de un tamiz del n.º 20, y se mezclaron durante 10 minutos

Mezcla final:

1. La mezcla de atenolol y la mezcla de ramipril se combinaron durante 15 minutos a 20 rpm.
2. A la masa anterior, se le añadieron la mezcla de simvastatina, HCTZ previamente tamizado, lactosa anhidra y Starch 1500 y se mezclaron durante 30 minutos a 20 rpm.

Lubricación: La masa anterior se lubricó con dióxido de silicio coloidal y esteril fumarato sódico durante 5 minutos.

El comprimido de aspirina y la combinación de simvastatina, atenolol, ramipril e hidroclorotiazida se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Se encontró que el comprimido que incorpora la composición farmacéutica anterior es estable en condiciones aceleradas, que es equivalente a una vida útil de más de 24 meses.

Ejemplo 8

Se encuentra que el siguiente ejemplo de composición farmacéutica multiconstituyente proporciona agentes activos que son estables en la naturaleza.

N.º S.	INGREDIENTES	mg/cápsula
	<u>Parte A: Mezcla seca</u>	
1	Simvastatina	20,51
2	Ramipril	5,11
3	Atenolol	50,75
4	Hidroclorotiazida	12,81
5	Almidón pregelatinizado	202,82
6	Lactosa (Grado de compresión directa)	100,00
7	Estearil fumarato sódico	4,00
8	Lauril sulfato sódico	4,00
	<u>Parte B: Comprimidos con recubrimiento entérico de aspirina</u>	
	I) Comprimido con núcleo de aspirina	
1	Gránulos de aspirina	100,25
2	Almidón glicolato sódico	13,00
3	Celulosa microcristalina (Avicel pH 200)	20,00
4	Dióxido de silicio coloidal	2,00
5	Estearil fumarato sódico	2,00
	II) Recubrimiento del sello del comprimido con núcleo de aspirina	
1	Hipromelosa -5 cps	3,15
2	Polietilenglicol 6000	0,15
3	Alcohol isopropílico	cs
4	Carbonato de calcio	0,06
5	Talco	0,31
6	* Alcohol isopropílico 35 %	cs
7	* Cloruro de metileno 65 %	cs
	III) Recubrimiento entérico del comprimido recubierto con sello de aspirina	
1	Eudragit L30 D-55	10,03
2	Citrato de trietilo	0,35
3	Talco	0,90

N.º S.	INGREDIENTES	mg/cápsula
4	*Agua	cs
* no permanece en la formulación final		

Proceso de fabricación:

Parte A: Mezcla seca:

- 5 1. La simvastatina, ramipril, atenolol, hidroclorotiazida, almidón pregelatinizado, lactosa, estearil fumarato sódico y lauril sulfato sódico se tamizaron y mezclaron completamente.

Parte B: Comprimidos con recubrimiento entérico de aspirina

- 10 1. Se usaron gránulos de aspirina, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato sódico para fabricar comprimidos de Aspirina. Los comprimidos se fabricaron por compresión directa.
- 15 2. Los comprimidos con núcleo de aspirina se recubrieron con sello.
3. Los comprimidos de aspirina recubiertos con sello tenían recubrimiento entérico.

20 La mezcla de la Parte A y el comprimido con recubrimiento entérico de aspirina de la parte B se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 9

25 Los siguientes ejemplos de composición múlticomponente se encuentran en forma de dosificación en comprimido.

Ejemplo 9A

N.º S.	Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Capa I		
Parte I: Gránulos de simvastatina		
1.	Simvastatina	20,00
2.	Dióxido de silicio coloidal	0,50
3.	Lactosa anhidra (DCL21)	98,42
4.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	8,70
5.	Hidroxi anisol butilado	0,08
6.	Alcohol isopropílico	cs
7.	Estearato de magnesio	1,30
Capa II		
Parte II: Mezcla de HCTZ		
1.	Hidroclorotiazida (HCTZ)	12,50
2.	Lactosa anhidra (DCL 21)	59,25
3.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	48,50
4.	Estearato de magnesio	1,50
Capa III:		
Parte III: Gránulos de atenolol		
1.	Atenolol	50,00
2.	Celulosa microcristalina (Avicel pH 200)	35,50
3.	Estearil glicolato sódico	10,00
4.	Dióxido de silicio (Aerosil)	1,50
5.	Estearato de magnesio	5,00
6.	Alcohol isopropílico	cs
Parte IV: Gránulos de ramipril		
1.	Ramipril	5,00
2.	Hidroxipropil metil celulosa 5cps (HPMC)	0,20
3.	Alcohol isopropílico	cs
4.	Dicloruro de metileno (MDC)	cs
5.	Almidón pregelatinizado (Starch 1500)	49,55
	Recubrimiento	
6.	Material de recubrimiento	10,00

Proceso de fabricación:

Capa I (Parte I): Gránulos de simvastatina:

- 5 1. Todos los ingredientes (N.º S.: 1-4) se tamizaron a través de un tamiz del n.º 20, se mezclaron durante 10 minutos en RMG y se granularon con una solución de IPA-BHA.
2. La masa húmeda se secó y se molió a través de Multimill de 0,5 mm.

- 10 3. Los gránulos secos se lubricaron con estearato de magnesio.

Capa II (Parte II): Mezcla de HCTZ:

- 15 1. Todos los ingredientes se tamizaron a través de un tamiz del n.º 20, y se mezclaron durante 10 minutos

Capa III (Parte III): Gránulos de atenolol

- 20 1. Todos los excipientes (N.º S.: 1-4) se pasaron a través de un tamiz del n.º 30, la mezcla se secó durante 10 minutos en RMG y se granuló con PVP K 30 en IPA.

2. La masa húmeda se secó y se molió a través de Multimill de 0,5 mm.

3. Los gránulos secos se lubricaron con estearato de magnesio.

25 Capa III (Parte IV): Gránulos de ramipril:

1. El ramipril se tamizó a través de un tamiz del n.º 20 y se granuló utilizando HPMC dispersa en IPA-MDC.

- 30 2. La masa húmeda se secó por debajo de 40 °C y se tamizó a través de un tamiz del n.º 40.

3. El Starch 1500 se mezcló con la masa anterior.

Para preparar los comprimidos estratificados, las mezclas de la capa I, capa II y capa III se comprimieron secuencialmente en comprimidos de tres capas, que finalmente se recubrieron con una película.

35

Ejemplo 9B

N.º S.	Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Capa I		
Parte I: Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalentes a simvastatina		20,00
Capa II		
Parte II: Mezcla de HCTZ del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ		12,50
Parte III: Gránulos de atenolol del Ejemplo 4B equivalentes a atenolol		50,00
Parte IV: Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalentes a ramipril		5,00
Talco		3,00
Estearato de magnesio		6,00

- 40 Los gránulos según el Ejemplo 9B se preparan mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4A-D. Para preparar los comprimidos estratificados, mezclas de la capa I y la capa II se lubricaron por separado con talco y estearato de magnesio seguido de compresión secuencial en comprimidos de dos capas, que finalmente se recubrieron con película.

Ejemplo 9C

45

N.º S.	Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)
Una sola capa		
Parte I: Gránulos de simvastatina del Ejemplo 4A equivalentes a simvastatina		20,00
Parte II: Mezcla de HCTZ del Ejemplo 4D equivalente a HCTZ		12,50
Parte III: Gránulos de atenolol del Ejemplo 4B equivalentes a atenolol		50,00
Parte IV: Gránulos de ramipril del Ejemplo 4C equivalentes a ramipril		5,00
Talco		2,50
Estearato de magnesio		5,00

Los gránulos de acuerdo con el Ejemplo 9C se preparan mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4A-D. Para preparar los comprimidos, las mezclas de las Partes I a IV se mezclaron y se lubricaron con talco y estearato de

magnesio seguido de compresión en comprimidos, que finalmente se recubrieron con película.

I. Las formulaciones con perfil de eventos adversos no son peores que un ingrediente individual incluido en la composición.

La formulación del Ejemplo 7 se ha evaluado por seguridad en un ensayo clínico. Se comparó con varios componentes en un estudio controlado doble ciego para demostrar lo anterior.

a. El cambio de SGPT en dos veces, S. potasio por encima de 5,5 y el aumento en la creatinina sérica en un 50 % fue marginalmente mayor en un grupo que tomó 100 mg de aspirina (n = 172) en comparación con el grupo que toma la píldora multicomponente (PMC) (n = 334) diariamente durante tres meses como para el ejemplo.

b. Todos los eventos adversos documentados para una duración de la prueba de tres meses fueron de 163 en un grupo de 205 que tomaron aspirina, de 161 en un grupo de 205 que tomaron tiazida, de 166 en un grupo de 205 que tomaron simvastatina sola en comparación con los 313 en un grupo de 412 que tomaron la píldora multicomponente.

c. No hubo preponderancia de eventos adversos atribuibles a cualquiera de los componentes en el grupo de píldoras multicomponente en comparación con otros grupos que contienen uno o dos de los ingredientes.

d. Eventos adversos graves que llevan a la interrupción

a. Se encontró que el mareo y la hipotensión eran más altos (3,3 % frente a 2,6 %) en el grupo de tiazida (n = 199) en comparación con la PMC (n = 392)

b. Se encontró tos en el 1,4 % en un grupo que recibió ramipril en comparación con el 0,2 % en un grupo que recibió la PMC.

c. Se encontró faringitis/dispepsia en el 1,4 % de los que toman aspirina (n = 197) en comparación con el 0,5 % de los que toman la PMC (n = 392)

II. En un estudio cruzado aleatorizado, se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de dos periodos después de la administración de una única PMC como prueba y una píldora de un único ingrediente que contiene una preparación comercial como producto de referencia.

a) Formulaciones con más de un fármaco antihipertensor que, cuando se consume, proporciona niveles séricos de fármacos antihipertensores que no son diferentes a los que se logran con el consumo de un solo ingrediente.

Las siguientes tablas resumen el parámetro farmacocinético. También se proporcionan en la Figuras 1 a 5.

Tabla 1: Resumen estadístico de parámetros farmacocinéticos de ramipril transformados en Ln, n = 36

Parámetro	Geo LSM de prueba	Geo LSM de Ref.	Relación (T/R) *	IC del 90 % (%)	Intra CV (%)	Potencia
Ln C _{max} (ng/ml)	17,049	14,386	118,51	99,65-140,96	44,88	0,6849
Ln ABC _{0-t} (h x ng/ml)	13,656	12,417	109,98	99,31-121,79	25,61	0,9737
Ln ABC _{0-∞} (h x ng/ml)	14,425	13,223	109,09	98,91-120,30	24,54	0,9812

Tabla 2: Resumen estadístico de parámetros farmacocinéticos de ramiprilat transformados en Ln, n = 36

Parámetro	Geo LSM de prueba	Geo LSM de Ref.	Relación (T/R) *	IC del 90 % (%)	Intra CV (%)	Potencia
Ln C _{max} (ng/ml)	14,102	12,001	117,50	103,87-132,93	31,19	0,9101
Ln ABC _{0-t} (h x ng/ml)	260,040	246,919	105,31	99,94-110,97	12,99	1,0000
Ln ABC _{0-∞} (h x ng/ml)	355,324	335,438	105,93	97,97-114,54	19,48	0,9982

Tabla 3: Resumen estadístico de parámetros farmacocinéticos de atenolol transformados en Ln (n = 35)

Parámetro	Geo LSM de prueba	Geo LSM de Ref.	Relación (T/R) *	IC del 90 % (%)	Intra CV (%)	Potencia
Ln C _{max} (ng/ml)	357,508	374,496	95,46	85,00-107,21	27,36	0,9362
Ln ABC _{0-t} (h x ng/ml)	2894,499	2982,038	97,0687	81-107,30	23,52	0,9770
Ln ABC _{0-∞} (h x ng/ml)	3034,591	3132,195	96,88	88,21-106,42	21,99	0,9869

Tabla 4: Resumen estadístico de parámetros farmacocinéticos de hidroclorotiazida transformados en Ln (n = 36)

Parámetro	Geo LSM de prueba	Geo LSM de Ref.	Relación (T/R) *	IC del 90 % (%)	Intra CV (%)	Potencia
Ln C _{max} (ng/ml)	93,437	92,388	101,14	90,92-112,50	25,91	0,9637
Ln ABC _{0-t} (h x ng/ml)	579,174	621,884	93,13	86,90-99,81	16,70	0,9997
Ln ABC _{0-∞} (h x ng/ml)	619,693	668,583	92,69	86,81-98,97	15,79	0,9999

- 5 b) Formulaciones con agente antiplaquetario junto con otros ingredientes de tal manera que su consumo no produzca niveles en sangre idénticos a los obtenidos con el consumo de agente antiplaquetario solo.

Tabla 5: Resumen estadístico de parámetros farmacocinéticos transformados en Ln de ácido salicílico (n = 36)

Parámetro	Geo LSM de prueba	Geo LSM de Ref.	Relación (T/R) *	IC del 90 % (%)	Intra CV (%)	Potencia
Ln C _{max} (ng/ml)	4826,592	4851,948	99,48	89,83-110,16	24,19	0,9736
Ln ABC _{0-t} (h x ng/ml)	25373,013	21586,127	117,54	105,77-130,62	25,04	0,9660
Ln ABC _{0-∞} (h x ng/ml)	26327,867	22346,380	117,82	106,06-130,87	24,94	0,9669

- 10 c) El consumo de PMC no da como resultado niveles sanguíneos de metabolito activo del agente reductor de lípidos (ácido simvastático) más bajo que el alcanzado con el consumo de un agente hipolipemiente solo (simvastatina).
 III. La formulación del ejemplo se ha evaluado en un ensayo clínico para determinar su eficacia junto con otra formulación que contiene uno o más principios activos.

1. Una composición farmacéutica que comprende múltiples fármacos antihipertensores de tal manera que el efecto sobre la presión sistólica y diastólica en reposo es mayor que cada ingrediente.

15 a) Se midió la reducción de la presión arterial sistólica en reposo y diastólica en reposo en una cohorte de población que recibió una píldora multicomponente o una píldora que contenía un fármaco antihipertensor.

El cambio promedio en la presión arterial diastólica en reposo fue de 5,0 mm de Hg y de Hg con la píldora multicomponente en comparación con 1,2 mm de Hg cuando se consumió hidroclorotiazida (n = 199). El cambio promedio en la presión arterial sistólica en reposo fue de 6,9 mm de Hg con la píldora multicomponente (n = 392) en comparación con 2,2 mm de Hg cuando se usó hidroclorotiazida. Por lo tanto, el efecto con la píldora multicomponente fue mejor que la hidroclorotiazida.

25 b) Se midió la reducción de la presión arterial sistólica en reposo y diastólica en reposo en una cohorte de población que recibió una píldora multicomponente (n = 392) o una píldora que contenía dos fármacos antihipertensores (n = 207, 205, 209).

El cambio promedio en la presión sanguínea en reposo fue de 5,0 mm de Hg con la píldora multicomponente en comparación con 3,6 mm cuando se consumieron dos fármacos antihipertensores. El cambio promedio en la presión arterial sistólica en reposo fue de 6,9 mm de Hg con la píldora multicomponente en comparación con 4,7 mm de Hg. Por lo tanto, el efecto con la píldora multicomponente fue mejor que dos fármacos.

Sorprendentemente, el efecto sobre la presión arterial se encuentra por debajo de lo predicho (5,0 frente a 11,0 para la presión arterial diastólica)

2. Una composición farmacéutica que comprende múltiples fármacos antihipertensores (tres o más) de tal manera que el efecto sobre la presión sistólica y diastólica en reposo es idéntico a tres fármacos antihipertensores.

Se midió la reducción de la presión arterial sistólica en reposo y diastólica en reposo en una cohorte de población que recibió una píldora multicomponente (n = 392) o una píldora que contenía tres fármacos antihipertensores (n = 196).

El cambio promedio en la presión arterial diastólica en reposo fue de 5,0 mm de Hg cuando se consumió la píldora multicomponente o la píldora que contenía tres fármacos antihipertensores. El cambio promedio en la presión arterial sistólica en reposo fue de 6,9 mm de Hg cuando se consumió la píldora multicomponente o la píldora que contenía tres fármacos antihipertensores.

3. Una composición farmacéutica que contiene β-bloqueante como uno de los ingredientes activos donde la reducción de la frecuencia cardíaca no es inferior a la observada con otras composiciones que contienen β-bloqueantes.

a) En un estudio controlado aleatorizado, el efecto de la formulación que contiene atenolol sobre la frecuencia cardíaca en reposo se evaluó en diversas formulaciones que contenían atenolol con otros fármacos. Se evaluó la hidroclorotiazida con atenolol y la píldora multicomponente que contiene simvastatina, atenolol, hidroclorotiazida, ramipril y aspirina. Todos recibieron una píldora al día. La diferencia media en la caída en la frecuencia cardíaca fue idéntica en ambos grupos. (7,86 y 7,41) El número de sujetos con la píldora multicomponente fue de 411 y en

el otro grupo fue de 207.

b) En un estudio controlado aleatorizado, a los voluntarios sanos normales (16 en cada grupo) se les administró atenolol o píldora multicomponente. La frecuencia cardíaca se midió durante 24 horas. La disminución en la frecuencia cardíaca fue idéntica en ambos grupos. La disminución máxima en la frecuencia cardíaca se observó a las 4,5 h. Fue de 5,38 para el grupo atenolol y de 5,43 para la píldora multicomponente.

4. Una composición farmacéutica que contiene fármacos modificadores de los lípidos de tal manera que el efecto sobre los lípidos no es inferior al observado cuando el fármaco modificador de lípidos se toma solo.

El efecto del fármaco modificador de lípidos en una composición multicomponente no es inferior al efecto observado después de la administración de fármaco hipolipemiante solo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego controlado, 198 sujetos recibieron 20 mg de simvastatina al día durante 3 meses, mientras que 406 sujetos recibieron 20 mg de simvastatina como uno de los ingredientes de la composición farmacéutica multicomponente. La composición farmacéutica multicomponente incluye

Ramipril	5 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Atenolol	50 mg
Aspirina	100 mg al lado de Simvastatina 20 mg

El cambio en el perfil de lípidos en comparación con el valor inicial se proporciona en una tabla a continuación.

	Colesterol total	LDL	Apo B
Simvastatina	17,95 %	26,83 %	20,37 %
Composición farmacéutica multicomponente	17,07 %	24,6 %	17,98 %

5. El efecto también se ha encontrado en hipertensos y no hipertensos. En comparación con los hipertensos, el efecto es significativamente mejor en pacientes no hipertensos con píldoras multicomponente en comparación con un solo ingrediente.

	Fármaco	Hipertensos	No hipertensos
PA sistólica	Tiazida	3,0	1,8
	PMC	8,4	6,1
PA diastólica	Tiazida	2,5	0,5
	PMC	5,9	4,5

6. El efecto también se ha encontrado en diabéticos y no diabéticos. En comparación con los diabéticos, el efecto es significativamente mejor en los no diabéticos en comparación con un solo ingrediente.

	Fármaco	Diabéticos	No diabéticos
PA sistólica	Tiazida	3,4	1,6
	PMC	8,4	6,2
PA diastólica	Tiazida	1,5	1,1
	PMC	5,2	5,0

7. Se encontró que los niveles de tromboxano en orina eran idénticos en un grupo que tomaba aspirina y PMC, lo que sugiere que no hay pérdida de actividad antiplaquetaria.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral sólida estable que comprende un agente bloqueante del receptor β -adrenérgico, un inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa, un inhibidor de la ECA, un diurético y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que el agente bloqueante del receptor β -adrenérgico es atenolol, el inhibidor de la HMG Co-enzima A reductasa es simvastatina, el inhibidor de la ECA es ramipril y el diurético es hidroclorotiazida, en la que
- 5 (a) al menos uno de estos ingredientes activos está separado de los demás ingredientes;
- 10 (b) la simvastatina se ha granulado usando una solución aglutinante alcohólica;
- (c) el atenolol se ha granulado usando una solución aglutinante alcohólica; y
- (d) el excipiente no incluye ningún ácido orgánico;
- de modo que cada uno de los agentes terapéuticos en dicha composición farmacéutica conserva su perfil farmacocinético y farmacodinámico individual.
- 15 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un inhibidor de la agregación plaquetaria, en el que dicho inhibidor es aspirina.
- 20 3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la relación de los agentes terapéuticos a los agentes no terapéuticos es de al menos 1:1.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la relación de los agentes terapéuticos a los agentes no terapéuticos es de al menos 1: $\geq 2,5$.
- 25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la cantidad de simvastatina es de 5 mg a 80 mg, la cantidad de atenolol es de 6 mg a 100 mg, la cantidad de ramipril es de 1,25 mg a 20 mg, y la cantidad de hidroclorotiazida es de 6 mg a 50 mg.
- 30 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que el inhibidor de la agregación plaquetaria es aspirina y está separado de los otros ingredientes, preferiblemente por recubrimiento.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición es una cápsula.
- 35 8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición está en forma de un comprimido en capas para separar el agente o agentes activos entre sí.
9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición carece de interacción fármaco-fármaco.
- 40 10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que al menos 2 o 3 de dichos ingredientes activos están separados de los otros ingredientes activos.
- 45 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención de la aterosclerosis o la prevención de la progresión de la aterosclerosis.

Nombre del solicitante: CADILA Pharmaceuticals Limited
 Número(s) de solicitud: 1) 287/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 10 de febrero de 2009)
 2) 1699/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 23 de julio de 2009)

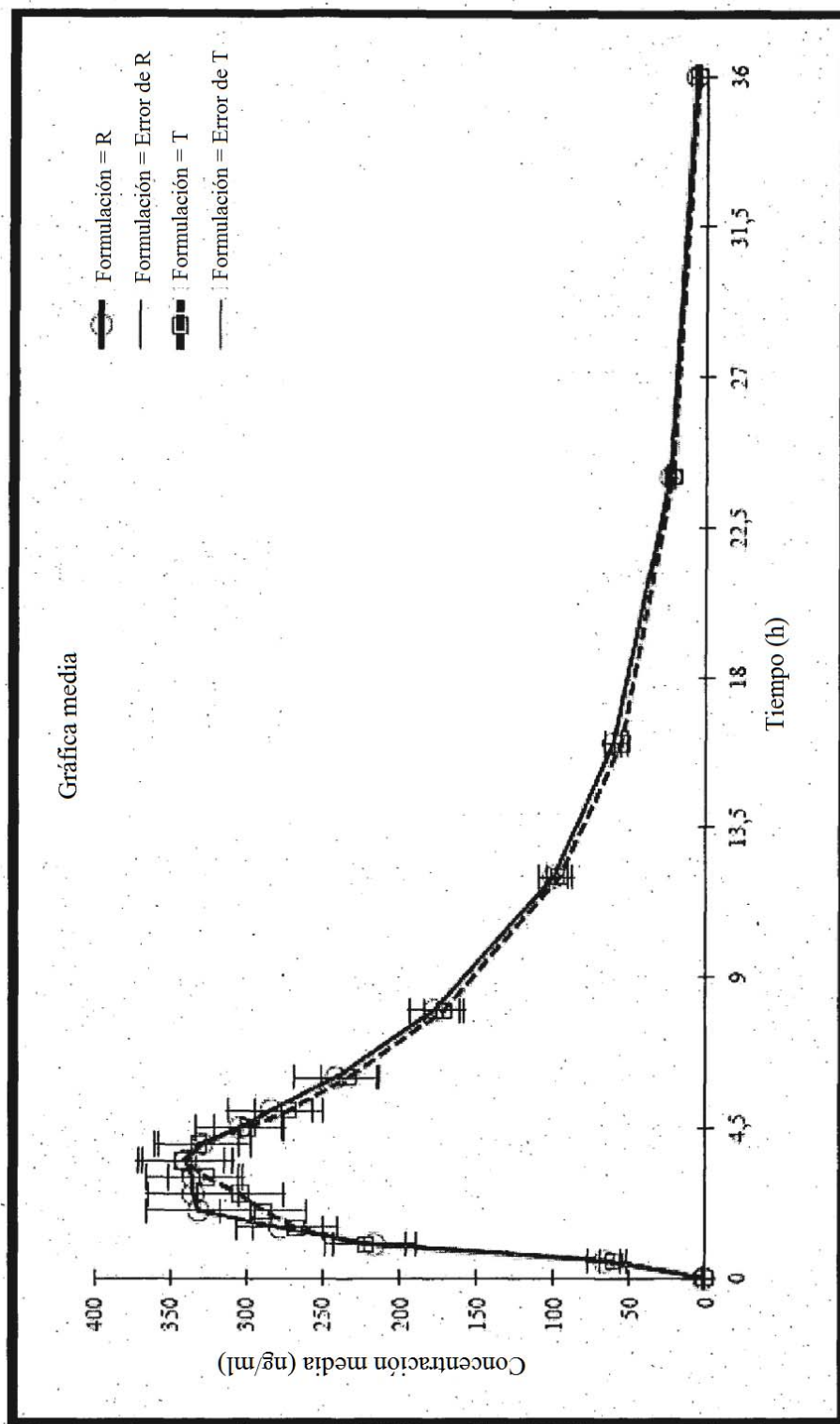


Figura 1: Gráfica media de atenolol (N = 30)

Nombre del solicitante: CADILA Pharmaceuticals Limited
 Número(s) de solicitud: 1) 287/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 10 de febrero de 2009)
 2) 1699/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 23 de julio de 2009)

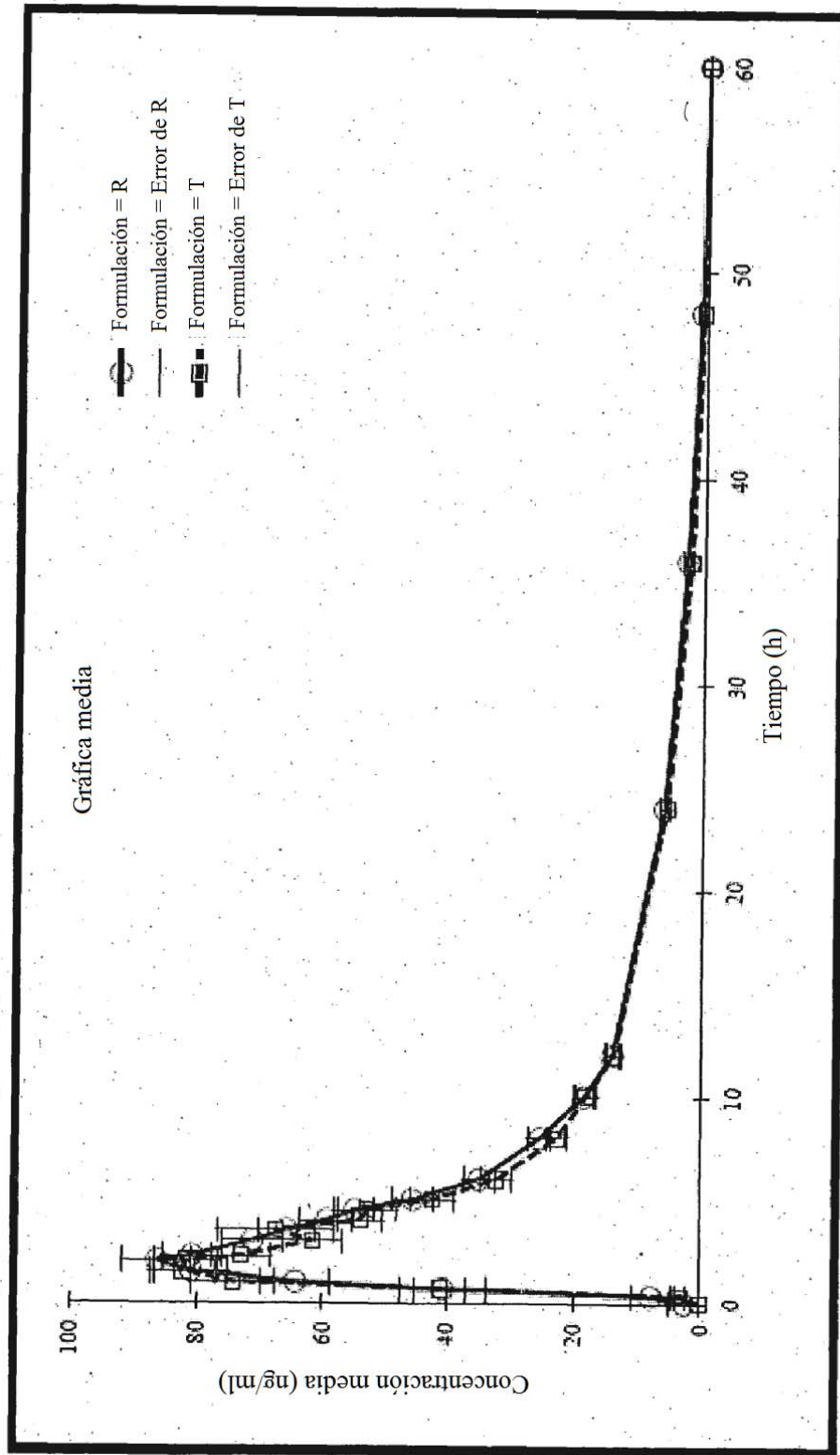


Figura 2: Gráfica media de hidroclorotiazida (N = 32)

Nombre del solicitante: CADILA Pharmaceuticals Limited
 Número(s) de solicitud: 1) 287/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 10 de febrero de 2009)
 2) 1699/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 23 de julio de 2009)

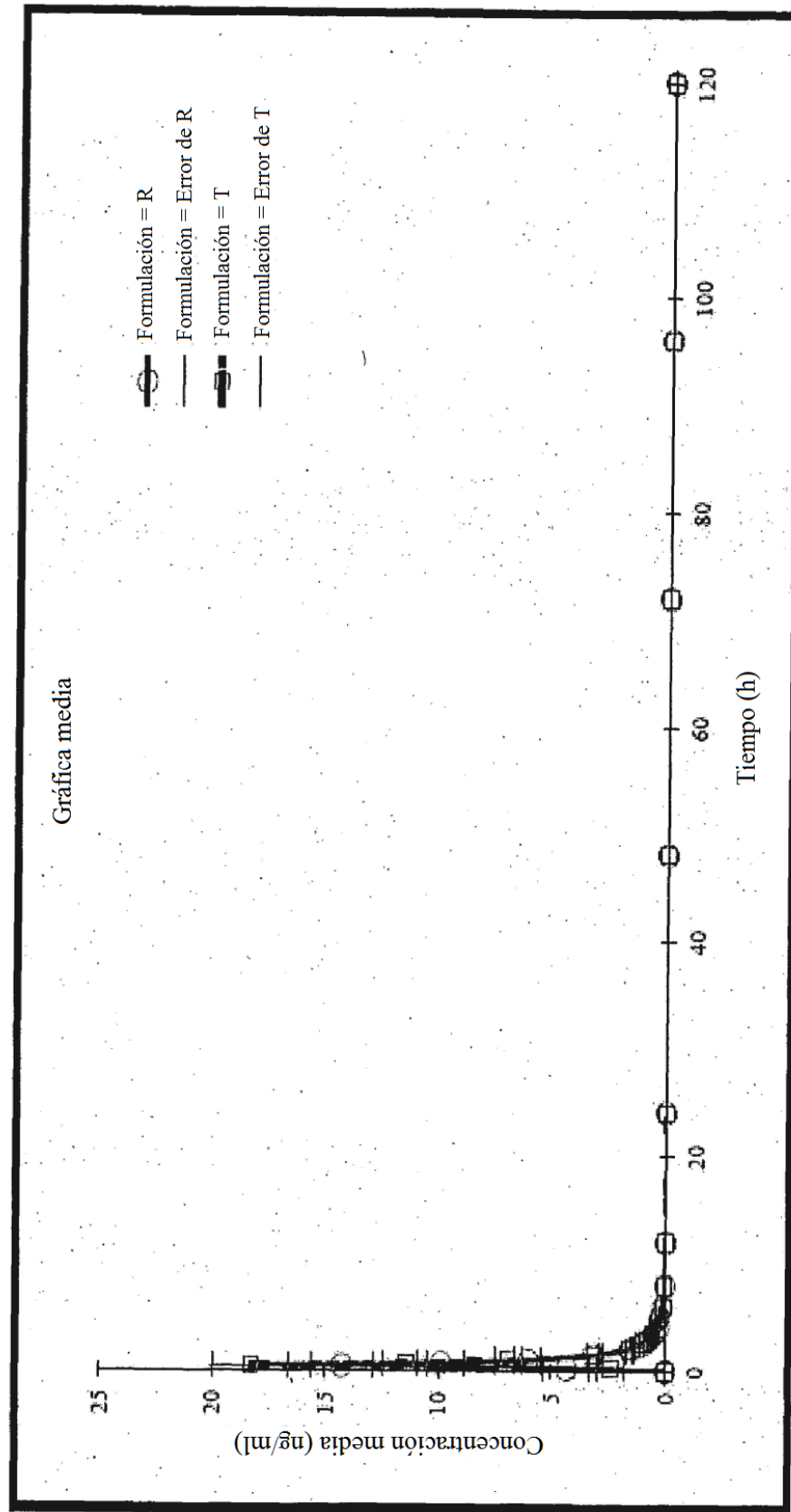


Figura 3: Gráfica media de ramipril (N = 35)

Nombre del solicitante: CADILA Pharmaceuticals Limited
 Número(s) de solicitud: 1) 287/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 10 de febrero de 2009)
 2) 1699/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 23 de julio de 2009)

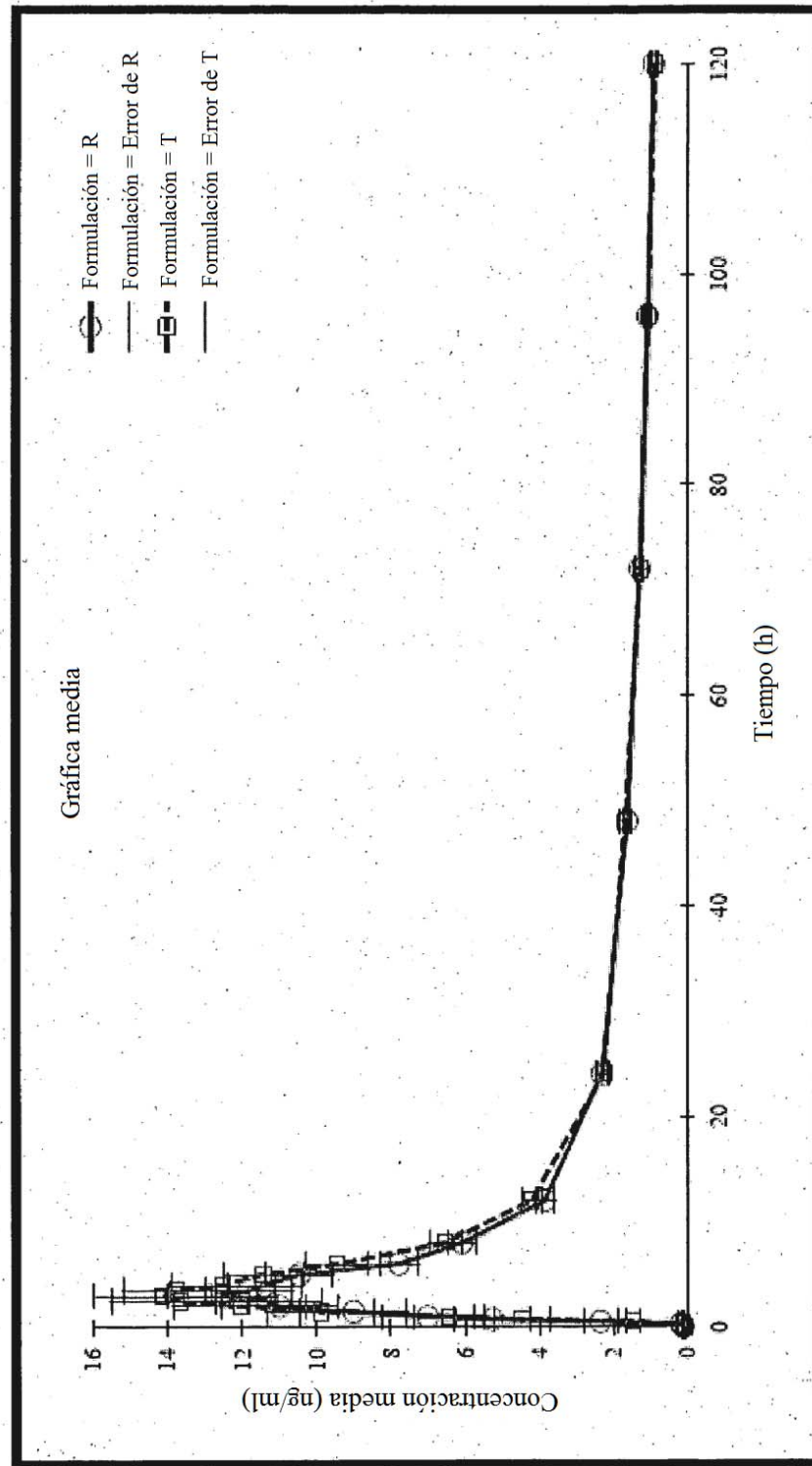


Figura 4: Gráfica media de Ramiprilat (N = 32)

Nombre del solicitante:
Número(s) de solicitud:

CADILA Pharmaceuticals Limited
1) 287/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 10 de febrero de 2009)
2) 1699/MUM/2009 (Fecha de presentación provisional: 23 de julio de 2009)

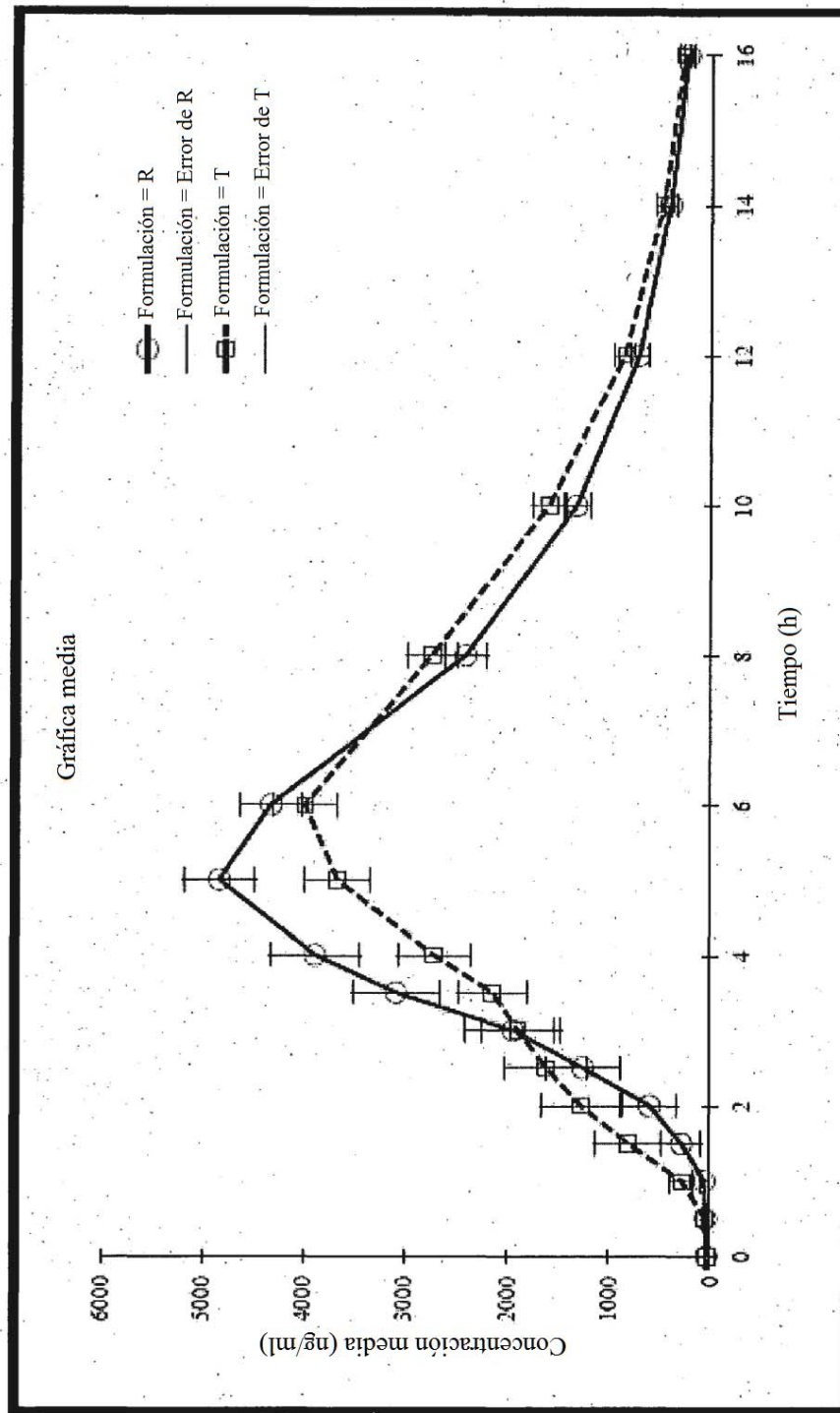


Figura 5: Gráfica media de aspirina (N = 32)