

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 864**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013 PCT/KR2013/003099**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13154390**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13775814 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2836207**

54 Título: **Formulación compuesta, que comprende un comprimido esferoidal de múltiples unidades (MUST) encapsulado en una cápsula dura y un método para preparar el mismo**

30 Prioridad:

13.04.2012 KR 20120038594

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.08.2020

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, KYEONG SOO;
KIM, DONG HO;
KWON, TAEK KWAN;
KIM, YONG IL;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 778 864 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

Formulación compuesta, que comprende un comprimido esferoidal de múltiples unidades (MUST) encapsulado en una cápsula dura y un método para preparar el mismo

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación compuesta de cápsula dura, que comprende comprimidos esferoidales de múltiples unidades (MUST) y un método para preparar los mismos.

10

Antecedentes de la invención

El avance en el campo de la medicina ha mejorado la calidad de vida y ha aumentado la esperanza de vida de los seres humanos. Sin embargo, existe un límite para la eficacia de un único principio farmacéuticamente activo en el tratamiento de pacientes con trastornos médicos. Por tanto, es común administrar múltiples medicamentos que tienen diferentes mecanismos (modos) de acción simultánea o secuencialmente para efectos sinérgicos.

15

Sin embargo, la administración conjunta de dos o más unidades de fármacos separadas puede reducir la conformidad de los pacientes para tomar medicamentos, causando así grandes inconvenientes a los pacientes sometidos a tratamientos farmacológicos continuos. Además, los pacientes tienen que tomar dichas unidades de fármacos múltiples a la vez y llevarlas todo el tiempo. También esto producirá a los pacientes grandes inconvenientes en su vida diaria.

20

Para corregir dichos problemas, se ha sugerido un método para envasar varios medicamentos en un solo envase. Por ejemplo, Torrent Pharmaceuticals Ltd. (India) ha lanzado una formulación compuesta "CVpill" un solo kit que contiene una cápsula y un comprimido para tratar una enfermedad cardiovascular. CVpill consiste en una cápsula que contiene 10 mg de atorvastatina en forma de polvo, Ramipril en polvo y 75 mg de un comprimido de aspirina con recubrimiento entérico y un comprimido de liberación sostenida que contiene 50 mg de Metoprolol. La cápsula y el comprimido deben administrarse una vez al día simultáneamente. Pero estos productos envasados en un envase simple difícilmente pueden mejorar la conformidad de los pacientes para tomar medicamentos, que, sin embargo, pueden esperarse en una formulación compuesta. Por lo tanto, existe una demanda creciente de investigación sobre el desarrollo de una "formulación combinada de fármacos o compuestos" de principios activos específicos.

25

30

El documento WO 2012/124973 divulga una formulación combinada para administración oral para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que comprende (a) minicomprimidos de agente reductor del colesterol que tienen un diámetro de 7,5 mm o menos, que contienen un agente reductor del colesterol, un estabilizador del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable y tienen una capa de recubrimiento en la superficie de los mismos, y (b) minicomprimidos o minigránulos de agentes antitrombóticos que tienen un diámetro de 7,5 mm o menos, que contienen un agente antitrombótico, un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo e incluyen una película de recubrimiento entérico sobre la superficie de los mismos.

35

40

El documento EP 1 462 098 está relacionado con una composición farmacéutica sólida que comprende dos regiones separadas, una primera región que comprende al menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un vehículo farmacéutico adecuado que contiene un material retardante para un suministro de liberación prolongada de dicho fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), y una segunda región que comprende una prostaglandina gastroprotectora estabilizada y un vehículo farmacéutico adecuado que contiene un material retardante para una liberación inmediata de dicha prostaglandina gastroprotectora estabilizada.

45

El IP.com Journal, el IPCOM000170324D, 2008 se refiere a una composición farmacéutica que comprende montelukast sódico y diclorhidrato de levocetirizina en una sola forma de dosificación, diseñada para minimizar la interacción entre los dos fármacos.

50

El término "formulación compuesta" como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de dos o más principios activos o fármacos diferentes en una sola dosis unitaria, como un comprimido o cápsula. Sin embargo, el desarrollo de una formulación compuesta para principios activos específicos a veces es muy difícil por las siguientes razones.

55

En primer lugar, la combinación de principios activos específicos que se utilizarán para una formulación compuesta debe hacerse fácilmente. Además, la composición que comprende principios activos y un excipiente farmacéuticamente aceptable debe tener el tamaño y peso apropiados para la administración de los mismos. Sin embargo, no siempre es fácil desarrollar una formulación compuesta que cumpla dichos requisitos. Si la cantidad de fármacos que se debe emplear es excesiva o insuficiente, sería difícil ajustar el peso de la composición a un nivel apropiado. También, se pueden encontrar problemas inesperados en el curso del tratamiento de las diversas afecciones resultantes de las propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas de los fármacos.

60

65

En segundo lugar, la interacción química entre los principios activos en la preparación de una formulación

compuesta puede reducir la estabilidad de los fármacos. Especialmente, es aún más difícil desarrollar una forma de dosificación de combinación fija con suficiente estabilidad fisicoquímica para una combinación de fármacos si la estabilidad de los mismos puede reducirse debido a su interacción química cuando se combinan.

- 5 Cuando se prepara una formulación compuesta de comprimido, se puede utilizar una máquina de fabricación de comprimidos de doble o triple capa para separar los principios activos. Por otro lado, dicho método no solo requiere equipos especiales, sino que también es mecánicamente imposible separar por completo los principios principales en cada capa ya que puede tener lugar una reacción indeseable en la interfaz de las capas.
- 10 Para una cápsula, se carga una cápsula dura convencional con fármacos en forma de polvo, gránulo o granulado. También, solo un solo principio activo se carga en una cápsula dura mediante una única etapa de carga. También, un fármaco en forma de polvo, gránulo o granulado tiene una densidad inferior a la de un comprimido, ya que el primero no se somete a una etapa de compresión de alta presión. Por tanto, existe un límite en la cantidad de fármacos en forma de polvo, gránulo o granulado para cargar en una cápsula. Para cargar una dosis alta de un principio activo o más de un principio activo en una única cápsula dura, el tamaño de la cápsula debe aumentarse para acomodar una cantidad tan grande de fármacos. Sin embargo, si el tamaño de la cápsula se vuelve demasiado grande para acomodar una gran cantidad de fármacos, puede causar dificultades para tragar, disfagia. Particularmente, las cápsulas que tienen tamaños grandes de n.º 00 (8,5 mm en el diámetro de la tapa de la cápsula y 23,3 mm en la longitud de la cápsula) y n.º 0 (7,6 mm en el diámetro de la tapa de la cápsula y 21,7 mm en la longitud de la cápsula) pueden provocar dificultades para que las personas mayores o los niños las traguen. También puede ser inconveniente llevarlos debido a su gran tamaño.

En consecuencia, los presentes inventores se han esforzado por resolver las desventajas de una formulación compuesta y han desarrollado una cápsula dura que comprende un pequeño número de, por ejemplo, 1 a 3, comprimidos por principio principal. Sin embargo, la velocidad de disolución inicial (dentro de los 15 min) de la cápsula dura se desaceleró debido a un retraso en el tiempo de disgregación de la cápsula dura, y se observó un aumento en la desviación entre los resultados del ensayo de disolución individual. Por tanto, puede ser difícil esperar la misma bioequivalencia de una única forma de dosificación de una formulación compuesta si comprende un fármaco que requiere una velocidad de absorción rápida, por ejemplo, tiempo máximo de concentración del fármaco ($T_{máx}$) de 1 a 2 h. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar una formulación compuesta con buena productividad y estabilidad que no tenga un retraso en la velocidad de disolución inicial.

Sumario de la invención

35 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación compuesta que no tenga retraso en la velocidad de disolución inicial en 15 min, y que exhiba buena velocidad de absorción *in vivo* debido a un pequeño cambio en cada velocidad de disolución, así como buena productividad y estabilidad.

40 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para preparar la formulación compuesta.

De acuerdo con un objetivo de la presente invención, se proporciona una formulación compuesta de cápsula dura de acuerdo con la reivindicación 1.

45 De acuerdo con otro objetivo de la presente invención, se proporciona un método para preparar la formulación compuesta de cápsula dura de acuerdo con la reivindicación 10.

La formulación compuesta de cápsula dura de acuerdo con la presente invención que comprende comprimidos esferoidales de múltiples unidades (MUST) puede cargar efectivamente los MUST en el espacio limitado de la cápsula, lo que permite cargar una alta dosis de diferentes principios farmacéuticamente activos en una cápsula con un tamaño relativamente pequeño, para aumentar así la productividad y hacer que se administre fácilmente a los pacientes. La cápsula tiene una buena velocidad de disolución porque los principios farmacéuticamente activos contenidos en la cápsula están separados entre sí; por lo tanto, las velocidades de disolución de los principios se ven menos afectadas entre sí. También puede ser posible maximizar los efectos terapéuticos de los principios farmacéuticamente activos ya que la formulación compuesta tiene buena estabilidad.

Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 muestra una vista esquemática de una formulación compuesta de cápsula dura de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 2 muestra una vista esquemática de un comprimido esferoidal de múltiples unidades (MUST), que se carga en la formulación compuesta de cápsula dura.

Las figuras 3 y 4 son gráficos que muestran las velocidades de disolución de montelukast y levocetirizina, respectivamente, de acuerdo con el ejemplo de ensayo 1.

65 La figura 5 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución de ambroxol de acuerdo con el ejemplo de ensayo 2.

Las figuras 6 y 7 son gráficos que muestran los niveles plasmáticos de montelukast y levocetirizina,

respectivamente, de acuerdo con el ejemplo de ensayo 3.

Descripción detallada de la invención

5 Las realizaciones de la presente invención se explican en detalle a continuación.

La presente invención proporciona una formulación compuesta de cápsula dura que comprende comprimidos esferoidales de múltiples unidades (MUST). La vista esquemática de la formulación compuesta de cápsula dura de acuerdo con la presente invención se muestra en la figura 1.

10 El término "formulación compuesta", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de dos o más principios activos o fármacos diferentes en una sola dosis unitaria. La formulación compuesta de la presente invención comprende una cápsula y una pluralidad de minicomprimidos de múltiples unidades, que contiene cualquiera de los principios farmacéuticamente activos, que tiene una forma de esfera encapsulada en la cápsula.

15 En la formulación compuesta de la invención, la cápsula puede ser cualquier cápsula convencional utilizada en la industria farmacéutica, preferiblemente una cápsula dura. Una cápsula dura se compone de un cuerpo de cápsula y un tapón, de modo que los contenidos se cargan en el espacio interno del cuerpo de la cápsula y el tapón de la cápsula se usa para cerrar el cuerpo de la cápsula para su uso. El producto final de la cápsula, con su tapón cerrado, que realmente se administra a pacientes tiene la forma de un cuerpo cilíndrico con extremos hemisféricos, y el contenido se carga en el espacio interno del cuerpo de la cápsula. En general, el espacio interno de las cápsulas convencionales a menudo se carga con polvo, gránulo o granulado en general, sin embargo, el espacio interno de la formulación compuesta de la invención se caracteriza por estar cargado con minicomprimidos en su lugar. El tamaño de los minicomprimidos es pequeño y, por tanto, una pluralidad de minicomprimidos, por ejemplo, 4 o más, puede cargarse en el espacio interno de la formulación compuesta de la invención.

20 Se utilizan cápsulas con varios números de tamaño dependiendo del tamaño de la cápsula, pero las cápsulas de gran tamaño, como el n.º 00 (8,5 mm de diámetro de la cápsula y 23,3 mm de longitud de la cápsula) pueden causar dificultades para que las personas mayores o los niños las traguen. También pueden no ser portátiles debido a su gran tamaño.

30 Por lo tanto, el tamaño de la cápsula de la formulación compuesta de la invención es preferiblemente la cápsula dura n.º 0 o menor, por ejemplo, cápsula dura n.º 0 (7,6 mm de diámetro de la cápsula y 21,7 mm de longitud de la cápsula), cápsula dura n.º 1 (6,9 mm de diámetro de la cápsula y 19,1 mm de longitud de la cápsula), cápsula dura n.º 2 (6,4 mm de diámetro de la cápsula y 17,6 mm de longitud de la cápsula), cápsula dura n.º 3 (5,8 mm de diámetro de la cápsula y 15,7 mm de longitud de la cápsula) o cápsula dura n.º 4 (5,3 mm de diámetro de la cápsula y 14,2 mm de longitud de la cápsula), y más preferiblemente el tamaño de cápsula de la cápsula dura n.º 1 o más pequeño.

40 En la formulación compuesta de la invención, MUST puede comprender principios farmacéuticamente activos y aditivos farmacéuticamente aceptables.

45 El MUST puede prepararse sometiendo una mezcla o gránulos de principios farmacéuticamente activos y aditivos farmacéuticamente aceptables a una etapa de compresión con una máquina de formación de comprimidos. En tal caso, la dureza del comprimido está determinada por la magnitud de la presión de compresión.

50 El comprimido se puede preparar en forma de círculo, rectángulo u óvalo, sin embargo, se prefiere una forma circular porque permite un envasado más fácil en el espacio interno de la cápsula dura. Particularmente, cuando el diámetro del comprimido circular es similar al espesor del comprimido circular, tiene forma esferoidal, lo que mejora la fluidez del comprimido y también minimiza el vacío que se formará en la cápsula formando una disposición de envasado deseable.

55 Por lo tanto, el comprimido que se debe cargar en la cápsula tiene preferiblemente forma de círculo, más preferiblemente, un minicomprimido esferoidal (MUST). El comprimido esferoidal de múltiples unidades que está comprendido en la formulación compuesta de la invención se muestra en la figura 2.

60 Para preparar el comprimido circular en forma de esferoide, la relación entre el diámetro del comprimido circular y el espesor de cada MUST tiene que estar en un intervalo de 1:0,7 a 1:1,3, preferiblemente 1:0,8 a 1:1,2. Teniendo el MUST una relación entre el diámetro del comprimido circular y el espesor del mismo en un intervalo de 1:0,7 a 1:1,3 de acuerdo con la presente invención puede llenar completamente el espacio interno de la cápsula dura sin formar ningún vacío, y por tanto, se puede cargar una cantidad mayor de una composición farmacéutica incluso en una cápsula más pequeña.

65 Adicionalmente, cuando la relación entre la altura del cilindro y el espesor total del MUST está en un intervalo específico, las características de la formación de comprimidos del MUST mejoran y, por lo tanto, pueden mejorar la velocidad del proceso de formación de comprimidos.

De manera específica, la altura del cilindro es igual a la longitud total del comprimido menos la longitud de ambos extremos hemisféricos (superior e inferior) combinados, como se muestra en la figura 2. Si la relación de la altura del cilindro en el espesor total es demasiado alta, el comprimido formaría una forma rectangular que puede deteriorar la fluidez del comprimido y, por lo tanto, provocar problemas durante el proceso de envasado. Si la relación de la altura del cilindro en el espesor total es demasiado baja, el comprimido podría romperse durante el proceso de formación de comprimidos. Por lo tanto, la relación entre el espesor y la altura del cilindro del MUST de acuerdo con la presente invención está en un intervalo de 1:0,3 a 1:0,9, preferiblemente de 1:0,5 a 1:0,8.

Además, el MUST es un minicomprimido que tiene un tamaño pequeño y, por tanto, el espacio interno de la cápsula comprende al menos 4 o más minicomprimidos, preferiblemente de 4 a 40 MUST por cada principio farmacéuticamente activo.

En consecuencia, el diámetro del MUST en la formulación compuesta de acuerdo con la presente invención es menor que el diámetro interno del cuerpo de la cápsula dura, y preferiblemente menor que o igual a 1/2 del diámetro interno de la cápsula dura.

Si el diámetro del MUST es demasiado grande (por ejemplo, mayor que 1/2 del diámetro interno del cuerpo de la cápsula dura), se hace difícil cargar los comprimidos en el espacio interno de la cápsula, y también disminuye el número total de comprimidos que se debe cargar en el espacio interno de la cápsula, inhibiendo así una mejora en la velocidad de disolución o una reducción en la desviación estándar de las velocidades de disolución. Incluso después de cargar los comprimidos, no permite la formación de la disposición de envasado deseada y, por tanto, hace que se formen huecos dentro de la cápsula. Por otro lado, cuando el diámetro del MUST es demasiado pequeño (por ejemplo, menos de 1 mm), la cantidad cargada en un solo comprimido es limitada, y también las propiedades físicas del comprimido pueden verse afectadas en gran medida por las variables ambientales durante el proceso de formación de comprimidos.

Por lo tanto, el MUST según la presente invención tiene un diámetro en un intervalo de 1 mm a 4 mm, preferiblemente en un intervalo de 1,5 mm a 3 mm. Si el diámetro del comprimido está en dicho intervalo, se puede lograr la disposición de envasado deseable, lo que permite que se maximice la carga de los contenidos en una cápsula, y también produce una mejora en la velocidad de disolución debido a que tiene una pluralidad de comprimidos.

La formulación compuesta de la presente invención tiene una buena velocidad de carga en comparación con las cápsulas duras convencionales que se cargan con gránulos o granulados.

La velocidad de carga de una cápsula se puede calcular por el peso del material cargado en la cápsula sobre el volumen del cuerpo de la cápsula. Por ejemplo, cuando se cargan 150 mg de una composición en una cápsula n.º 2 (vol.: 0,37 ml), la velocidad de carga es de aproximadamente 0,41 g/ml. Generalmente, es difícil lograr una velocidad de carga de 0,6 g/ml o mayor si el gránulo o material granulado se carga debido a la baja densidad del material cargado o los huecos existentes en el granulado. En contraste, la formulación compuesta de acuerdo con la presente invención tiene una velocidad de carga de 0,6 g/ml a 1,0 g/ml, y por tanto tiene una velocidad de carga de 0,6 g/ml o mayor, lo que hace posible reducir el tamaño de una cápsula dura, haciendo que sea fácilmente administrada a los pacientes.

Además, la formulación compuesta de acuerdo con la presente invención tiene una porosidad significativamente menor (la velocidad de espacio vacío) en comparación con una cápsula convencional que se carga con comprimidos típicos que tienen un diámetro de 5 mm o más. Como existe una relación inversa entre la velocidad de carga y el valor de porosidad, el MUST de la presente invención puede cargarse en el espacio interno de la cápsula a un nivel óptimo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación compuesta de cápsula dura que comprende una pluralidad de MUST cuyo diámetro es menor o igual a 1/2 del diámetro interno del cuerpo de la cápsula dura, y está en un intervalo de 1 mm a 4 mm. En dichas formulaciones, el diámetro del MUST puede estar en un intervalo de 1,5 mm a 3 mm.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación compuesta de cápsula dura que comprende una pluralidad de MUST cuya relación de su espesor a la altura del cilindro está en un intervalo de 1:0,7 a 1:1,3, y su diámetro está en un intervalo de 1 mm a 4 mm. En dichas formulaciones, la relación del espesor a la altura del cilindro del MUST puede estar en un intervalo de 1:0,8 a 1:1,2, y su diámetro puede estar en el intervalo de 1,5 mm a 3 mm.

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación compuesta de cápsula dura que comprende una pluralidad de MUST cuyo diámetro es menor o igual a 1/2 del diámetro interno del cuerpo de la cápsula dura, y la relación del espesor de MUST a la altura del cilindro del mismo puede estar en un intervalo de 1:0,8 a 1:1,2.

Cualquiera de los dos o más fármacos conocidos en la técnica pueden emplearse como principio activo para los MUST de la presente invención. El fármaco usado en la presente invención puede seleccionarse del mismo o diferentes grupos de fármacos. Los ejemplos del fármaco que se pueden emplear incluyen agentes antipiréticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios y relajantes musculares como el tramadol, naproxeno, ibuprofeno, dexibuprofeno, aspirina, acetaminófono, indometacina, diclofenaco de sodio, aceclofenaco, ketoprofeno, isopropil antipirina, fenacetina, flubiprofeno, fenilbutazona, etodolaco, celecoxib, etoricoxib, eperisona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; agentes antiulcerosos como omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; agente cardiovascular o vasodilatadores como losartán, ibesartán, candesartán, telmisartán, valsartán, nifedipina, amlodipina, verapamil, captopril, clorhidrato de diltiazem, propranolol, oxprenolol, nitroglicerina, enalapril y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; agentes antidiabéticos como metformina, glimepirida, sitagliptina, rosiglitazona, pioglitazona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; agentes antihiperlipidémicos como simvastatina, rosuvastatina, atorvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; antibióticos como ampicilina, amoxicilina, cefalexina, cefuroxima, cefdinir, cefadroxilo, cefprozilo, cefpodoxima, cefditoreno, cefaclor, cefixima, cefradina, loracarbef, ceftibuteno, cefatrizina, cefcapeno, eritromicinas, tetraciclinas, auinolonas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; antitusivos o agentes antiasmáticos como montelukast, teofilina, aminofilina, fosfato de codeína, clorhidrato de metilefedrina, dextrometorfano, noscapina, salbutamol, ambroxol, levodropropizina, clenbuterol, tebutalina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; agentes antieméticos o reguladores gastrointestinales como ondansetrón, metoclopramida, domperidona, maleato de trimebutina, cisaprida, levosulpirida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; agentes antiimpotencia tales como sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y agentes antidemencia como donepezilo, galantamina, rivastigmina, acetil carnitina, memantina, xaliprodeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, agentes anti-HPB tales como tamsulosina; agentes antimigraña como zolmitriptán y rizatriptán; psicoestimulantes; agentes antimicrobianos; antihistamínicos como la cetirizina, levocetirizina y loratadina; agentes antidiabéticos; agentes antialérgicos; anticonceptivos; suplementos vitamínicos; anticoagulantes tales como clopidogrel; relajantes musculares; potenciadores del metabolismo cerebral; diuréticos tales como tosemeda y furosemeda; agentes antiepilépticos como la gabapentina, pregabalina, valproato, topiramato, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina; y fármacos antiparkinson como la selegilina; antipsicóticos como la risperidona, ziprasidona, quetiapina, olanzapina, clozapina y paliperidona, y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse en la presente invención. También, agentes biológicos tales como vacunas orales pueden emplearse en la presente invención.

Preferentemente, el principio activo puede seleccionarse del grupo que consiste en levocetirizina, montelukast, ambroxol, levodropropizina, losartán, ibesartán, amlodipina, rosuvastatina, atorvastatina, aspirina, clopidogrel, aceclofenaco, eperison, esomeprazol, naproxeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la formulación compuesta de la invención, el MUST puede comprender además aditivos farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en un diluyente farmacéuticamente aceptable, agente disgregante, aglutinante, estabilizante, lubricante, agente colorante y una mezcla de los mismos.

El diluyente puede seleccionarse del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, Ludipress®, manitol, fosfato monocalcico, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y una mezcla de los mismos. La cantidad de diluyente empleado puede ser de aproximadamente 1 al 99 % en peso, preferiblemente aproximadamente 5 al 90 % en peso, basado en el peso total del comprimido.

El agente disgregante puede ser cualquier material que se hinche de manera segura en un ambiente líquido, que se selecciona entre el grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón, alginato, o su sal de sodio, o una mezcla de los mismos. En una realización preferida de la presente invención, el agente disgregante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y una mezcla de los mismos. La cantidad de agente disgregante empleado puede ser de aproximadamente 1 al 30 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 al 15 % en peso, basado en el peso total del comprimido.

El aglutinante puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, derivados de silicato tales como silicato de calcio o aluminato de metasilicato de magnesio, fosfatos tales como el hidrógeno fosfato de calcio, carbonatos tales como carbonato de calcio y una mezcla de los mismos, y la cantidad de aglutinante que se puede emplear puede ser de aproximadamente 1 al 30 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 al 15 % en peso, basado en el peso total del comprimido.

El estabilizador puede ser un antioxidante, agente acidificante o agente basificante.

Los ejemplos específicos del antioxidante incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), ácido

ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), piro sulfito de sodio y una mezcla de los mismos; se prefiere particularmente hidroxitolueno butilado. Los ejemplos específicos del agente acidificante incluyen ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tosílico, ácido oxálico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido algínico, ácido maleico y ácido adípico; ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético y ácido bórico, y una mezcla de los mismos, preferiblemente ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido fosfórico. Los ejemplos del agente basificante incluyen arginina, lisina, histidina, meglumina, silicato de aluminio y magnesio, metasilicato de aluminio y magnesio, o minerales básicos como NaHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , KH_2PO_4 , K_2HPO_3 y fosfato de calcio tribásico, preferiblemente NaHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 o una mezcla de los mismos.

El estabilizador puede seleccionarse dependiendo de la naturaleza de los principios farmacéuticamente activos, y la cantidad de agente estabilizante empleado puede ser del 0,01 al 10 % en peso, basado en la cantidad total de los principios farmacéuticamente activos seleccionados.

El lubricante puede seleccionarse del grupo que consiste en ácido esteárico, estearatos metálicos tales como estearato de calcio y estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, aceite vegetal hidrogenado, cera de alto punto de fusión, ésteres de ácidos grasos de glicerina, dibehenato de glicerol y una mezcla de los mismos, y la cantidad de lubricante empleado puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,02 al 5 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,3 al 3 % en peso, basado en el peso total del comprimido.

El agente colorante puede seleccionarse del grupo que consiste en pigmentos de óxido de hierro rojo, pigmentos de óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, azul n.º 1, azul n.º 2, y una mezcla de los mismos, y la cantidad de agente colorante empleado puede estar en un intervalo de aproximadamente 0,001 al 2 % en peso, preferiblemente aproximadamente 0,01 al 1,5 % en peso, basado en el peso total del comprimido.

La formulación compuesta de la invención comprende una pluralidad de MUST y, por tanto, tiene una velocidad de disolución muy rápida sin experimentar una reducción en la disolución inicial. Generalmente, una formulación de cápsula dura convencional requiere el tiempo de disgregación de la cápsula, por lo tanto, existe un inconveniente de un aumento en la desviación de los resultados del ensayo de disolución debido a la desaceleración de la velocidad de disolución inicial (dentro de los 15 min). Por tanto, puede ser difícil esperar la misma bioequivalencia de una única forma de dosificación de una formulación compuesta si comprende un fármaco que requiere una velocidad de absorción rápida, por ejemplo, tiempo máximo de concentración del fármaco ($T_{\text{máx}}$) de 1 a 2 h. Sin embargo, la formulación compuesta de la invención comprende una pluralidad de comprimidos que tienen un tamaño pequeño que puede disgregarse rápidamente simultáneamente, y por tanto no hay retraso en la velocidad de disolución inicial.

En consecuencia, uno o más principios activos de la formulación compuesta de la invención son fármacos de liberación inmediata, uno o más principios activos que tienen una velocidad de disolución inicial *in vitro* del 30 % o más dentro de los 5 min de la administración, y una velocidad de disolución inicial *in vitro* del 80 % o más dentro de los 10 min de la administración (véanse las figuras 3 a 5).

Además, la formulación compuesta de la invención separa completamente cada principio activo, asegurando una velocidad de disolución mejorada y una buena estabilidad en el almacenamiento a largo plazo. Este efecto ventajoso se puede mejorar aún más recubriendo el MUST. En consecuencia, el MUST de la presente invención puede recubrirse con una capa de recubrimiento de película de polímero para evitar físicamente cualquier posible interacción entre dos o más principios activos.

Cualquier polímero convencional que pueda formar un recubrimiento de película puede usarse en la capa de recubrimiento de película de la presente invención. Los ejemplos específicos incluyen polímeros solubles en agua como el alcohol polivinílico, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona y una mezcla de los mismos; polímeros insolubles en agua como el ftalato de hipromelosa (HPMCP), acetato de polivinilo (por ejemplo, Kollicoat® SR 30D), copolímero de polimetacrilato insoluble en agua [tal como, copolímero de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo) (por ejemplo, Eudragit® NE30D), copolímero de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo) (por ejemplo, Eudragit® RSPO), etilcelulosa, éster de celulosa, éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa y una mezcla de los mismos.

El empleo de dicho polímero no solo sirve para separar los principios activos unos de otros, sino que también sirve para permitir la formación de MUST con diferentes velocidades de disolución (por ejemplo, inmediata/sostenida o inmediata/entérica) en la misma cápsula. En este caso, el MUST está recubierto de dicho polímero, y a continuación puede cargarse en una relación deseable según había pretendido el diseñador del fármaco para regular las velocidades de disolución entre los mismos grupos de fármacos o entre diferentes grupos de fármacos. Este efecto ventajoso fue posible mediante el empleo de una pluralidad de minicomprimidos como MUST en la presente invención.

- La cantidad de polímero puede ajustarse para proporcionar un comprimido que tenga un tamaño y una velocidad de disolución apropiados de manera eficiente, que es preferiblemente de aproximadamente 1 al 50 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1 al 20 % en peso, basado en el peso total del comprimido. Cada comprimido está completamente separado y forma una forma de dosificación independiente, evitando cualquier interacción entre los comprimidos. También, en el análisis de la estabilidad de los principios activos preparados de acuerdo con la presente invención, sería suficiente analizar la estabilidad de cada comprimido contenida en una cápsula por un método convencional para analizar un solo medicamento, en lugar de cualquier método especial para ello.
- También, la presente invención proporciona un método para preparar la formulación compuesta de cápsula dura, que comprende las etapas de: (1) preparar un MUST que comprende un principio farmacéuticamente activo; y (2) encapsular una pluralidad de los MUST en la cápsula dura de modo que la formulación compuesta de la cápsula dura comprenda dos o más principios farmacéuticamente activos. El método puede comprender además una etapa adicional de recubrimiento del MUST con una película de polímero durante la etapa (1) del método anterior.
- En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe de manera más específica mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de la formulación compuesta I

- Capa de levocetirizina -

Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress®	60,5 mg
Celulosa microcristalina	8,1 mg
Ácido cítrico	3,0 mg
Croscarmelosa sódica	5,0 mg
Ácido silícico anhidro ligero	0,5 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Opadry® Y-1-7000	2,0 mg
Agua destilada	(10,0 mg)

20

- Capa de Montelukast -

Montelukast sódico	10,4 mg (montelukast, 10 mg)
D-manitol	45,4 mg
Celulosa microcristalina	92,0 mg
Ácido silícico anhidro ligero	2,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	8,4 mg
Estearato de magnesio	3,4 mg
Hipromelosa	1,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,5 mg
Dióxido de titanio	0,96 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Agua destilada	(40,0 mg)

- La capa de comprimido que contiene levocetirizina se preparó como se describe a continuación. Diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress® (BASF), celulosa microcristalina, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio, se tamizaron y mezclaron y, a continuación, la mezcla resultante se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 10 MUST, donde cada comprimido tiene un peso de 8,3 mg, un espesor de aproximadamente 2,0 mm y una altura del cilindro de 1,3 mm.

- Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo Opadry® Y-1-7000 en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen levocetirizina preparados anteriormente. El peso total de 10 MUST así obtenidos fue de 85 mg, y el peso total de levocetirizina fue de 5 mg.

- Mientras tanto, la capa de comprimido que contiene montelukast se preparó como se describe a continuación. Montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla resultante se prensó

en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 20 MUST, donde cada comprimido tiene un peso de 8,3 mg, un espesor de aproximadamente 2,0 mm y una altura del cilindro de 1,3 mm.

- 5 Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen montelukast preparados anteriormente. El peso total de 20 MUST obtenidos de este modo fue de 170 mg, y el peso total de montelukast fue de 10 mg.
- 10 Los dos MUST diferentes preparados anteriormente, 10 MUST que contienen levocetirizina y 20 MUST que contienen montelukast, se cargaron en el cuerpo de la cápsula de una cápsula dura n.º 1 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

15 **Ejemplo 2: Preparación de la formulación compuesta II**

- Capa de ambroxol -

Clorhidrato de ambroxol	30,0 mg
Lactosa hidratada	22,7 mg
Almidón pregelatinizado	22,7 mg
Povidona K-30	1,4 mg
Agua destilada	(20,0 mg)
Ácido silícico anhidro ligero	0,4 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg

- Capa de levodropropizina -

Levodropropizina	60,0 mg
Lactosa hidratada	46,6 mg
Celulosa microcristalina	47,0 mg
Almidón glicolato sódico	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg

- 20 La capa de comprimido que contiene ambroxol se preparó como se describe a continuación. Se mezclaron clorhidrato de ambroxol, lactosa hidratada y almidón pregelatinizado, se adicionaron con una solución de unión preparada disolviendo povidona K-30 en agua destilada, y la mezcla se granuló en húmedo. A esta se añadieron ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio, y la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 10 MUST, donde cada comprimido tiene un peso de 7,8 mg y un espesor de aproximadamente 2,0 mm, y la altura del cilindro de 1,3 mm. El peso total de 10 MUST así obtenido fue de 78 mg, y el peso total de clorhidrato de ambroxol fue de 30 mg.

- 25 Mientras tanto, la capa de comprimido que contiene levodropropizina se preparó como se describe a continuación. Levodropropizina, lactosa hidratada, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla resultante se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 20 MUST, en donde cada comprimido tiene el peso de 8,0 mg, el espesor de aproximadamente 2,0 mm y la altura del cilindro de 1,4 mm. El peso total de 20 MUST obtenidos de este modo fue de 160 mg, y el peso total de levodropropizina fue de 60 mg.

- 30 Los dos MUST diferentes preparados anteriormente, 10 MUST que contienen clorhidrato de ambroxol y 20 MUST que contienen levodropropizina, se cargaron en el cuerpo de la cápsula de una cápsula dura n.º 1 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 30 mg de clorhidrato de ambroxol y 60 mg de levodropropizina.

35 **Ejemplo 3: Preparación de la formulación compuesta III**

- Capa de losartán -

Losartán potásico	50,0 mg
Ludipress®	41,5 mg
Copovidona	3,7 mg
Ácido silícico anhidro ligero	1,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg
Opadry® Y-1-7000	2,0 mg

(continuación)

Agua destilada (10,0 mg)

- Capa de amlodipino -

Camsilato de amlodipino	15,68 mg (amlodipino 10 mg)
Manitol	40,0 mg
Celulosa microcristalina	36,92 mg
Almidón glicolato sódico	2,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Opadry® Y-1-7000	2,0 mg
Agua destilada	(10,0 mg)

5 La capa de comprimido que contiene losartán se preparó como se describe a continuación. Losartán potásico, Ludipress® (BASF), copovidona, croscarmelosa sódica, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 12 MUST, donde cada comprimido tiene un peso de aproximadamente 8,3 mg y un espesor de aproximadamente 2,0 mm, y la altura del cilindro de 1,2 mm.

10 Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo Opadry® Y-1-7000 en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen losartán preparados anteriormente. El peso total de 12 MUST obtenidos de este modo fue de 102 mg, y el peso total de losartán en los mismos 50 mg.

15 Mientras tanto, la capa de comprimido que contiene amlodipino se preparó como se describe a continuación. Camsilato de amlodipino, manitol, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y a continuación la mezcla resultante se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 12 MUST, donde cada comprimido tiene un peso de aproximadamente 8,3 mg y un espesor de aproximadamente 2,0 mm, y la altura del cilindro de 1,3 mm.

20 Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo Opadry® Y-1-7000 en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen amlodipino preparados anteriormente. El peso total de 12 MUST obtenidos de este modo fue de 102 mg, y el peso total de amlodipino en el mismo fue de 10 mg.

25 Los dos MUST diferentes preparados anteriormente, 12 MUST que contienen losartán y 12 MUST que contienen amlodipino, se cargaron en el cuerpo de la cápsula de una cápsula dura n.º 2 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 50 mg de losartán y 10 mg de amlodipino.

Ejemplo 4: Preparación de la formulación compuesta IV

30

- Capa de rosuvastatina -

Rosuvastatina de calcio	10,4 mg (rosuvastatina 10 mg)
Lactosa hidratada	44,7 mg
Celulosa microcristalina	22,8 mg
Crospovidona	4,3 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg
Opadry® Y-1-7000	3,0 mg
Óxido de hierro rojo	0,1 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

- Capa de aspirina -

Aspirina	100,0 mg
Celulosa microcristalina	26,0 mg
Almidón pregelatinizado	13,0 mg
Ácido silícico anhidro ligero	1,5 mg
Ácido esteárico	0,5 mg
ftalato de hipromelosa	17,0 mg
Dióxido de titanio	1,7 mg
Monoglicérido acetilado	0,3 mg

(continuación)

Etanol	(90,0 mg)
Agua destilada	(180,0 mg)

5 La capa de comprimido que contiene rosuvastatina se preparó como se describe a continuación. Rosuvastatina de calcio, lactosa hidratada, celulosa macrocristalina, la crospovidona y el estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y a continuación la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 10 MUST, en donde cada comprimido tiene el peso de aproximadamente 8,3 mg, el espesor de aproximadamente 2,0 mm y la altura del cilindro de 1,3 mm.

10 Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo Opadry® Y-1-7000 en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen rosuvastatina preparados anteriormente. El peso total de 10 MUST así obtenidos fue de 86 mg, y el peso total de rosuvastatina en los mismos fue de 10 mg.

15 Mientras tanto, la capa de comprimido que contiene aspirina se preparó como se describe a continuación. Se mezclaron la aspirina, la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado y el ácido silícico anhidro ligero. Se añadió ácido esteárico como lubricante a la mezcla resultante, y, a continuación, la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 20 MUST, en donde cada comprimido tiene el peso de aproximadamente 7,05 mg, el espesor de aproximadamente 2,0 mm y la altura del cilindro de 1,2 mm.

20 Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo ftalato de hipromelosa, dióxido de titanio y monoglicérido acetilado en un disolvente mixto de etanol y acetona, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen aspirina preparados anteriormente (recubrimiento entérico). El peso total de 20 MUST obtenidos de este modo fue de 160 mg, y el peso total de aspirina fue de 100 mg.

25 Los dos MUST diferentes preparados anteriormente, 10 MUST que contienen rosuvastatina y 20 MUST que contienen aspirina, se cargaron en el cuerpo de la cápsula de una cápsula dura n.º 1 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 10 mg de rosuvastatina y 100 mg de aspirina.

30 **Ejemplo 5: Preparación de la formulación compuesta V**

- Capa de clopidogrel -

Clopidogrel hidrogenosulfato	97,9 mg (clopidogrel 75 mg)
D-manitol	40,0 mg
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	17,1 mg
Ésteres de sacarosa de ácidos grasos	5,0 mg
Opadry® 32K-14834	4,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

- Capa de aspirina -

Aspirina	100,0 mg
Celulosa microcristalina	26,0 mg
Almidón pregelatinizado	13,0 mg
Ácido silícico anhidro ligero	1,5 mg
Ácido esteárico	0,5 mg
ftalato de hipromelosa	17,0 mg
Dióxido de titanio	1,7 mg
Monoglicérido acetilado	0,3 mg
Etanol	(90,0 mg)
Agua destilada	(180,0 mg)

35 La capa de comprimido que contiene clopidogrel se preparó como se describe a continuación. Clopidogrel hidrogenosulfato, D-manitol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y ésteres de sacarosa de ácidos grasos, se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 20 MUST, en donde cada comprimido tiene el peso de aproximadamente 8,0 mg, el espesor de aproximadamente 2,0 mm y la altura del cilindro de 1,3 mm.

40 Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo Opadry® 32K-14834 en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen clopidogrel preparados anteriormente. El peso total de 20 MUST así obtenidos fue de 164 mg, y el peso total de clopidogrel fue de 75 mg.

Mientras tanto, la capa que contiene aspirina se preparó como se describe a continuación. Se mezclaron la aspirina, la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado y el ácido silícico anhidro ligero. Se añadió ácido esteárico como lubricante a la mezcla resultante, y, a continuación, la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 2,0 mm, para producir 20 MUST, en donde cada comprimido tiene el peso de aproximadamente 7,05 mg, el espesor de aproximadamente 2,0 mm y la altura del cilindro de 1,2 mm.

Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo ftalato de hipromelosa, dióxido de titanio y monoglicérido acetilado en un disolvente mixto de etanol y acetona, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre los MUST que contienen aspirina preparados anteriormente (recubrimiento entérico). El peso total de 20 MUST obtenidos de este modo fue de 160 mg, y el peso total de aspirina fue de 100 mg.

Los dos MUST diferentes preparados anteriormente, 20 MUST que contienen clopidogrel y 20 MUST que contienen aspirina, se cargaron en el cuerpo de cápsula de una cápsula dura alargada n.º 1 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 75 mg de clopidogrel y 100 mg de aspirina.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de la formulación compuesta VI

- Capa de levocetirizina -

Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress®	60,5 mg
Celulosa microcristalina	8,1 mg
Ácido cítrico	3,0 mg
Croscarmelosa sódica	5,0 mg
Ácido silícico anhidro ligero	0,5 mg
Estearato de magnesio	0,9 mg
Opadry® Y-1-7000	2,0 mg
Agua destilada	(10,0 mg)

- Capa de Montelukast -

Montelukast sódico	10,4 mg (montelukast 10 mg)
D-manitol	45,4 mg
Celulosa microcristalina	92,0 mg
Ácido silícico anhidro ligero	2,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	8,4 mg
Estearato de magnesio	3,4 mg
Hipromelosa	1,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,5 mg
Dióxido de titanio	0,96 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Agua destilada	(40,0 mg)

La capa de comprimido que contiene levocetirizina se preparó como se describe a continuación. Diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress®, celulosa macrocristalina, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 5,0 mm, para producir un comprimido. A continuación, se aplicó una solución de recubrimiento preparada disolviendo Opadry® Y-1-7000 en agua destilada sobre el comprimido para producir el comprimido de levocetirizina. El peso total del comprimido así obtenido fue de 85 mg, y el peso total de levocetirizina fue de 5 mg.

Mientras tanto, la capa de comprimido que contiene montelukast se preparó como se describe a continuación. Montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico anhidro ligero, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla resultante se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 5,0 mm, para producir dos comprimidos. Por separado, se preparó una solución de recubrimiento disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo en agua destilada, y la solución de recubrimiento se aplicó sobre el comprimido para producir el comprimido de montelukast. El peso total del comprimido así obtenido fue de 170 mg, y el peso total de montelukast fue de 10 mg.

Los dos comprimidos diferentes preparados anteriormente, 1 comprimido de levocetirizina y 2 comprimidos de montelukast, se cargaron en el cuerpo de la cápsula de una cápsula dura n.º 1 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 5 mg de levocetirizina y 10 mg de montelukast.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de la formulación compuesta VII

- Capa de ambroxol -

Clorhidrato de ambroxol	30,0 mg
Lactosa hidratada	22,7 mg
Almidón pregelatinizado	22,7 mg
Povidona K-30	1,4 mg
Agua destilada	(20,0 mg)
Ácido silícico anhidro ligero	0,4 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg

- Capa de levodropropizina -

Levodropropizina	60,0 mg
Lactosa hidratada	46,6 mg
Celulosa microcristalina	47,0 mg
Almidón glicolato sódico	5,6 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg

La capa de comprimido que contiene ambroxol se preparó como se describe a continuación. Se mezclaron clorhidrato de ambroxol, lactosa hidratada y almidón pregelatinizado, se adicionaron con una solución de unión preparada disolviendo povidona K-30 en agua destilada, y después la mezcla se granuló en húmedo. A esta se añadieron ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio, y la mezcla se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 5,0 mm, para producir un comprimido. El peso total del comprimido así obtenido fue de 78 mg, y el peso total de clorhidrato de ambroxol fue de 30 mg.

Mientras tanto, la capa de comprimido que contiene levodropropizina se preparó como se describe a continuación. Levodropropizina, lactosa hidratada, celulosa macrocristalina, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio se tamizaron y mezclaron, y, a continuación, la mezcla resultante se prensó en un comprimido usando una máquina prensadora de comprimidos con un diámetro de troquel de 5,0 mm, para producir dos comprimidos. El peso total de los comprimidos así obtenidos fue de 160 mg, y el peso total de levodropropizina en los mismos fue de 60 mg.

Los dos comprimidos diferentes preparados anteriormente, 1 comprimido de ambroxol y 2 comprimidos de levodropropizina, se cargaron en el cuerpo de la cápsula de una cápsula dura n.º 1 compuesta principalmente con gelatina para producir una formulación de cápsula dura que comprende 30 mg de clorhidrato de ambroxol y 60 mg de levodropropizina.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de disolución de montelukast y levocetirizina

Las formulaciones compuestas que comprenden montelukast y levocetirizina preparadas en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1, y comprimido de Singulair® (MSD, 10 mg) y comprimido de Xyzal® (Korea UCB Co., 5 mg) como fármacos de referencia para montelukast y levocetirizina, respectivamente, fueron sometidos a ensayo de disolución de fármacos utilizando seis recipientes de ensayo para cada ensayo en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y en las figuras 3 y 4.

<Condiciones de ensayo>

- Medio de disolución:
para montelukast = solución de lauril sulfato de sodio al 0,5 % (SLS), 900 ml
para levocetirizina = agua destilada, 900 ml
- Sistema de ensayo de disolución: paleta, 75 rpm
- Temperatura: 37 °C

<Condiciones analíticas- Determinación simultánea de montelukast y levocetirizina >

- Columna: columna de acero inoxidable rellena con gel de sílice octadecilsilícico de 5 µm para cromatografía

Líquida (Inertsil C8, 4,6 x 150 mm, 5 µm)

- Fase móvil: Dihidrógeno fosfato de potasio 0,025 M (pH 6,6), acetonitrilo (40:60, v/v)
- Detector: espectrofotómetro ultravioleta (225 nm)
- Caudal: 1,0 ml/min
- 5 - Volumen de inyección: 10 µl
- Temperatura de la columna: 45 °C

[Tabla 1]

Componente	Tiempo	Ejemplo 1	Ej. comp. 1	Compr. de Singulair®.	Compr. de Xyzal®.
Montelukast	5 min	86,3 ± 2,4 %	13,2 ± 12,6 %	79,5 ± 3,4 %	-
	10 min	90,9 ± 1,3 %	77,7 ± 9,8 %	95,4 ± 2,4 %	-
	15 min	92,3 ± 1,1 %	95,2 ± 2,4 %	97,6 ± 1,7 %	-
Levocetirizina	5 min	74,2 ± 3,4 %	0,2 ± 0,0 %	-	95,3 ± 1,5 %
	10 min	94,1 ± 2,9 %	48,9 ± 17,4 %	-	98,0 ± 2,1 %
	15 min	94,0 ± 1,3 %	92,6 ± 5,6 %	-	97,8 ± 0,9 %

- 10 Como se muestra en la tabla 1 y las figuras 3 y 4, la formulación compuesta preparada en el ejemplo 1 que comprende MUST exhibe velocidades de disolución inicial mucho más altas (dentro de 10 min) que la del ejemplo comparativo 1 que comprende comprimidos convencionales, que fue incluso similar a la de los fármacos de referencia, comprimido de Singulair® (montelukast) y comprimido de Xyzal® (levocetirizina).
- 15 Adicionalmente, los resultados del ensayo de disolución de montelukast y levocetirizina del ejemplo 1 demostraron valores de desviación estándar significativamente menores que el resultado del ensayo de disolución del ejemplo comparativo 1 y, por tanto, pueden esperarse cambios menores en las velocidades de absorción corporal de la formulación compuesta de la invención. Por lo tanto, también se puede esperar que sería más fácil que la formulación compuesta de cápsula dura de la invención que comprende MUST sea bioequivalente con sus fármacos
- 20 de referencia Singulair® y Xyzal®.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de disolución de ambroxol

- 25 Las formulaciones compuestas que comprenden ambroxol y levodropropizina preparadas en el ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 2, y el comprimido Mucopect® (Boehringer Ingelheim, 30 mg) como fármaco de referencia para ambroxol se sometieron a un ensayo de disolución del fármaco utilizando seis recipientes de ensayo para cada fármaco en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la tabla 2 y en la figura 5.

<Condición de ensayo>

- 30
- Medio de disolución: Jugo gástrico artificial de pH 1,2, 900 ml
 - Sistema de ensayo de disolución: paleta, 50 rpm
 - Temperatura: 37 °C

35 <Condiciones analíticas- ambroxol>

- 40
- Columna: columna de acero inoxidable llena de gel de sílice octadecililanzado para cromatografía líquida de 5 µm (Waters ODS-2, 4,6 mm x 50 mm, 5 µm)
 - Fase móvil: dihidrógeno fosfato de potasio 0,05 M (ajustado a pH 3,0 usando ácido fosfórico), metanol (88:12, v/v)
 - Detector: espectrofotómetro ultravioleta (254 nm)
 - Caudal: 1,0 ml/min
 - Cantidad de inyección: 10 µl
 - Temperatura de la columna: 30 °C
- 45

[Tabla 2]

Componente	Tiempo	Ejemplo 2	Ej. comp. 2	Compr. de Mucopect®
Ambroxol	5 min	88,4 ± 2,3 %	1,2 ± 0,1 %	85,3 ± 2,6 %
	10 min	90,6 ± 1,9 %	21,4 ± 18,4 %	92,4 ± 2,1 %
	15 min	93,4 ± 0,8 %	75,4 ± 8,3 %	95,4 ± 1,8 %

Como se muestra en la Tabla 2 y la figura 5, la formulación compuesta preparada en el ejemplo 2 que comprende MUST exhibió velocidades de disolución inicial mucho más altas (dentro de 10 min) y cambios mucho menores en los valores de desviación estándar que la del ejemplo comparativo 2 que se carga con un comprimido convencional.

Por lo tanto, se puede esperar que si ambroxol, cuya velocidad de disolución inicial se considera crítica para su $T_{m\acute{a}x}$ dada de 0,25 a 1 hora, se prepara en forma de la formulación compuesta de cápsula dura de la invención que comprende MUST, entonces sería más fácil para la formulación compuesta de la invención ser bioequivalente con su fármaco de referencia, comprimido de Mucopect®, y también se esperan cambios más pequeños en las velocidades de absorción corporal.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de absorción para montelukast y levocetirizina

Las formulaciones compuestas que comprenden montelukast y levocetirizina preparadas en el ejemplo 1, y comprimido de Singulair® de 10 mg y comprimido de Xyzal® de 5 mg como fármacos de referencia para montelukast y levocetirizina, respectivamente, se administraron por vía oral para probar animales para el ensayo de biodisponibilidad en las siguientes condiciones.

Los animales de ensayo eran perros Beagle de 20 meses de edad macho, sanos, con un peso corporal de 12 ± 2 kg y 5 perros por grupo de ensayo. Los perros fueron colocados en una jaula, se les permitió tener libre acceso a la alimentación comercial para perros (400 g por día) y a continuación se sometieron a ayuno durante un período de 14 horas antes del experimento. Los perros se dividieron en dos grupos: Grupo 1 (Ejemplo 1) y Grupo 2 (compr. de Singulair® + compr. de Xyzal®). Cada perro se administró por vía oral con la formulación correspondiente y se administró por la fuerza con 40 mg de agua. Se tomaron muestras de sangre (2 ml) de la vena cefálica utilizando un tubo con un anticoagulante (1.000 UI / ml, heparina 5 µl) a 0 (inicial), 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 10, 24 y 48 horas después de la administración oral. Todas las muestras de sangre fueron centrifugadas (12.000 rpm, 2 min, Eppendorf) del plasma, y contenidas en un congelador a -20 °C para su posterior análisis de cada muestra por LC-MS en las siguientes condiciones:

- Columna: Halo C18 (2,1 x 50 mm, 2,7 µm)
- Fase móvil: metanol, Formiato de amonio 10 mM (85:15, v/v)
- Cantidad de inyección: 10 µl
- Detección: Modo de ionización por pulverización de iones turbo (positivo)

$C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron de la curva de concentración plasmática versus tiempo, y la AUC (área bajo la curva) de 0 a 24 h después de la administración se calculó de acuerdo con la regla trapezoidal usando la curva. Los resultados se muestran en la tabla 3 y en las figuras 6 y 7.

[Tabla 3]

		AUC*1	$C_{m\acute{a}x}$ *2	$T_{m\acute{a}x}$ *3
Montelukast	Ejemplo 1	231319 ± 35054	24833 ± 4366	3,3 ± 0,6
	Singulair® + Xyzal®	228783 ± 80531	25200 ± 13612	3,5 ± 0,6
Levocetirizina	Ejemplo 1	17106 ± 6340	2452 ± 259	0,5 ± 0,1
	Singulair® + Xyzal®	16200 ± 2582	2290 ± 472	0,8 ± 0,3
*1: Área bajo la curva (inicial a 24 h)				
*2: Concentración plasmática máxima				
*3: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima				

Como se muestra en la tabla 3, y las figuras 6 y 7, la formulación compuesta del Ejemplo 1 tenía una biodisponibilidad equivalente o superior que tomando los dos comprimidos de referencia de formulación única simultáneamente.

La formulación compuesta de acuerdo con el Ejemplo 1 dio como resultado valores similares de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de montelukast y levocetirizina a sus fármacos de referencia, comprimido de Singulair® y comprimido de Xyzal®, y no mostró retraso en los valores de $T_{m\acute{a}x}$, sino que más bien, ligeramente valor de $T_{m\acute{a}x}$.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación compuesta de cápsula dura, que comprende dos o más principios farmacéuticamente activos, en donde cada principio farmacéuticamente activo está contenido en un comprimido esferoidal de múltiples unidades (MUST), que tiene un diámetro en un intervalo de 1 a 4 mm, y de 4 a 40 MUST por cada principio farmacéuticamente activo están encapsulados en la cápsula dura; y en donde cada MUST tiene una relación entre diámetro y espesor en un intervalo de 1:0,7 a 1:1,3 y una relación entre espesor y altura de cilindro en un intervalo de 1:0,3 a 1:0,9.
- 10 2. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que el diámetro de cada MUST es menor o igual a 1/2 del diámetro interno de la cápsula dura.
- 15 3. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que la relación entre espesor y altura del cilindro está en un intervalo de 1:0,5 a 1:0,8.
- 20 4. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que la cápsula dura es cápsula dura n.º 0, cápsula dura n.º 1, cápsula dura n.º 2, cápsula dura n.º 3 o cápsula dura n.º 4.
- 25 5. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que cada principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo, que consiste en levocetirizina, montelukast, ambroxol, levodropropizina, losartán, ibersartán, amlodipina, rosuvastatina, atorvastatina, aspirina, clopidogrel, aceclofenaco, eperison, esomeprazol, naproxeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 6. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que cada MUST comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 35 7. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 6, en la que se selecciona el aditivo farmacéuticamente aceptable del grupo, que consiste en diluyentes, agente disgregante, aglutinante, estabilizante, lubricante, agente colorante y una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 40 8. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que cada MUST está recubierto de una capa de recubrimiento de película de polímero.
- 45 9. La formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, en la que uno o más de los principios farmacéuticamente activos se liberan inmediatamente.
10. Un método para preparar la formulación compuesta de cápsula dura de la reivindicación 1, que comprende:
- (1) preparar un MUST que tiene un diámetro en un intervalo de 1 a 4 mm, que comprende un principio farmacéuticamente activo; y
- (2) encapsular de 4 a 40 MUST en la cápsula dura, de manera que la formulación compuesta de la cápsula dura comprenda dos o más principios farmacéuticamente activos, en donde cada MUST tiene una relación entre el diámetro y el espesor en un intervalo de 1:0,7 a 1:1,3, y una relación entre el espesor y la altura de cilindro en un intervalo de 1:0,3 a 1:0,9.
11. El método de la reivindicación 10, que comprende además recubrir cada MUST con una película de polímero durante la etapa (1).

FIG. 1

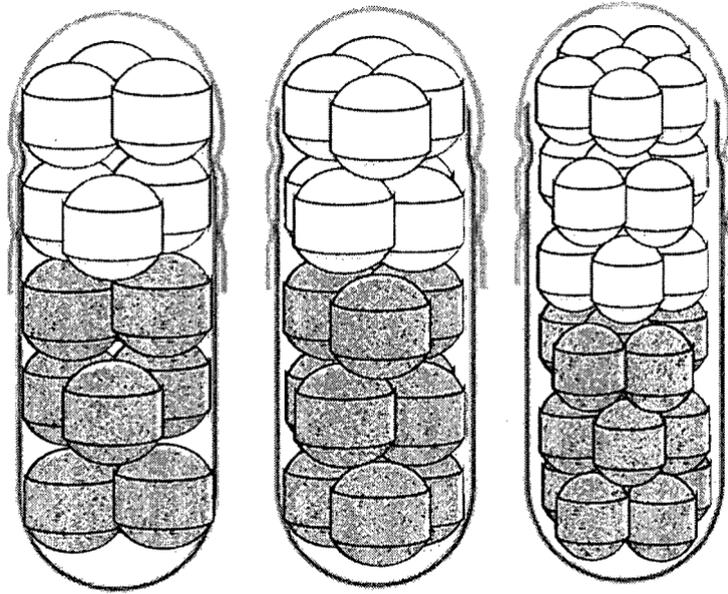


FIG. 2

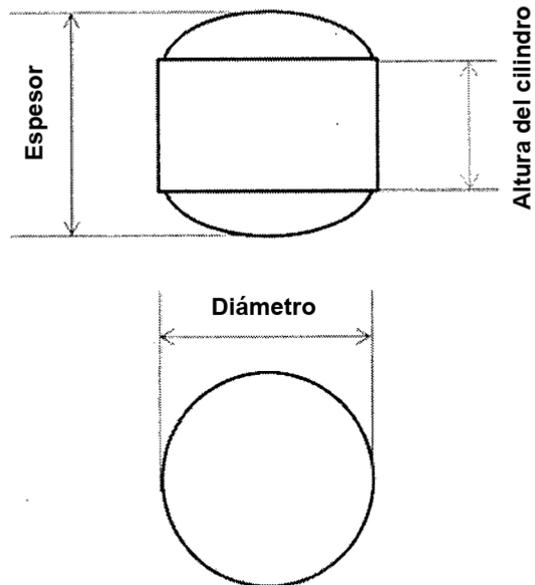


FIG. 3

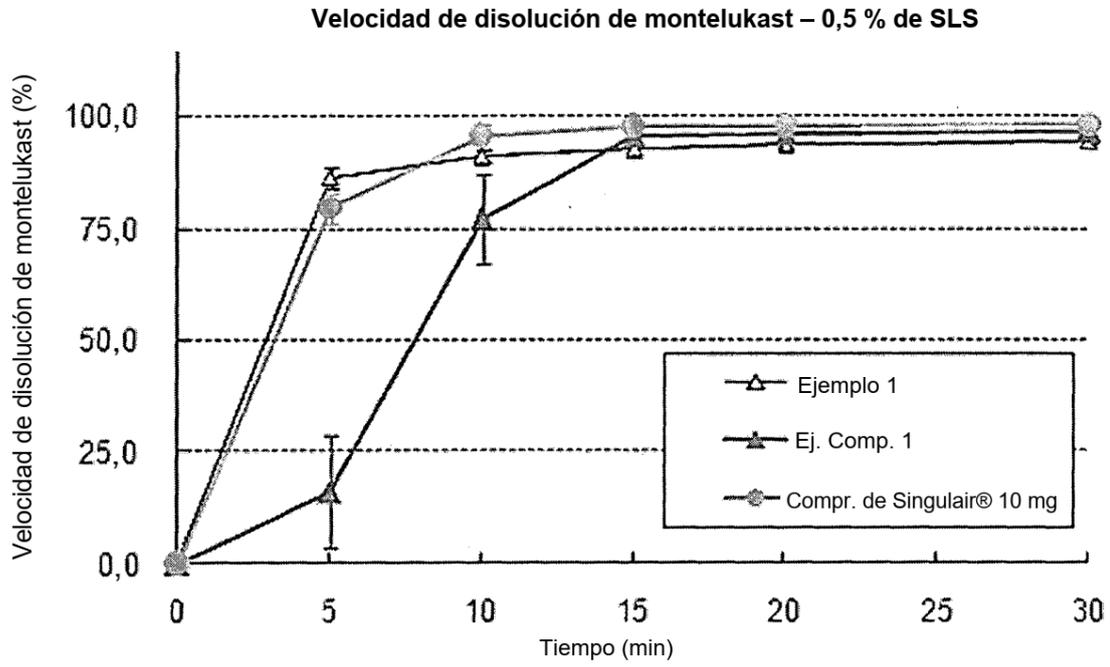


FIG. 4

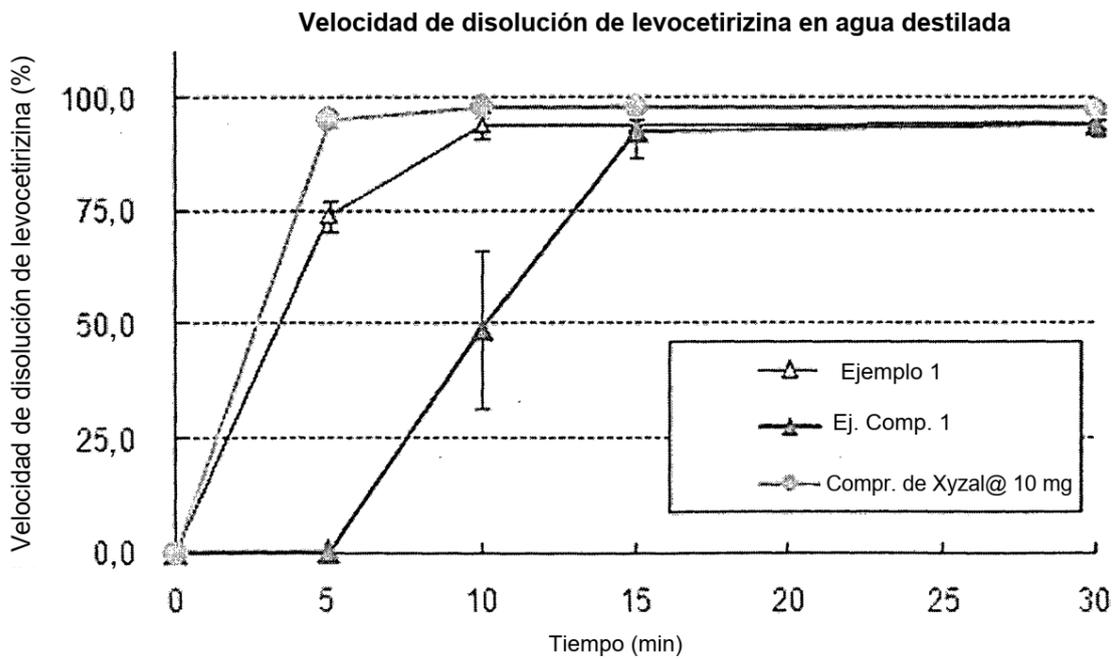


FIG. 5

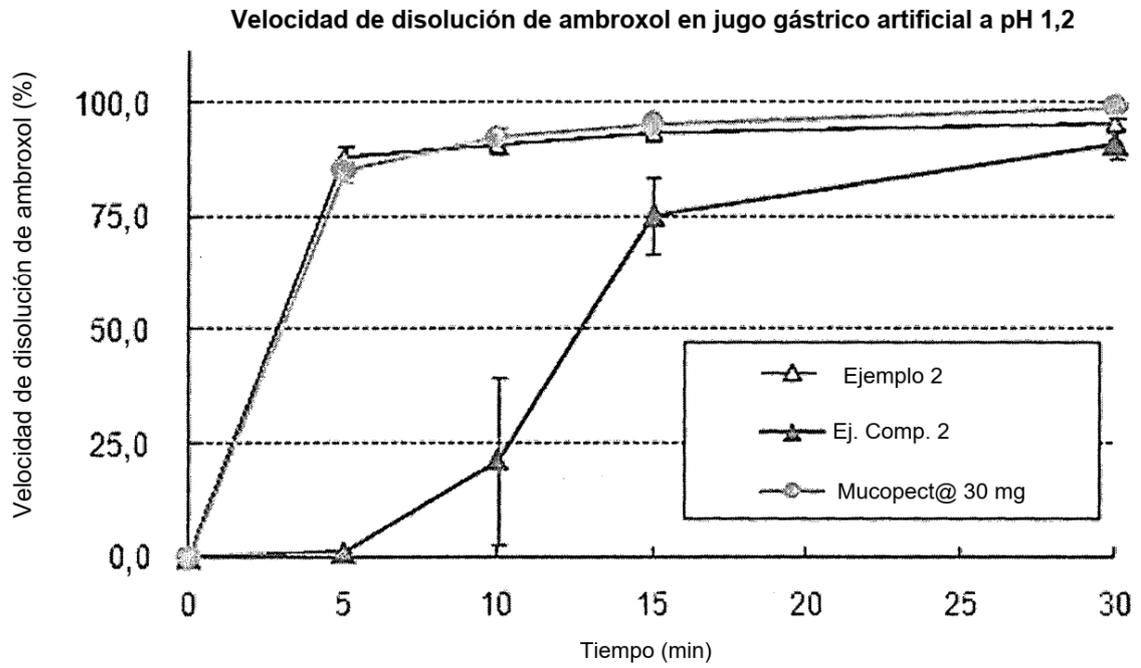


FIG. 6

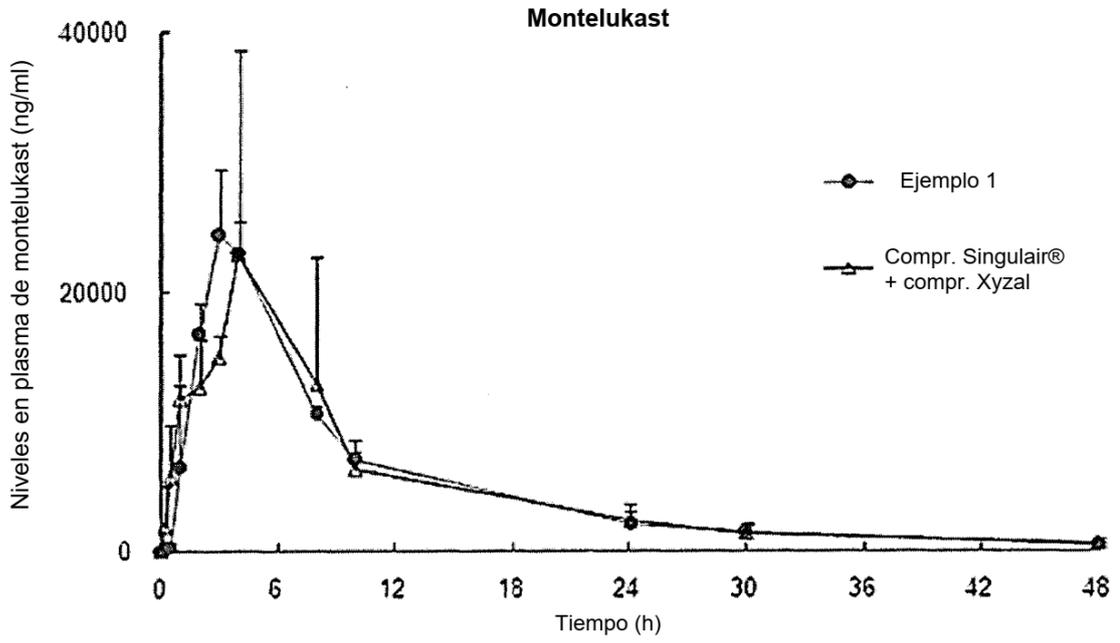


FIG. 7

