

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 428**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2022 E 22382623 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 4299063**

54 Título: **Cápsulas orales que comprenden comprimidos de atorvastatina que muestran un perfil de disolución y una biodisponibilidad adecuados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2024

73 Titular/es:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (100.0%)
Avenida Diagonal, 549, 5a planta
08029 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

FERNÁNDEZ MOLLAR, BERTA y
URBANO HURTADO, JAVIER

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 989 428 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

Cápsulas orales que comprenden comprimidos de atorvastatina que muestran un perfil de disolución y una biodisponibilidad adecuados.

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales, específicamente a cápsulas orales que comprenden al menos un comprimido de atorvastatina y a comprimidos de atorvastatina adecuados para su colocación dentro de cápsulas.

Antecedentes de la técnica

Las cápsulas son una forma farmacéutica bien conocida. Por lo general, se toman por vía oral, pero también pueden usarse como depósito para vías de administración alternativas como las vías por inhalación o rectal. Las cápsulas pueden ser cápsulas de cubierta dura, que por lo general contienen sólidos, o cápsulas de cubierta blanda, utilizadas principalmente para aceites y para principios activos que están disueltos o suspendidos en aceite.

Las cápsulas de cubierta dura pueden contener comprimidos (incluyendo minicomprimidos), ingredientes secos en polvo, granulados, microgránulos (pellets en inglés) o perlas o combinaciones de los mismos. Las cápsulas de cubierta dura se fabrican en dos mitades: un "cuerpo" de menor diámetro que se rellena y después se cierra con una "tapa" de mayor diámetro.

Las cápsulas están hechas de soluciones acuosas de agentes gelificantes, tales como proteínas animales (principalmente gelatina) o polisacáridos vegetales o sus derivados (tales como carragenanos y formas modificadas de almidón y celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa -HPMC-). Pueden añadirse otros ingredientes a la solución de agente gelificante, incluyendo plastificantes tales como polietilenglicol (PEG), glicerol, sorbitol, propilenglicol, copolímeros de bloque de PEO-PPO y otros polialcoholes y poliéteres para disminuir la dureza de las cápsulas, agentes colorantes, conservantes, agentes disgregantes, lubricantes y tratamientos de superficie.

Las cápsulas de cubierta dura son útiles para administrar varios principios activos al mismo tiempo. Estos principios activos pueden incorporarse, por ejemplo, en forma de comprimidos (incluyendo minicomprimidos), ingredientes secos en polvo, granulados, microgránulos, perlas o combinaciones de los mismos.

Cuando los agentes activos se incorporan en forma de comprimidos, los comprimidos por lo general se apilan como se muestra, por ejemplo, en la Figura 1 del documento WO 2009/118359 A2, incluido en el presente documento como la Figura 10.

Las cápsulas de cubierta dura útiles para la administración oral pueden tener una amplia gama de tamaños. Aunque se conocen cápsulas más grandes, los tamaños típicos varían de cápsulas de tamaño "000" a cápsulas de tamaño "5".

El volumen, la longitud bloqueada (la longitud exterior entre los extremos de la cápsula cuando el cuerpo y la tapa se colocan juntos medida desde la parte superior de la parte curva) y el diámetro externo del cuerpo (el cuerpo es la parte que tiene el diámetro más pequeño en comparación con la tapa) se tabulan a continuación para algunos tamaños de cápsulas comercializados por un proveedor de cápsulas importante sólo con fines ilustrativos.

Tamaño	Volumen (ml)	Longitud bloqueada (mm)	Diámetro del cuerpo ext. (mm)
5	0,13	11,1	4,68
4	0,21	14,3	5,05
3	0,30	15,9	5,57
2	0,37	18,0	6,07
1	0,50	19,4	6,63
0	0,68	21,7	7,34
0E	0,78	23,5	7,34
00	0,91	23,3	8,18
000	1,37	26,1	9,55

Como ejemplo, las cápsulas de tamaño "0" tienen un tamaño intermedio que es conveniente para los pacientes porque las cápsulas no son demasiado grandes para ser tragadas y permiten colocar en su interior varios comprimidos de tamaño reducido.

El tamaño de los comprimidos que han de colocarse dentro de las cápsulas de tamaño "0" debe tener una determinada tolerancia con respecto al diámetro interno del cuerpo con fines de fabricación (por ejemplo, para evitar que los comprimidos queden atascados en las paredes internas de la cápsula impidiendo la incorporación de otros comprimidos). Por lo general, en el interior pueden colocarse comprimidos con un diámetro máximo de

aproximadamente 6 mm (o 6,5 mm). El lugar disponible está limitado por el diámetro interno del cuerpo de la cápsula, que, por razones obvias, es inferior al valor del diámetro externo (en este caso 7,34 mm) debido al espesor de la propia cápsula.

En cuanto al número de comprimidos que pueden colocarse dentro de una cápsula, debe apreciarse que la longitud bloqueada es la longitud exterior de los extremos de la cápsula cuando está cerrada medida desde la parte superior de la parte curva. Por lo tanto, hay bastante menos altura en el interior que el valor de la longitud bloqueada para colocar los comprimidos apilados. Adicionalmente, la forma del comprimido, por ejemplo, un comprimido redondo plano o biconvexo, puede no encajar con la parte curva de la cápsula, reduciendo de este modo la altura eficaz disponible para los comprimidos. Considerando nuevamente las cápsulas de tamaño "0", lo ideal es que la suma del espesor de los comprimidos sea inferior a 17 mm para que se acomode en una longitud bloqueada de 21,7 mm. Esto significa que si, por ejemplo, han de colocarse 5 comprimidos dentro de una cápsula de tamaño "0", lo ideal es que la suma de sus espesores sea inferior a 17 mm. Además, cuando se rellenan las cápsulas, el cuerpo de la cápsula (que es más corto que la longitud bloqueada) se rellena y después se cierra con la tapa. Por lo tanto, lo ideal es que la altura total de los comprimidos apilados no sea superior a la longitud del cuerpo para evitar que los comprimidos salgan de la cápsula en el proceso.

En resumidas cuentas, para cápsulas que comprenden varios comprimidos en su interior, con el fin de que tengan un tamaño conveniente para los pacientes, los comprimidos colocados en el interior deben tener un diámetro y un espesor reducidos. Esta necesidad limita la cantidad de principio activo que ha de colocarse en dichos comprimidos y reduce las cantidades de excipientes que pueden colocarse, que, a su vez, pueden reducir la velocidad de disolución y la biodisponibilidad del agente activo de dichos comprimidos colocados dentro de una cápsula. Estos problemas son más importantes para los principios activos que muestran una solubilidad escasa.

La atorvastatina y sus sales muestran una solubilidad acuosa escasa y una permeabilidad elevada y, por lo tanto, se clasifican como clase II en el Sistema de clasificación de productos biofarmacéuticos (BCS, por sus siglas en inglés). La solubilidad acuosa escasa afecta a la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral.

La solubilidad del fármaco es una de sus propiedades fisicoquímicas más importantes en la liberación y absorción del fármaco, por lo que desempeña una función integral en la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral.

Hay disponibles en el mercado comprimidos que comprenden atorvastatina o sus sales. En estos comprimidos comerciales, la atorvastatina o sus sales, especialmente la atorvastatina de calcio, se encuentra generalmente comprendida en aproximadamente el 10 % peso/peso del peso total del comprimido. Por ejemplo, Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película contienen 86,6 mg de trihidrato de atorvastatina de calcio y tienen un peso total de 830 mg. Por lo tanto, la sal de atorvastatina está presente en un 10,4 % peso/peso (% p/p) con respecto al peso total del comprimido de atorvastatina. Se sabe que los excipientes mejoran la velocidad de disgregación y disolución de la atorvastatina y sus sales y por esta razón los comprimidos comerciales tienden a contener atorvastatina en un % peso/peso bajo para favorecer su disgregación y disolución. Los comprimidos genéricos de Atorvastatina producidos por otras empresas también tienen un % peso/peso bajo para favorecer su disolución. Por ejemplo, Atorvastatina Cinfa 80 mg comprimidos recubiertos (atorvastatina 80 mg comprimidos recubiertos) o Atorvastatina TEVAGEN 80 mg (atorvastatina 80 mg comprimidos recubiertos) contienen respectivamente el 7,7 y el 10,5 % p/p de atorvastatina de calcio con respecto al peso total del comprimido de atorvastatina.

En el documento WO 2014/195421 A1, se desvelaron cápsulas que incluían comprimidos separados que comprendían: a) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (una "estatina"), en particular, atorvastatina o rosuvastatina o sales de las mismas, y b) ácido acetilsalicílico (aspirina) de manera de minimizar la interacción del ácido acetilsalicílico con la estatina. De acuerdo con este documento, los comprimidos de estatina muestran una buena estabilidad manteniendo al mismo tiempo una liberación relativamente rápida de aspirina. Este efecto se consiguió mediante un tipo específico de recubrimiento aplicado a los comprimidos de aspirina en un intervalo específico de espesor de recubrimiento y usando al menos dos comprimidos de aspirina para conseguir un perfil de liberación rápida. En los ejemplos, las cápsulas también incluyen comprimidos que comprenden ramipril.

Las cápsulas desveladas en los Ejemplos 1 y 2 del documento WO 2014/195421 A1 contienen dos comprimidos de atorvastatina de 10 o 20 mg (véase la Tabla 1 en la página 19 del documento WO 2014/195421 A1).

El comprimido de atorvastatina de 10 mg comprende 10,845 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina en un peso total de 113 mg por comprimido recubierto, es decir, el 9,4 % p/p de atorvastatina (véase la Tabla 2 en las páginas 19-20) con respecto al peso total del comprimido recubierto.

El comprimido de atorvastatina de 20 mg comprende 21,69 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina en un peso total de 144,20 mg por comprimido recubierto, es decir, el 15,0 % p/p de atorvastatina (véase la Tabla 3 en la página 20) con respecto al peso total del comprimido recubierto.

- 5 La cantidad de Polisorbato 80, un tensioactivo no iónico, es inferior al 1,4 % p/p con respecto al peso total del comprimido recubierto tanto para los comprimidos de atorvastatina de 10 como para los de 20 mg.

10 El perfil de disolución sólo se desveló para los comprimidos recubiertos de aspirina. En este sentido, con el fin de acelerar el perfil de disolución de la aspirina, se usaron dos comprimidos de 50 mg que tenían un mayor porcentaje de excipientes en lugar de un único comprimido de 100 mg. Sin embargo, en el documento WO 2014/195421 A1 no había disponible ninguna información sobre el perfil de disolución o la biodisponibilidad de los comprimidos de atorvastatina.

15 Si un principio activo muestra una disolución escasa, como es el caso en el presente documento con la atorvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, basándose en el perfil de disolución de las cápsulas que comprenden comprimidos de atorvastatina solos, es extremadamente difícil predecir la biodisponibilidad oral de las mismas cuando dichos productos se comparan con un producto de referencia en tampones y medios de Control de Calidad convencionales (para los EE.UU., pH 1,0, 4,5 y 6,8). La colocación de comprimidos de atorvastatina en cápsulas complica adicionalmente el desarrollo, ya que la liberación de los principios activos (entre ellos la atorvastatina) se retrasa adicionalmente en el tiempo por la disolución de la cápsula. Adicionalmente, el tamaño de las cápsulas está limitado, limitando de este modo el tamaño de los comprimidos que pueden colocarse dentro de la cápsula. En resumidas cuentas, el desarrollo de comprimidos que han de colocarse dentro de una cápsula es mucho más complejo que el desarrollo de comprimidos convencionales debido a las limitaciones implícitas relacionadas con la cápsula. Al mismo tiempo, los comprimidos de atorvastatina deben ser estables.

25 Por lo tanto, a partir de lo que se sabe en la técnica, todavía existe la necesidad de preparar comprimidos de atorvastatina que puedan colocarse en una cápsula de tamaño razonable para los pacientes, en donde en dicha cápsula la atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma pueden mostrar una biodisponibilidad comparable a la de los productos de referencia aprobados.

30 **Resumen de la invención**

Los presentes inventores han desarrollado comprimidos de atorvastatina que comprenden carbonato de calcio granulado y tensioactivo no iónico en cantidades específicas en donde la atorvastatina está presente en porcentajes elevados. Estos comprimidos pueden colocarse en cápsulas de tamaño razonable para los pacientes, que muestren una biodisponibilidad comparable a la de los productos de referencia aprobados, tales como los comprimidos recubiertos con película Cardyl®. Mostrar una biodisponibilidad comparable a la de los productos de referencia aprobados es fundamental, porque esto permite la aprobación reguladora de dichos productos por parte de las agencias de medicamentos al mostrar bioequivalencia con respecto a dichos productos de referencia. De esta manera, pueden evitarse estudios adicionales de seguridad y eficacia innecesarios, largos y caros. Por lo tanto, los pacientes no están expuestos a estudios clínicos innecesarios con el fin de aprobar los medicamentos de acuerdo con la invención.

45 Además, este efecto es inesperado debido a la escasa disolución de la atorvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, basándose en el perfil de disolución de las cápsulas que comprenden comprimidos de atorvastatina solos. Con respecto a esto, el factor de similitud (f_2) desvelado en los ejemplos para las cápsulas de la invención mostró un perfil de disolución no comparable al del producto de referencia. Los perfiles de disolución se retrasaron significativamente en comparación con el producto de referencia en todos los valores de pH sometidos a ensayo. Sin embargo, sorprendentemente, las cápsulas de la invención mostraron una biodisponibilidad similar a la del producto de referencia.

Además, el perfil de disolución se aceleró sorprendentemente a pH 6,8 para las cápsulas de la invención que comprendían carbonato de calcio granulado con respecto al uso de carbonato de calcio convencional (véase la sección de ejemplos).

55 Por otro lado, los comprimidos de atorvastatina de la presente invención también permiten colocar dosis más elevadas de atorvastatina en menos comprimidos que los que se requerirían usando los comprimidos de la técnica anterior o sólo un comprimido y al mismo tiempo muestran una biodisponibilidad adecuada. Esto permite colocar, por ejemplo, una dosis de 20 o 40 mg en sólo un comprimido pequeño o la dosis de 80 mg de atorvastatina en no más de dos comprimidos en una cápsula de tamaño "0" o proporcionar más espacio para ingredientes adicionales de la cápsula. Esto también permite colocar comprimidos de atorvastatina junto con comprimidos de otros principios activos, tal como en polipíldoras cardiovasculares como las desveladas en el documento WO 2014/195421 A1, en cápsulas de un tamaño aceptable para los pacientes.

Así, la presente invención se refiere a una cápsula oral que comprende al menos un comprimido de atorvastatina, en donde dichos comprimidos de atorvastatina comprenden:

- a) una cantidad del 25-35 % peso/peso de atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
 - b) una cantidad del 2-3 % peso/peso de un tensioactivo no iónico, y
 - c) una cantidad del 20-35 % peso/peso de carbonato de calcio granulado,
- en donde todas las cantidades en % peso/peso se calculan con respecto al peso total del comprimido de atorvastatina.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película, comprimidos de los Ejemplos 1-3 y de los Ejemplos comparativos 1-3 a pH = 1 a 50 rpm y 900 ml.

- 15 La Figura 2 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película, de los Ejemplos 1-3 y de los Ejemplos comparativos 1-3 a pH 4,5 a 50 rpm y 900 ml.

La Figura 3 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película, de los Ejemplos 1-3 y de los Ejemplos comparativos 1-3 a pH 6,8 a 50 rpm y 900 ml.

- 20 La Figura 4 muestra los perfiles de disolución de comprimidos de Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película, del Ejemplo 4 y del Ejemplo comparativo 4 a pH 6,8 a 50 rpm y 900 ml.

- 25 La Figura 5 muestra los perfiles de disolución de Cápsulas del Ejemplo 4 y cápsulas del Ejemplo comparativo 4 a pH = 6,8 a 75 rpm y 900 ml.

La Figura 6 muestra los perfiles de disolución de Cápsulas del Ejemplo 1 y cápsulas del Ejemplo comparativo 1 a pH = 6,8 a 75 rpm y 900 ml.

- 30 La Figura 7 muestra los perfiles de disolución de Cápsulas del Ejemplo 1, Cápsulas del Ejemplo 4, Cápsulas del Ejemplo comparativo 3 y Cápsulas del Ejemplo comparativo 4 a pH = 1,0, a 50 rpm y 900 ml.

La Figura 8 muestra los perfiles de disolución de Cápsulas del Ejemplo 1, Cápsulas del Ejemplo 4, Cápsulas del Ejemplo comparativo 3 y Cápsulas del Ejemplo comparativo 4 a pH = 4,5 a 50 rpm y 900 ml.

- 35 La Figura 9 muestra los perfiles de disolución de Cápsulas del Ejemplo 1, Cápsulas del Ejemplo 4, Cápsulas del Ejemplo comparativo 3 y Cápsulas del Ejemplo comparativo 4 a pH = 6,8, a 75 rpm y 900 ml.

La Figura 10 muestra una cápsula que comprende comprimidos.

40 Descripción detallada de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a una cápsula oral que comprende al menos un comprimido de atorvastatina, en donde dichos comprimidos de atorvastatina comprenden: a) una cantidad del 25-35 % peso/peso de atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, b) una cantidad del 2-3 % peso/peso de un tensioactivo no iónico y c) una cantidad del 20-35 % peso/peso de carbonato de calcio granulado, en donde todas las cantidades en % peso/peso se calculan con respecto al peso total del comprimido de atorvastatina.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término "comprimido" incluye comprimidos, minicomprimidos o microcomprimidos. De forma similar, el término "cápsula" también puede referirse a microcápsulas. Las cápsulas adecuadas pueden ser cápsulas de cubierta dura o blanda. Las cápsulas pueden estar hechas de gelatina, almidón o un material celulósico, tal como cápsulas de HPMC, prefiriéndose las cápsulas de gelatina de cubierta dura. Las cápsulas de gelatina de cubierta dura de dos piezas podrían sellarse opcionalmente mediante bandas de gelatina o similares o simplemente cerrarse.

Para los fines de la invención, cualquier intervalo que aparezca incluye el punto final tanto inferior como superior del intervalo.

- 60 Como se usan en el presente documento, el término "aspirina" o la expresión "ácido acetilsalicílico" se usan indistintamente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" como "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables".

La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" pretende definir, pero sin limitación, sales tales como las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de aluminio, sales de amonio o sales con aminas orgánicas tales como benzetina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) o procaína.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" pretende definir, pero sin limitación, sales tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) o p-toluenosulfonato (tosilato).

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de atorvastatina que contienen ácido carboxílico libre pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de atorvastatina con una base adecuada, por lo general un equivalente, en un disolvente o sistema disolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzetina, colina, dietanolamina, piperazina y trometamina. La sal puede aislarse por concentración a sequedad o por adición de un no disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferentemente mezclando una solución del ácido con una solución de una sal diferente del catión (etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), empleando un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo) en el cual precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse de otro modo mediante concentración y/o adición de un no disolvente. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de atorvastatina que contienen grupos amina libres pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar la forma de base libre de atorvastatina con el ácido adecuado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (por ejemplo, el clorhidrato, el bromhidrato, el p-toluenosulfonato, el acetato), la forma de hidrógeno de un ácido dibásico (por ejemplo, el hidrogenosulfato, el succinato) o la forma de dihidrógeno de un ácido tribásico (por ejemplo, el dihidrógeno fosfato, el citrato), se emplea al menos un equivalente molar y por lo general un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se desean sales tales como el sulfato, el hemisuccinato, el hidrogenofosfato o el fosfato, generalmente se usarán los equivalentes químicos apropiados y exactos del ácido. La base libre y el ácido por lo general se combinan en un cosolvente en el que precipita la sal deseada o pueden aislarse de otro modo mediante concentración y/o adición de un no disolvente.

La atorvastatina o sus sales pueden estar en forma cristalina, ya sea como compuestos de solvatación libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular que comprende la atorvastatina o una sal de la misma, y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de una o más moléculas de disolvente unidas por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando la una o más moléculas de disolvente que forman parte del complejo molecular es agua, el solvato es un hidrato.

La atorvastatina también puede estar en forma amorfa para los fines de la presente invención. En una realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que la atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma están en forma cristalina.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que la atorvastatina está en forma de una sal de calcio o magnesio de atorvastatina.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que el comprimido de atorvastatina se prepara usando trihidrato de atorvastatina de calcio cristalino.

Como se usa en este documento, el término "Dv90" es el diámetro máximo de partícula por debajo del cual existe el 90 % del volumen de la muestra. De acuerdo con la presente invención, el Dv90 se mide mediante difracción láser. El diámetro del volumen esférico equivalente a Dv90 encontrado de este modo es una representación estadística del punto del 90 % en un gráfico de frecuencia acumulada. Los diámetros de volumen de esfera equivalente Dv90 de las partículas del compuesto (atorvastatina o sus sales) se evalúa usando un analizador de distribución de tamaño de partícula Malver Mastersizer 2000 u otro equipo similar reconocido por los expertos en la materia. Usando dicho instrumento se obtienen valores para una suspensión de las partículas de tamaño desconocido, y el instrumento se controla usando una muestra de control que tiene partículas dentro del intervalo de tamaño esperado basándose en el análisis estadístico de la muestra de control. El tamaño de partícula del compuesto antes de su formulación en una composición farmacéutica se puede medir, por ejemplo, de la siguiente manera. El análisis de distribución de tamaño de partícula por dispersión láser se realiza en una pequeña muestra del material reducido, que se suspende en aproximadamente 180 ml de solución dispersante. Antes de la suspensión de la muestra, se prepara una solución dispersante que contiene SPAN 80 al 0,1 % en ciclohexano y se presatura con el compuesto. La solución dispersante se filtra a través de un filtro de membrana microporosa de 0,2 micras para proporcionar una solución dispersante sin partículas. Después, la muestra se añade a la solución dispersante hasta que se consiga un nivel aceptable de oscurecimiento de la luz láser, momento en el que se mide la distribución de tamaño de partícula. Se realizan mediciones por triplicado como mínimo a) para proporcionar mediciones más fiables y b) para verificar el muestreo equivalente del material suspendido. Los resultados se registran automáticamente y se muestran

gráficamente para proporcionar un % acumulado de subdimensión frente a diámetro y un porcentaje de frecuencia frente a diámetro para la muestra. A partir de esto, se deriva el valor del diámetro del volumen esférico equivalente d90 (Dv90) (valor de subdimensión acumulativo del 90 %).

- 5 En una realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que la atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma muestran Dv90 < 50 micras.

10 Se entiende por "carbonato de calcio granulado" el carbonato de calcio granulado con un aglutinante tal como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, maltodextrina, sorbitol, polivinilpirrolidona (PVP), goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alginato de sodio (Na-Alg), gelatina, jarabe, polietilenglicol (PEG), Eudragit® E 100 (un copolímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo con una relación de 2:1:1) o mezclas de los mismos. El carbonato de calcio se granula preferentemente con aglutinantes a través de granulación en húmedo.

15 El carbonato de calcio granulado puede caracterizarse por una distribución de tamaño de partícula en la que el 8 % o menos del peso de los gránulos muestra un diámetro de 500 micras o más y el 85 % o más del peso de los gránulos muestra un diámetro superior o igual a 80 micras, ambos medidos mediante tamización analítica. Preferentemente, el 5 % o menos del peso de los gránulos de carbonato de calcio granulado presenta un diámetro de 500 micras o más y el 90 % o más del peso de los gránulos presenta un diámetro superior o igual a 80 micras, ambos medidos mediante tamización analítica.

20 La distribución de tamaño de partícula se estima mediante tamización analítica mediante agitación mecánica (método de tamización en seco). Procedimiento: Tarar cada tamiz de ensayo al 0,1g más cercano. Colocar una cantidad pesada con precisión de la muestra de ensayo en el tamiz superior (el más grueso) y volver a colocar la tapa. Agitar el nido de tamices durante 5 min usando vibraciones con una amplitud de vibración de 2 mm y una frecuencia de 50 Hz, después retirar con cuidado cada tamiz del nido sin pérdida de material. Volver a pesar cada tamiz y determinar la masa de material en cada uno. Determinar la masa de material en el recipiente colector de
25 manera similar.

30 Las densidades aparentes del carbonato de calcio granulado útiles para la invención por lo general varían de 0,5 a 0,9 g/ml, preferentemente de 0,55 a 0,85 g/ml. Las densidades aparentes se miden de acuerdo con el método 1 de la Farmacopea Europea, 10.7, sección "2.9.34. Densidad aparente y densidad golpeada de los polvos" realizando 500 y 1250 golpecitos en la misma muestra de polvo y leyendo los volúmenes correspondientes V500 y V1250 a la unidad graduada más cercana.

35 El carbonato de calcio granulado está disponible como excipiente comercial, por ejemplo, en la gama de productos comercializados con el nombre comercial Scoralite® DC, por SCORA S.A.S., incluyendo carbonato de calcio granulado con diferentes aglutinantes. La gama de productos Scoralite® DC está diseñada para usarse en compresión directa e incluye: Scoralite® DC 90ST y 95ST, con un 10 % y un 5 % de almidón de maíz, Scoralite® CC 90pST, con un 10 % de almidón pregelatinizado, Scoralite® DC 90MD y 95MD, con un 10 % y un 5 % de maltodextrina, Scoralite® DC SO, con sorbitol, Scoralite® CC 97PVP, con un 3 % de polivinilpirrolidona, Scoralite® DC90 y 95AC, con un 10 % y un 5 % de goma arábica.

40 En una realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención comprende al menos un comprimido de atorvastatina que comprende carbonato de calcio granulado, en el que el carbonato de calcio granulado es carbonato de calcio granulado con un aglutinante en una cantidad igual o inferior al 20 % peso/peso, en donde el % peso/peso se calcula con respecto al peso total de carbonato de calcio granulado.

45 En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención comprende al menos un comprimido de atorvastatina que comprende carbonato de calcio granulado, en el que el carbonato de calcio granulado comprende una cantidad de aglutinante igual o inferior al 10 % peso/peso, en donde el % peso/peso se calcula con respecto al peso total de carbonato de calcio granulado.

50 En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención comprende al menos un comprimido de atorvastatina que comprende carbonato de calcio granulado, en el que el carbonato de calcio granulado es carbonato de calcio granulado con un aglutinante seleccionado de: almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de patata, maltodextrina, sorbitol, polivinilpirrolidona (PVP), goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alginato de sodio (Na-Alg), gelatina, jarabe, polietilenglicol (PEG), un copolímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo con una relación de 2:1:1, y mezclas de los mismos.

55 En otra realización específica, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención comprende al menos un comprimido de atorvastatina que comprende carbonato de calcio granulado, en el que el carbonato de calcio granulado es carbonato de calcio granulado con almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos. En una realización adicional, el carbonato de calcio granulado comprende una cantidad de almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos igual o inferior al 20 % peso/peso, en donde el % peso/peso se calcula con respecto al peso total del carbonato de calcio granulado. En una realización adicional, en

combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención comprende al menos un comprimido de atorvastatina que comprende carbonato de calcio granulado que comprende una cantidad de almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos igual o inferior al 10 % peso/peso. En una realización adicional, el carbonato de calcio granulado comprende una cantidad de almidón o almidón pregelatinizado del 5-10 % peso/peso. En las realizaciones de este párrafo, el % peso/peso se calcula con respecto al peso total del carbonato de calcio granulado.

Un tensioactivo no iónico es una molécula anfifílica que tiene una parte hidrófoba y una parte hidrófila, lo que le permite ser una molécula tensioactiva, que está sustancialmente no ionizada (es decir, sin carga) en agua a pH neutro.

Los tensioactivos no iónicos adecuados para la presente invención incluyen, pero no están limitados a, copolímeros de bloque de óxido de etileno y propileno, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos de cadena media, ciclodextrinas, polietilenglicoles, ésteres alquílicos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (es decir, polisorbatos), polioxiglicéridos, polioxietilen alcohol graso éteres, derivados del aceite de ricino polioxietilenado, ésteres alquílicos de polioxietileno, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, ésteres de polipropilenglicoles, mezclas de los mismos y similares.

Los copolímeros de bloque de óxido de etileno y propileno conocidos como poloxámeros son copolímeros compuestos por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno. Los poloxámeros se definen mediante un número de tres dígitos, en donde los dos primeros dígitos multiplicados por 100 proporcionan la masa molecular aproximada del núcleo de polioxipropileno, y el último dígito multiplicado por 10 proporciona el contenido porcentual de polioxietileno. Son ejemplos de poloxámeros adecuados el poloxámero 124, 188, 237, 331, 338, 407 y similares. Son ejemplos de copolímeros de bloque comerciales de óxido de etileno y propileno Kolliphor® P188, Kolliphor® P188 micro, Kolliphor® P237, Kolliphor® P338, Kolliphor® P407, Kolliphor® P407 micro, Synperonic® PE/F 127, Synperonic® PE/F 68, Synperonic® PE/F 108, Synperonic® PE/F 44 y Synperonic® PE/F 101.

Los ésteres de ácidos grasos son ésteres de un ácido graso (los ácidos grasos son ácidos carboxílicos saturados o insaturados, lineales o ramificados, de 10 a 22 carbonos) esterificados a un resto alcohol, incluyendo polioles tales como el glicol. Son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados monooleato de glicerilo (tal como Capmul GMO-50 o CremerCOOR® GMO 90), monoestearato de glicerilo (tal como Capmul GMS-50K o Cutina® GMS V), caprilato de glicerilo (tal como Capmul MCM C8 o Capmul MCM C8 EP), caprato de glicerilo (tal como Capmul MCM C10) y similares.

Un triglicérido de cadena media es un resto de glicerol esterificado con tres ácidos grasos de cadena media. Los ácidos grasos de cadena media se consideran ácidos grasos con una longitud de 6 a 12 átomos de carbono, tales como ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico o ácido laurico. Son ejemplos de triglicéridos de cadena media el triglicérido caprílico, el triglicérido caprílico/cáprico y similares. Son ejemplos comerciales de triglicéridos de cadena media Miglyol® 812, Aceite MCT 60/40 Bergabest®, Aceite MCT 70/30 Bergabest®, Aceite MCT 8/100 Bergabest®, Captex® 355, Captex® 355 EP/NF, Captex® 355 EP/NF/JPE, Captex® 355 bajo C6, Crodamol® GTCC-PN, Labrafac® CC, Labrafac® Lipófilo WL1349; Myritol® 318, Myritol® 812, Myritol® 312, Neobee® 895, Neobee® 1053 y Waglinol® 3/9280.

Las ciclodextrinas son una familia de moléculas compuestas por moléculas de azúcar unidas para formar un anillo. Son ejemplos de ciclodextrinas α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, 2-hidroxietil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina, trimetil- β -ciclodextrina y similares. Son ejemplos de ciclodextrinas comerciales la ciclodextrina Cavitron W7 HP5 Pharma, la ciclodextrina Cavitron W7 HP7 Pharma, Cavamax W6 Pharma, Cavamax W7 Pharma, Cavamax W8 Pharma y Klepsose® DC.

Los polietilenglicoles, también conocidos como macrogoles, PEG u óxidos de polietileno, son polímeros de óxido de etileno de diferente longitud. Los diferentes grados de polietilenglicoles se denominan PEG seguido de un número que indica el peso molecular promedio. Son ejemplos de polietilenglicoles adecuados PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, PEG 600, PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1540, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 4600, PEG 8000 y similares. Son ejemplos de polietilenglicoles comerciales PEG 300 Kollisolv®, PEG 400 Kollisolv®, PEG 400 Renex™, PEG 1500 Renex™, PEG 4000 Renex™ y PEG 6000 Renex™.

Los ésteres alquílicos de sorbitano son moléculas derivadas del sorbitano esterificado con uno o más ácidos grasos. Son ésteres alquílicos de sorbitano adecuados monoisoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, sesquisoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trilaurato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano y similares. Son ejemplos comerciales Sorbester® P17, Sorbirol® L, Hodag®, Lamesorb®, Liposorb®, Montane®, Nikkol®, Polycon®, Sorgon® or Span® 20, Span® 40, Span® 60, Span® 65, Span® 80, Span® 85, y SP Span® 60 MBAL.

Los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (también conocidos como polisorbatos) son moléculas derivadas de restos de sorbitano polietilenglicolado esterificados con uno o más ácidos grasos. Son ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano adecuados polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 21 (monolaurato de polioxietilen (4) sorbitano), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietilen (20)

sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 61 (monoestearato de polioxietilen (4) sorbitano), polisorbato 65 (triestearato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 80 (monooleato de polioxietilen (20) sorbitano), polisorbato 81 (monooleato de polioxietilen (5) sorbitano), polisorbato 85 (trioleato de polioxietilen (20) sorbitano) y polisorbato 120 (monoisoestearato de polioxietilen (20) sorbitano). Hay dos formas de referirse a esta familia de compuestos, "polisorbatos" más un número o "polioxietileno" más un número y el ácido graso presente. El número que sigue a "polisorbato" está relacionado con el tipo de ácido graso asociado a la parte de polioxietilensorbitano de la molécula. El monolaurato se indica con 20, el monopalmitato se indica con 40, el monoestearato con 60 y el monooleato con 80. Cuando el segundo dígito es cero, los polisorbatos incluyen un total de 20 unidades de oxietileno $-(CH_2CH_2O)-$. Cuando el segundo dígito no es cero, los polisorbatos incluyen un total de unidades de oxietileno $-(CH_2CH_2O)-$ distinto de 20. En la segunda forma de referirse a estos compuestos, el número que sigue a "polioxietileno" se refiere al número total de unidades de oxietileno $-(CH_2CH_2O)-$ que se encuentran en la molécula. Son ejemplos comerciales Tween® 20, Tween® 21, Tween® 40, Tween® 60, Tween® 61, Tween® 65, Tween® 80, Tween® 81, Tween® 85, Kolliphor® PS 20, Kolliphor® PS 60 y Kolliphor® PS 80.

Los polioxilglicéridos son mezclas de monoésteres, diésteres y triésteres de glicerol, y monoésteres y diésteres de polietilenglicoles (PEG). El resto de polioxietileno se denomina comúnmente macrogol o polioxilo y un dígito que proporciona el número de unidades de óxido de etileno. Son ejemplos adecuados de polioxilglicéridos macrogolglicéridos de caprilcaproílo (tales como Labrasol®), macrogolglicéridos de lauroílo (tales como Gelucire® 44/14 y similares), macrogolglicéridos de linoleoílo (tales como Labrafil® M2125CS, macrogolglicéridos de oleoílo (tales como Labrafil® M1944CS), éster monocetílico de polietilenglicol, macrogolglicéridos de estearoílo (tales como Gelucire® 50/13) y similares.

Los éteres de polioxietileno y alcohol graso son moléculas compuestas por un alcohol graso eterificado con un polietilenglicol de una longitud determinada, tales como polietilenglicol monooleil éter, polietilenglicol monolauril éter, polietilenglicol monoestearil éter y similares. Son ejemplos comerciales los miembros de la familia Brij® tales como Brij® O2, Brij® O10, Brij® CS17, Brij® S2, Brij® S10, Brij® S2, Brij® C20, Brij® L23, Brij® IC20, Brij® LT3 y Brij® CS25.

Los derivados de aceite de ricino con polioxietileno son moléculas de aceite de ricino eterificadas con polietilenglicol. Ejemplos de derivados de aceite de ricino con polioxietileno son el ricinoleato de macrogolglicerol, aceite de ricino de polioxilo 35, hidroxiestearato de macrogolglicerol, aceite de ricino hidrogenado de PEG-40, aceite de ricino de PEG-35, aceite de ricino de polioxilo (tal como Kolliphor® RH 40 o Kolliphor® EL/ELP) y similares.

Los ésteres alquílicos de polioxietileno son ésteres de alcohol polioxietilénico y un ácido alquilcarboxílico. Son ésteres de ácidos grasos de polioxietileno adecuados los ésteres de estearato de polioxietileno tales como estearatos de polioxilo 2, 4, 6, 8, 12, 20, 30, 40, 50, 100 o 150; diestearatos de polioxietileno 12, 32 y 150 y similares. Son ejemplos comerciales Protamate® 200-OC (oleato de PEG-4), Protamate® 200-DPS (estearato de PEG-4), Protamate® 300-DPS (estearato de PEG-6), Protamate® 400-DPS (estearato de PEG-8), Protamate® 600-DPS (estearato de PEG-12), Protamate® 1540-DPS (estearato de PEG-40), Protamate® 2000-DPS (estearato de PEG-40), Protamate® 4400-DPS (estearato de PEG-100), Protamate® 200-ML (laurato de PEG-4), Protamate® 400-ML (laurato de PEG-8), Protamate® 600-ML (laurato de PEG-15), Protamate® 400-DO (dioleato de PEG-8), Protamate® 200-DS (diestearato de PEG-4), Protamate® 400-DS (diestearato de PEG-8), Protamate® 600-DS (diestearato de PEG-12), Protamate® 6000-DS (diestearato de PEG-150), Protamate® 200-DL (dilaurato de PEG-8) y Protamate® 400-DL (dilaurato de PEG-8).

El copolímero de injerto de polietilenglicol con polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo es un copolímero que consiste en una cadena polimérica principal o estructura principal (polietilenglicol) unida por enlace covalente a una o más cadenas laterales (copolímero de vinilcaprolactama y acetato de vinilo), tal como un copolímero de injerto de PEG 6000 con vinilcaprolactama y acetato de vinilo disponible en el mercado como Soluplus®.

Los ésteres de polipropilenglicoles son moléculas compuestas por un resto de polipropilenglicol esterificado con ácidos grasos. Son ejemplos adecuados dicaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, dicaprilcaprato de propilenglicol (tal como Labrafac™ PG) y similares.

En una realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que el tensioactivo no iónico del comprimido de atorvastatina comprende un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que el éster de ácido graso de polioxietilensorbitano del comprimido de atorvastatina se selecciona del grupo que consiste en: polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 y mezclas de los mismos.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que el éster de ácido graso de polioxietilensorbitano del comprimido de atorvastatina es polisorbato 80.

Además de la atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tensioactivo no iónico y carbonato de calcio granulado, los comprimidos de atorvastatina de acuerdo con la presente invención pueden contener

- generalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, diluyentes, lubricantes, agentes disgregantes, cargas, estabilizantes, otros tensioactivos, agentes colorantes, agentes antiadhesivos (agentes de deslizamiento), agentes de recubrimiento y similares. Las expresiones "excipientes farmacéuticamente aceptables", "excipientes farmacéuticamente compatibles" y "excipientes" se usan indistintamente en la presente divulgación. Se refieren a sustancias no PAF tales como aglutinantes, diluyentes, lubricantes, agentes disgregantes, cargas, estabilizantes, tensioactivos, agentes colorantes, agentes antiadhesivos (agentes de deslizamiento), agentes de recubrimiento y similares utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. Generalmente son seguros para la administración a seres humanos de acuerdo con los estándares gubernamentales establecidos.
- Los aglutinantes se usan para transmitir cualidades cohesivas a una forma farmacéutica. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, goma arábica, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares) y arcillas de esmectita lavadas con agua tales como Veegum®.
- Los diluyentes se usan normalmente para aumentar el volumen de manera que se obtenga, en última instancia, una unidad de dosificación de tamaño práctico, por ejemplo, un comprimido. Los diluyentes adecuados incluyen carbonatos de metales alcalinos, derivados de celulosa (celulosa microcristalina, acetato de celulosa, etc.), fosfatos, maltodextrina, dextrina, fructosa, dextrosa, palmitoestearato de glicerilo, lactitol, lactosa, incluyendo lactosa de compresión directa, maltosa, manitol, sorbitol, almidón, talco, xilitol y/o hidratos de los mismos, y/o derivados de los mismos.
- Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearatos metálicos (tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio), ésteres de ácidos grasos (tales como estearilfumarato de sodio), ácidos grasos (tales como ácido esteárico), alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicoles (PEG), laurilsulfato metálico (como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio), cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, talco, talco siliconado y/o hidratos de los mismos.
- Los agentes disgregantes utilizados en la presente invención permiten que la forma farmacéutica se disperse en agua fácil y rápidamente. Los agentes disgregantes pueden seleccionarse de un grupo que comprende polímeros que tienen características de dispersión elevadas tales como hidroxipropilcelulosa reticulada, polivinilpirrolidona, polímeros de alto peso molecular, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona; los productos conocidos con las marcas Kollidon® CL, Polyplasdone®, ácido alginico, alginato de sodio y almidón de maíz.
- Otros agentes básicos que pueden usarse adicionalmente en la presente invención son solubles en agua o insolubles en agua y se seleccionan de un grupo que comprende meglumina, trometamol, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, gluconato de calcio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato dipotásico, fosfato tripotásico, tartrato de sodio, acetato de sodio, glicerofosfato de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, dihidroxi aluminio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de aluminio, aminoacetato de dihidroxi aluminio, dietanolamina, trietanolamina, N-metil-glucamina, glucosamina, etilendiamina, trietilamina, isopropilamina, diisopropilamina y combinaciones de los mismos.
- Los estabilizantes se usan para inhibir o retardar reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.
- Otros tensioactivos que pueden usarse opcionalmente en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, catiónicos y anfóteros, tales como laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo, gelatina, caseína, lecitina, dextrano. El laurilsulfato de sodio es un tensioactivo opcional preferido de acuerdo con la invención.
- En la presente invención pueden usarse agentes antiadhesivos (agentes de deslizamiento) para evitar que la mezcla que comprende agentes activos se adhiera a las superficies del dispositivo y de la máquina y cree superficies rugosas. Las sustancias utilizadas para este fin pueden comprender uno o más componentes seleccionados de un grupo que comprende talco, dióxido de silicona coloidal (Aerosil, Syloid, Cab-OSil), estearato de magnesio y almidón de maíz.
- Pueden usarse agentes de recubrimiento para recubrir comprimidos de atorvastatina u otros principios activos. Para recubrir comprimidos de atorvastatina se prefieren agentes de recubrimiento que no modifiquen el perfil de disolución, tales como recubrimientos convencionales a base de HPMC u otros bien conocidos en la técnica.
- Cada comprimido de atorvastatina puede contener preferentemente atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en dosis de 5 a 90 mg, más preferentemente en dosis de 10 a 40 mg.
- Opcionalmente se puede incluir aspirina (ácido acetilsalicílico) en las cápsulas de la invención. La aspirina puede incluirse, por ejemplo, en forma de comprimidos, gránulos, perlas, microgránulos o polvos.

Las cápsulas de la invención pueden comprender además comprimidos, comprimidos recubiertos, perlas, microgránulos, gránulos o polvos que comprenden un inhibidor del sistema renina-angiotensina como agente activo.

El sistema renina aldosterona angiotensina (SRAA) se puede bloquear a diversos niveles. Los inhibidores de la renina, los inhibidores de la ECA (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) representan las principales clases de fármacos que bloquean el SRAA. Los inhibidores de la renina a los que se aplica la presente invención son cualquiera de aquellos que tienen actividad inhibidora de la renina *in vivo*. En una realización, el inhibidor de la renina se selecciona preferentemente de aliskirén, ditekirén, terlakirén, zankirén, RO 66-1132, RO 66-1168, VTP27999, ACT-280778 y TAK-272, y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados e isómeros de los mismos. Un BRA de acuerdo con la invención es cualquier molécula que pueda antagonizar o bloquear específicamente la acción de los receptores de angiotensina II tipo 1 (receptores ATI). Los BRA adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177 y ZD-8731, y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados e isómeros de los mismos.

En una realización preferida, el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Un IECA de acuerdo con la invención es cualquier molécula que pueda inhibir específicamente la actividad enzimática de la enzima convertidora de angiotensina. Los IECA adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, benazepril, benazeprilat, captopril, zofenopril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, ceronapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, alacepril, cilazapril, delapril, imidapril, rentiapril, spirapril, temocapril y moveltipril, y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados e isómeros de los mismos. En una realización, el IECA preferido es ramipril y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización particular, se incluye ramipril en las cápsulas de la invención. También se puede incluir ramipril, por ejemplo, en forma de comprimidos, gránulos, perlas, microgránulos o en forma de polvo.

El ramipril es un profármaco, que se hidroliza rápidamente después de la absorción al metabolito activo ramiprilat. Ramipril y ramiprilat inhiben la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

El factor de similitud (f2) se analiza en el punto V. COMPARACIONES DE PERFILES DE DISOLUCIÓN en "Guía para la industria: Ensayos de disolución de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los EE.UU., Administración de Alimentos y Fármacos, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER, por sus siglas en inglés), agosto de 1997".

El factor de similitud f2 se usa para comparar la similitud de dos productos sólidos orales diferentes en términos del perfil de disolución del principio activo. Un producto de ensayo (T, por sus siglas en inglés) se compara con un fármaco de referencia (R, también denominado Fármaco enumerado de referencia o RLD, por sus siglas en inglés). En este caso, el perfil de disolución de los comprimidos de atorvastatina colocados en cápsulas (Ensayo (T)) se compara con Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película (Referencia (R)).

El enfoque del factor de similitud independiente del modelo (f2) es un enfoque comparativamente simple y mayoritariamente aceptado para comparar perfiles de disolución. La mayoría de las agencias reguladoras exigen el f2 como ayuda para comparar la biodisponibilidad de los fármacos genéricos con los fármacos enumerados de referencia o innovadores. Lo mismo se aplica a los cambios en el proceso de fabricación de un producto. El factor de similitud (f2) se calcula a diferentes valores de pH.

f2 es muy adecuado para la evaluación del perfil de disolución cuando es necesario realizar la comparación de 3 o más puntos temporales de disolución.

Las mediciones de disolución de los lotes de ensayo y de referencia deben realizarse exactamente en las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (por ejemplo, 15, 30, 45, 60 minutos). Sólo se debe considerar una medición después de una disolución del 85 % de ambos productos.

El factor de similitud (f2) mide la comparación del porcentaje (%) de disolución entre dos líneas gráficas (curvas). Es una "conversión logarítmica de raíz cuadrada recíproca de la suma de error al cuadrado".

$$f2 = 50 \cdot \log(100 / (1 + \sum (R(t) - T(t))^2 / n))^{1/2}$$

donde n denota el número de puntos temporales,

R(t) indica los resultados de liberación en porcentaje del lote de referencia (Referencia (R)) en el punto temporal t, y

T(t) indica los resultados de liberación en porcentaje del lote en evaluación (Ensayo (T)) en ese momento.

En general, los valores de f2 superiores a 50 (50-100) garantizan la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de ensayo y de referencia.

El factor de similitud (f2) se usa como herramienta de investigación para intentar evaluar las posibilidades de que dos productos muestren aproximadamente la misma biodisponibilidad, es decir, de ser considerados bioequivalentes.

Como se ilustra en los ejemplos, los factores de similitud (f_2) encontrados para las cápsulas de la invención (Cápsula del Ejemplo 1 y Cápsula del Ejemplo 4) y las cápsulas comparativas (Cápsula del Ejemplo comparativo 3) en comparación con el producto de referencia (Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película) están muy por debajo de 50. Esto significa que los perfiles de disolución de los ejemplos no son comparables a los del producto de referencia. Por lo tanto, basándose en estos resultados, el experto no podría haber llegado a la conclusión de que el ensayo (ejemplos) podría tener una biodisponibilidad comparable a la del producto de referencia.

Por ejemplo, la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 muestra un perfil de disolución retrasado en comparación con el producto de referencia. Sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ para la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 es considerablemente mayor que para el producto de referencia (56,7 frente a 45,6 ng/ml). Por lo tanto, la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 no muestra una biodisponibilidad similar a la del producto de referencia. El ABC 0-t para la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 es 205,0 frente a 193,8 ng/ml*h.

Adicionalmente, tanto la Cápsula del Ejemplo 1, como la Cápsula del Ejemplo 4 también muestran un perfil de disolución claramente retrasado en todos los valores de pH sometidos a ensayo y, además, los factores de similitud (f_2) no muestran ninguna similitud con respecto al producto de referencia (de nuevo, todos los valores están claramente por debajo de 50). Sin embargo, el estudio piloto de biodisponibilidad muestra que ambas muestras de acuerdo con la invención muestran parámetros farmacocinéticos similares (tanto para $C_{m\acute{a}x}$ como para el ABC_{0-t}).

La $C_{m\acute{a}x}$ de las Cápsulas del Ejemplo 1 y las Cápsulas del Ejemplo 4 fue similar a la de Cardyl® 80 mg comprimido recubierto con película (46,2 y 47,8 frente a 45,6 ng/ml).

La ABC_{0-t} de las Cápsulas del Ejemplo 1 y las Cápsulas del Ejemplo 4 fue similar a la de Cardyl® 80 mg comprimido recubierto con película (185,6 y 180,1 frente a 193,8 ng/ml*h).

En una realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que la cantidad de atorvastatina (como ácido carboxílico libre de atorvastatina) o sales farmacéuticamente aceptables de la misma varía de 10 a 90 mg.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que los comprimidos de atorvastatina se preparan mediante granulación en húmedo.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que los comprimidos de atorvastatina comprenden: a) una cantidad del 26-34 % peso/peso de atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, b) una cantidad del 2,0-2,5 % peso/peso de un tensioactivo no iónico y c) una cantidad del 25-30 % peso/peso de carbonato de calcio granulado.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que los comprimidos de atorvastatina comprenden laurilsulfato de sodio.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que la cápsula comprende dos comprimidos de atorvastatina.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, la cápsula oral de la invención es aquella en la que los comprimidos de atorvastatina son comprimidos recubiertos.

Obviamente, la invención no se limita a los ejemplos específicos. El número de comprimidos de atorvastatina de los ejemplos se puede modificar. Los comprimidos de atorvastatina de acuerdo con la invención podrían colocarse en cápsulas junto con otros principios activos en muchas otras formas. Por ejemplo, el ramipril podría reemplazarse por otro o agente o agentes antihipertensivos, incluyendo bloqueadores de los canales de calcio (tales como amlodipino, nitrendipino, etc.), otros inhibidores de la ECA (tales como lisinopril o fosinopril), antagonistas de los receptores de Angiotensina II (tales como losartán, valsartán, irbesartán, telmisartán), diuréticos (tales como hidroclorotiazida, furosemda, etc.) o combinaciones de los mismos. Los comprimidos de atorvastatina pueden colocarse en cápsulas junto con otros agentes para tratar dislipidemias (tales como ezetimiba, fenofibrato, niacina, etc.). Todos estos otros agentes podrían tener cualquier forma, tal como polvo, comprimidos, gránulos, perlas o microgránulos.

En una realización particular, la cápsula comprende además ácido acetilsalicílico. En una realización adicional, el ácido acetilsalicílico está en forma de comprimidos recubiertos.

En una realización particular, la cápsula comprende además un inhibidor del sistema renina-angiotensina. En una realización adicional, el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la ECA. En una realización adicional, el inhibidor de la ECA es ramipril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, el ácido acetilsalicílico y/o el inhibidor del sistema renina-angiotensina están presentes en forma de comprimidos, gránulos, perlas o microgránulos. En una realización adicional, el ácido acetilsalicílico y/o el inhibidor del sistema renina-angiotensina están presentes en forma de comprimidos. En una realización adicional, la cápsula de la invención comprende 2 comprimidos que comprenden ácido acetilsalicílico, un comprimido que comprende ramipril y uno o dos comprimidos que comprenden atorvastatina.

En una realización particular, las cápsulas son cápsulas de cubierta dura.

En una realización particular, las cápsulas comprenden gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa como ingredientes del material de la cápsula.

En una realización particular, la longitud bloqueada de la cápsula varía de 11,1 a 23,5 mm y el diámetro externo del cuerpo de la cápsula varía de 4,68 a 8,2 mm. En una realización adicional, la longitud bloqueada de la cápsula varía de 11,1 a 23,5 mm y el diámetro externo del cuerpo de la cápsula varía de 4,68 a 7,3 mm.

En una realización particular, la cápsula oral de acuerdo con la invención es aquella en la que después de ser administrada a sujetos sanos en condiciones rápidas a una dosis de 80 mg de atorvastatina, la $C_{m\acute{a}x}$ para la atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma varía de 40 ng/ml a 51 ng/ml y el ABC_{0-t} varía de 180 a 205 ng/ml*h o valores proporcionales a la dosis sometida a ensayo. Esto último significa, por ejemplo, que si se somete a ensayo una dosis de 40 mg, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-t} deben estar dentro de los intervalos divididos por dos (ya que 40 mg es la mitad de 80 mg), es decir, la $C_{m\acute{a}x}$ para la atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma debe variar de 20 A 25,5 ng/ml y el ABC_{0-t} debe variar de 90 a 102,5 ng/ml*h.

Un comprimido de atorvastatina que comprende: a) una cantidad del 25-35 % peso/peso de atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, b) una cantidad del 2-3 % peso/peso de un tensioactivo no iónico y c) una cantidad del 20-35 % peso/peso de carbonato de calcio granulado, en donde todas las cantidades en % peso/peso se calculan con respecto al peso total del comprimido de atorvastatina, también se considera parte de la invención.

En una realización particular, el comprimido de atorvastatina de la invención comprende: a) una cantidad del 26-34 % peso/peso de atorvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, b) una cantidad del 2,0-2,5 % peso/peso de un tensioactivo no iónico y c) una cantidad del 25-30 % peso/peso de carbonato de calcio granulado.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, el comprimido de atorvastatina de la invención es aquel en el que el tensioactivo no iónico comprende un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, el comprimido de atorvastatina de la invención es aquel en el que el éster de ácido graso de polioxietilensorbitano se selecciona del grupo que consiste en: polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 y mezclas de los mismos.

En otra realización particular, en combinación con cualquiera de las realizaciones de la invención, el comprimido de atorvastatina de la invención es aquel en el que el comprimido de atorvastatina tiene cualquiera de las características adicionales relacionadas con él de acuerdo con cualquier realización del primer aspecto de la invención que es la cápsula oral que comprende los comprimidos de atorvastatina.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" abarca el caso de "que consiste en". Objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares, adicionales y preferidas descritas en el presente documento.

Ejemplos

Comprimidos de atorvastatina

Los comprimidos de atorvastatina se prepararon usando trihidrato de calcio de atorvastatina cristalino en forma cristalina I, mostrando un $Dv_{90} < 50$ micras y comprendiendo un 4,6 % de agua determinado por coulombimetría suministrada por Ind-Swift Laboratories.

Los comprimidos de atorvastatina se fabricaron mediante granulación en húmedo usando un mezclador de alta cizalla y un secador de lecho fluido. Se preparó una solución de granulación dispersando polisorbato 80, laurilsulfato de sodio (si está presente) e hidroxipropilcelulosa en agua purificada. El resto de los componentes intragranulares (véase la Tabla a continuación) se incorporaron al mezclador de alta cizalla para su granulación. Los gránulos se secaron en el secador de lecho fluido y se tamizaron en una máquina de tamización oscilante. Por último, se añadieron los componentes extragranulares (véase la Tabla a continuación) y se mezclaron con los gránulos obtenidos. Cada mezcla se comprimió en una máquina de prensa rotativa para producir comprimidos biconvexos redondos. El diámetro de las matrices y punzones fue de 6 mm.

Componente	Ejemplo 1		Ejemplo 2		Ejemplo 3		Ejemplo 4		Ejemplo comparativo 1		Ejemplo comparativo 2		Ejemplo comparativo 3		Ejemplo comparativo 4	
	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p	Dosis (mg)	% p/p
Trihidrato de calcio de atorvastatina	43.299	30,0	43.299	30,0	43.299	30,0	43.299	30,0	43.299	30,0	43.299	30,0	28.867	23,4	43.299	30,0
Monohidrato de lactosa ¹	25.751	17,9	25.751	17,9	25.751	17,9	24.851	17,2	25.751	17,9	24.368	16,9	31.683	25,6	24.851	17,2
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado ²	17.000	11,8	17.000	11,8	17.000	11,8	17.000	11,8	17.000	11,8	16.983	11,8	18.000	14,6	17.000	11,8
Carbonato de calcio ³									40.000	27,7	40.000	27,7	28.000	22,7	40.000	27,7
Carbonato de calcio granulado con un 5 % de almidón de maíz ⁴			40.000	27,7												
Carbonato de calcio granulado con un 10 % de almidón de maíz ⁵	40.000	27,7					40.000	27,7								
Carbonato de calcio granulado con un 10 % de almidón pregelatinizado ⁶					40.000	27,7										
Hidroxipropilcelulosa ⁷	3.000	2,1	3.000	2,1	3.000	2,1	3.000	2,1	3.000	2,1	3.000	2,1	3.000	2,4	3.000	2,1
Polisorbato 80 ⁸	3.200	2,2	3.200	2,2	3.200	2,2	3.200	2,2	3.200	2,2	3.200	2,2	2.100	1,7	3.200	2,2
Laurilsulfato de sodio ⁹							0.900	0,6			1.400	1,0	0.600	0,5	0.900	0,6

Agua purificada	30.000		30.000		30.000		30.000		30.000		30.000		25.000		30.000	
GRANULADO TOTAL	132,25	91,7	132,25	91,7	132,25	91,7	132,25	91,7	132,25	91,7	132,25	91,7	112,25	90,8	132,25	91,7
Crospovidona ¹⁰	6.000	4,2	6.000	4,2	6.000	4,2	6.000	4,2	6.000	4,2	6.000	4,2	6.000	4,9	6.000	4,2
Dióxido de silicio coloidal ¹¹	1.000	0,7	1.000	0,7	1.000	0,7	1.000	0,7	1.000	0,7	1.000	0,7	1.000	0,8	1.000	0,7
Estearato de magnesio ¹²	0.750	0,5	0.750	0,5	0.750	0,5	0.750	0,5	0.750	0,5	0.750	0,5	0.750	0,6	0.750	0,5
NÚCLEO TOTAL	140,00	97,1	140,00	97,1	140,00	97,1	140,00	97,1	140,00	97,1	140,00	97,1	120,00	97,1	140,00	97,1
Recubrimiento a base de HPMC*	4.200	2,9	4.200	2,9	4.200	2,9	4.200	2,9	4.200	2,9	4.200	2,9	3.600	2,9	4.200	2,9
Agua purificada	28.000		28.000		28.000		28.000		28.000		28.000		24.000		28.000	
COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA TOTAL	144,20	100	144,20	100	144,20	100	144,20	100	144,20	100	144,20	100	123,60	100	144,20	100

1. Pharmatose® 200M
2. Starch 1500®
3. Scoralite®
4. Scoralite® DC 95 % ST
5. Scoralite® DC 90 % ST
6. Scoralite® DC 90 % pST
7. KluCel EF
8. Tween 80
9. Kolliphor® SLS Fino
10. Kollidon CL
11. Aerosil® Pharma y 12 LIGAMED® MF-2-V

Después de la compresión, los núcleos de comprimidos obtenidos se recubrieron con película con un recubrimiento convencional de liberación inmediata listo para usar a base de hipromelosa de baja viscosidad (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) que tenía la siguiente composición:

*Recubrimiento a base de HPMC	%
hipromelosa (HPMC)	50,39
talco	33,27
cittrato de trietilo	8,14
dióxido de titanio	4,72
povidona	2,52
óxido de hierro rojo	0,77
óxido de hierro amarillo	0,19

- 5 Los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina en los ejemplos anteriores son redondos y biconvexos y tienen un diámetro de aproximadamente 6 mm. El espesor de los comprimidos varía y depende ligeramente de la fuerza de compresión aplicada: los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina de 40 mg (que comprenden 43,3 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina) tienen un espesor de aproximadamente 3,8 mm, mientras que los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina de 26,7 mg (que comprenden 28,9 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina) del Ejemplo comparativo 3 tienen un espesor de aproximadamente 3,3 mm.

Cápsulas

Se colocaron comprimidos recubiertos con película de atorvastatina, aspirina y ramipril en cápsulas de gelatina dura (Capsugel®). El tamaño de las cápsulas fue N.º 0 para todos los ejemplos, excepto la Cápsula del Ejemplo comparativo 3, en la que se usaron cápsulas de tamaño N.º 0E.

- 15 Los comprimidos recubiertos con película de aspirina y ramipril también son redondos y biconvexos y tienen un diámetro de aproximadamente 6 mm. Los comprimidos recubiertos con película de aspirina de 50 mg y los comprimidos recubiertos con película de ramipril de 10 mg tienen un espesor de aproximadamente 3 mm.

Los comprimidos de aspirina fueron aquellos desvelados en el Ejemplo 2 del documento WO 2014/195421 A1. En cada cápsula se colocaron dos comprimidos recubiertos con película de aspirina de 50 mg con un espesor de recubrimiento de 8,7 mg/cm² (equivalente a un aumento de peso por comprimido del 10 %).

20 Los comprimidos de ramipril eran comprimidos recubiertos con película de ramipril de 10 mg preparados usando el proceso desvelado en el Ejemplo 9 del documento WO 2009/118359 A2. La composición de los comprimidos de ramipril fue muy similar a la desvelada en la Tabla 29 en el Ejemplo 9 del documento WO 2009/118359 A2 y se muestra en la tabla a continuación. En cada cápsula se colocó un único comprimido recubierto con película de 10 mg.

Ingrediente	mg
Ramipril	10,0
Hipromelosa 2910 (Hidroxipropilmetilcelulosa Methocel E5 Premium LV)	2,0
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®)	19,0
Celulosa microcristalina 200 (Vivapur® 200)	69,5
Estearilfumarato de sodio (Pruv®)	0,5

Recubrimiento a base de alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (Opadry® AMB)	4,0
---	-----

Número de comprimidos por cápsula

Cápsula	N.º de comprimidos		
	Atorvastatina	Aspirina	Ramipril
Cápsula del Ejemplo 1	2	2	1
Cápsula del Ejemplo 4	2	2	1
Cápsula del Ejemplo comparativo 3	3	2	1
Cápsula del Ejemplo comparativo 4	2	2	1

5 Los ejemplos de cápsulas incluyen los comprimidos de atorvastatina de los ejemplos anteriores. Por lo tanto, de acuerdo con la tabla anterior, la Cápsula del Ejemplo 1 contenía 2 comprimidos de atorvastatina de acuerdo con el Ejemplo 1 anterior de acuerdo con la invención y así sucesivamente.

10 Por lo tanto, todas las cápsulas de los ejemplos contenían una dosis total de 80 mg de atorvastatina (equivalente a 86,60 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina). Usando los comprimidos de atorvastatina desvelados en el documento WO 2014/195421 A1, se necesitarían cuatro comprimidos de atorvastatina en lugar de dos. Por lo tanto, la invención permite el uso de cápsulas más pequeñas en comparación con las requeridas en este documento de la técnica anterior, por ejemplo, para incluir una dosis total de 80 mg de atorvastatina.

15 Como alternativa, se podrían fabricar cápsulas que contengan 40 mg de atorvastatina (equivalentes a 43,30 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina) usando un único comprimido de atorvastatina de acuerdo con los ejemplos anteriores de acuerdo con la invención. Para dichas cápsulas, el número de comprimidos de atorvastatina utilizados en cada cápsula se reduce de 2 en el documento WO 2014/195421 A1 a sólo 1, permitiendo el uso de cápsulas más pequeñas o aumentando el espacio disponible para ingredientes adicionales.

20 Adicionalmente, como alternativa, se podrían fabricar cápsulas que contengan 20 mg de atorvastatina (equivalentes a 21,69 mg de trihidrato de calcio de atorvastatina) que tengan un volumen reducido usando un único comprimido de atorvastatina siguiendo los porcentajes de la invención. Estas cápsulas podrían ser más pequeñas ya que los comprimidos de atorvastatina tendrán un tamaño reducido o se podría aumentar el espacio disponible para ingredientes adicionales.

Perfiles de disolución de los comprimidos

25 Con fines de eficiencia de los ensayos, los perfiles de disolución mostrados para los comprimidos de los ejemplos y ejemplos comparativos se realizaron con núcleos de comprimidos (comprimidos sin recubrir). Se realizaron ensayos comparativos con comprimidos recubiertos y el recubrimiento de los comprimidos no modificó el perfil de disolución.

30 Los perfiles de disolución de los comprimidos que se muestran en las Figuras se obtuvieron a partir de ensayos realizados en equipos de ensayo de disolución convencionales a una temperatura de 37 °C con agitación proporcionada por paletas (Aparato 2) a 50 rpm de acuerdo con la Farmacopea Europea, 10.7, "2.9.3. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas". Los perfiles de disolución se realizaron en tres medios de disolución diferentes: pH 1,0 (HCl 0,1 N), pH 4,5 (tampón de acetato) y pH 6,8 (tampón de fosfato). La media aritmética de los valores se obtuvo sometiendo a ensayo 6 comprimidos de cada tipo.

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran el perfil de disolución de los núcleos de comprimidos de los Ejemplos 1-3 y de los Ejemplos comparativos 1-3 en comparación con el producto de referencia (Cardyl 80 mg comprimidos recubiertos con película) a valores de pH 1, 4,5 y 6,8 respectivamente en las condiciones descritas anteriormente.

35 Los Ejemplos 1-3 son idénticos en composición al Ejemplo comparativo 1, excepto por el hecho de que este último comprende carbonato de calcio convencional y los Ejemplos 1-3 comprenden la misma cantidad de carbonato de calcio granulado. A valores de pH de 1 y 4,5, todas estas muestras muestran perfiles de disolución similares. Sin embargo, a pH 6,8, inesperadamente, los Ejemplos 1-3 (que comprenden carbonato de calcio granulado) muestran un perfil de disolución más rápido en comparación con el Ejemplo comparativo 1 (que comprende carbonato de calcio convencional).

40

El Ejemplo comparativo 2 (que comprende carbonato de calcio convencional) tiene una composición similar a la de los Ejemplos 1-3 (que comprende carbonato de calcio granulado). Aparte de la ausencia de carbonato de calcio granulado, otra diferencia es la presencia de un 1 % p/p de un tensioactivo aniónico, laurilsulfato de sodio (Kolliphor® SLS Fino). La presencia de este tensioactivo adicional no acelera la velocidad de disolución a pH = 6,8 como se muestra en la Figura 3.

En comparación con los Ejemplos 1-3, el Ejemplo comparativo 3 comprende una cantidad menor en % p/p de atorvastatina de calcio (23,4 frente a 30 %) y de tensioactivo no iónico por comprimido (1,7 frente a 2,2 %). A pH = 1, el Ejemplo comparativo 3 muestra un perfil de disolución más rápido en comparación con los Ejemplos 1-3. A pH = 6,8 no se muestran diferencias importantes en el perfil de disolución en comparación con los Ejemplos 1-3.

La Figura 4 muestra el perfil de disolución de comprimidos de Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película, del Ejemplo 4 y del Ejemplo comparativo 4 a pH 6,8 a 50 rpm y 900 ml. El Ejemplo 4 y el Ejemplo comparativo 4 tienen la misma composición, excepto por el hecho de que el Ejemplo comparativo 4 comprende carbonato de calcio convencional, mientras que el Ejemplo 4 comprende carbonato de calcio granulado con un 10 % de almidón de maíz. De nuevo, la presencia de carbonato de calcio granulado se asocia a una aceleración en el perfil de disolución como se muestra en la Figura 4.

Todos los Ejemplos y Ejemplos comparativos muestran un perfil de disolución significativamente retrasado en comparación con Cardyl® 80 mg comprimido recubierto con película, un comprimido en donde la cantidad de atorvastatina de calcio es de aproximadamente el 10,4 % p/p con respecto al peso total del comprimido recubierto con película.

Perfiles de disolución de las cápsulas

Los perfiles de disolución de las cápsulas que se muestran en las Figuras se obtuvieron a partir de ensayos realizados en equipos de ensayo de disolución convencionales a una temperatura de 37 °C con agitación proporcionada por paletas (Aparato 2) a diferentes valores de pH y condiciones de agitación e acuerdo con la Farmacopea Europea, 10.7, "2.9.3. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas". Los perfiles de disolución se realizaron en tres medios de disolución diferentes: pH 1,0 (HCl 0,1 N), pH 4,5 (tampón de acetato) y pH 6,8 (tampón de fosfato). Se consideró la media aritmética de los valores de 6 cápsulas sometida a ensayo.

En la Figura 5 se muestran los perfiles de disolución de la Cápsula del Ejemplo 4 y de la Cápsula del Ejemplo comparativo 4 a pH 6,8 a 75 rpm y 900 ml. La misma aceleración del perfil de disolución mostrada en los comprimidos a pH = 6,8 se muestra para la Cápsula del Ejemplo 4 que comprende carbonato de calcio granulado de acuerdo con la invención.

El mismo efecto se muestra en la Figura 6, donde se muestran los perfiles de disolución de la Cápsula del Ejemplo 1 y de la Cápsula del Ejemplo comparativo 1 a pH = 6,8 a 75 rpm y 900 ml.

En las Figuras 7, 8 y 9 se muestra la aceleración de los perfiles de disolución de las cápsulas de la invención a pH = 6,8, como se observa para los comprimidos en las Figuras 1-3.

En la Figura 7 se muestran los perfiles de disolución de la Cápsula del Ejemplo 1, la Cápsula del Ejemplo 4, la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 y la Cápsula del Ejemplo comparativo 4 a pH = 1,0, a 50 rpm y 900 ml.

En la Figura 8 se muestran los perfiles de disolución de la Cápsula del Ejemplo 1, la Cápsula del Ejemplo 4, la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 y la Cápsula del Ejemplo comparativo 4 a pH = 4,5 a 50 rpm y 900 ml.

En la Figura 9 se muestran los perfiles de disolución de la Cápsula del Ejemplo 1, la Cápsula del Ejemplo 4, la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 y la Cápsula del Ejemplo comparativo 4 a pH = 6,8, a 75 rpm y 900 ml.

Estimación del factor de similitud (f2)

El factor de similitud (f2) se estimó usando ensayos (cápsulas que comprendían comprimidos de atorvastatina: Cápsula del Ejemplo 1, Cápsula del Ejemplo 4, Cápsula del Ejemplo comparativo 3 y Cápsula del Ejemplo comparativo 4) y producto de referencia (Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película, disponible en el mercado). Usando los valores de disolución medios en porcentaje de ambas curvas en cada punto en el tiempo, se estimó el factor de similitud (f2).

El % de disolución de la atorvastatina se obtuvo a varios valores de pH durante varios puntos en el tiempo con el equipo y en las condiciones analizadas anteriormente en "perfiles de disolución de las cápsulas" y que se muestran parcialmente en la tabla a continuación para cada muestra.

Siguiendo la recomendación que se encuentra en "Guía para la industria: Ensayos de disolución de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los EE.UU., Administración de Alimentos y Fármacos, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER, por sus siglas en inglés), agosto de 1997", se consideraron mediciones de puntos en el tiempo hasta el primer punto en el tiempo en el que se consiguió una disolución del 85 % tanto del producto de ensayo como del de referencia, como se detalla en la tabla a continuación.

El % de atorvastatina disuelta de las cápsulas mostró una gran variabilidad en los valores individuales en algunos puntos en el tiempo porque el tiempo que tarda una determinada cápsula en disolverse es muy variable. El % medio de disolución de atorvastatina se usó para la estimación de f2 también para puntos en el tiempo en los que la variabilidad de los valores individuales era alta, porque esta es una alternativa razonable para usar el factor de similitud (f2). Este enfoque se justifica por la naturaleza de la muestra.

5

Factor de similitud (f2) de las cápsulas frente a Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película									
		Cápsula del Ejemplo 1		Cápsula del Ejemplo 4		Cápsula del Ejemplo comparativo 3		Cápsula del Ejemplo comparativo 4	
pH	rpm	f2	N.º de puntos	f2	N.º de puntos	f2	N.º de puntos	f2	N.º de puntos
1,2	50	43	7	45	7	46	7	45	7
4,5	50	36	7	31	7	32	7	32	7
6,8	75	31	4	29	4	34	4	28	5

N.º de puntos	Puntos en el tiempo (min)
4	5, 10, 15 y 20
5	5, 10, 15, 20 y 30
7	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60

- 10 Ninguna de las cápsulas sometidas a ensayo mostró valores para el factor de similitud (f2) a ningún pH en el intervalo de 50-100. Esto significa que los perfiles de disolución no son similares con respecto al producto de referencia y que no es previsible a partir de estos resultados que los productos de las cápsulas muestren una biodisponibilidad similar a la de Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película. Los resultados de este ejemplo se analizan con mayor detalle anteriormente en la descripción detallada de la invención con respecto al estudio comparativo de biodisponibilidad que se analiza a continuación.
- 15

Estudio comparativo de biodisponibilidad

Título del estudio: Un estudio piloto, abierto, transversal, aleatorizado, de dosis única, comparativo de biodisponibilidad de distintas formulaciones de Polypill AAR 100/80/10 mg cápsulas Combinación de dosis fija: Cápsulas del Ejemplo comparativo 3, Cápsulas del Ejemplo 1, Cápsulas del Ejemplo 4 frente a dosis iguales de Cardyl® de 80 mg comprimidos recubiertos con película coadministrados (formulación de REFERENCIA) en voluntarios sanos, hombres y mujeres, en condiciones de ayuno.

20

Objetivo del estudio: El presente ensayo es un estudio piloto comparativo de biodisponibilidad, realizado para evaluar el potencial de bioequivalencia entre distintas formulaciones: Cápsulas del Ejemplo comparativo 3, Cápsulas del Ejemplo 1, Cápsulas del Ejemplo 4 frente a dosis iguales de las formulaciones de Referencia coadministradas (Cardyl® de 80 mg comprimido recubierto con película), cada una administrada en una ocasión (de acuerdo con un diseño de estudio transversal) voluntarios sanos, hombres y mujeres, en condiciones de ayuno. Otro objetivo importante fue la evaluación de la seguridad después de la administración de los tratamientos del estudio y la comparación de los perfiles de tolerabilidad. El potencial de bioequivalencia se evaluó basándose en los niveles plasmáticos de atorvastatina.

25

- 30 Diseño del estudio: Estudio piloto, abierto, transversal, aleatorizado en bloques, de dosis única, comparativo de biodisponibilidad en voluntarios sanos, hombres y mujeres, en condiciones de ayuno.

Tamaño de la muestra: 35 sujetos

Productos en investigación:

Productos de ensayo: Cápsulas del Ejemplo comparativo 3 Polypill AAR 100/80/10 mg cápsulas, Cápsulas del Ejemplo 1 Polypill AAR 100/80/10 mg cápsulas y Cápsulas del Ejemplo 4 Polypill AAR 100/80/10 mg cápsulas fabricadas por Ferrer Internacional, S.A.

Producto de referencia: Cardyl® 80 mg comprimidos recubiertos con película fabricados por Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.

Administración de fármacos: Cada voluntario recibió de forma aleatoria, una dosis oral única de cualquiera de las combinaciones de dosis fijas de ENSAYO (Cápsulas del Ejemplo comparativo 3, Cápsulas del Ejemplo 1, Cápsulas del Ejemplo 4 o las formulaciones de REFERENCIA coadministradas en condiciones de ayuno, cada una de ellas en una ocasión, de acuerdo con un diseño de estudio transversal. Los períodos de estudio estuvieron separados por períodos de reposo farmacológico de al menos 14 días entre una administración y la siguiente. Los productos del estudio se administraron por vía oral con 240 ml de agua embotellada sin gas a temperatura ambiente.

Muestra de sangre: Durante los días de tratamiento, en todos los períodos, se extrajeron aproximadamente 5 ml de muestra de sangre venosa en un tubo etiquetado que contenía heparina de litio como anticoagulante en los siguientes períodos: antes de la administración y a 0,083 (5 min.), 0,167 (10 min.), 0,25 (15 min.), 0,5 (30 min.), 0,667 (40 min.), 0,833 (50 min.), 1,0, 1,5 (1 h 30 min.), 2,0, 2,5 (2 h 30 min.), 3,0, 3,5 (3 h 30 min), 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 24,0, 36,0 y 48,0 horas después de la administración del tratamiento en cada período de estudio.

Métodos bioanalíticos: La identificación y cuantificación de la atorvastatina se realizó mediante métodos validados de HPLC/EM/EM.

Resultados farmacocinéticos para la atorvastatina:

	Parámetro	Media	T/R (%)	LI (%)	LS (%)	CV (%)
Cápsulas del Ejemplo comparativo 3	C_{máx}	56.676	122.806	101,75	148,22	43.383
	ABC 0-t	204.996	105.847	93,62	119,67	27.598
Ejemplo 1 Cápsulas	C_{máx}	46.227	103.826	91,46	117,87	28.559
	ABC 0-t	185.573	100.278	91,83	109,50	19.615
Ejemplo 4 Cápsulas	C_{máx}	47.810	107.359	89,70	128,50	42.972
	ABC 0-t	180.070	97.666	88,99	107,45	22.137
Cardyl® 80 mg comprimido recubierto con película	C_{máx}	45.633	-	-	-	-
	ABC 0-t	193.840	-	-	-	-

C_{máx} es la concentración plasmática máxima de atorvastatina expresada anteriormente en ng/ml como media aritmética. ABC es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y refleja el grado de exposición a la atorvastatina. ABC 0-t es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el último punto temporal medido usando la regla trapezoidal logarítmica lineal expresada anteriormente en ng/ml*hora como media aritmética. T/R es la relación entre el valor medio para el ensayo (T) y el valor medio para el producto de referencia (R) (expresada anteriormente como porcentaje) calculada a partir de datos transformados logarítmicamente. LI es el límite inferior del intervalo de confianza del 90 % de la relación de las medias de una medida de exposición transformada logarítmicamente (ABC y/o C_{máx}). LS es el límite superior del intervalo de confianza del 90 % de la relación de las medias de una medida de exposición transformada logarítmicamente (ABC y/o C_{máx}). El coeficiente de variación (CV) es la relación entre la desviación estándar y la media.

Conclusiones:

Como resultado de este estudio, se concluyó que la Cápsula del Ejemplo comparativo 3 no era un candidato adecuado en comparación con el producto de referencia, mientras que las Cápsulas del Ejemplo 1 y las Cápsulas del Ejemplo 4 eran candidatos más favorables ya que la C_{máx} y el ABC de ambos prototipos mostraron potencial para cumplir con los criterios de bioequivalencia en un estudio fundamental en comparación con el producto de referencia.

En términos de seguridad, los tres tratamientos diferentes con atorvastatina (Cápsulas del Ejemplo comparativo 3, Cápsulas del Ejemplo 1 y Cápsulas del Ejemplo 4), administrados en dosis única, por vía oral, a voluntarios adultos sanos, hombres y mujeres, en condiciones de ayuno, fueron bien tolerados.

Lista de referencias

Literatura de patentes

WO 2014/195421 A1

WO 2009/118359 A2

5 Literatura no-patentes

Farmacopea Europea, 10.7, sección "2.9.34. Densidad aparente y densidad golpeada de los polvos".

Farmacopea Europea, 10.7, "2.9.3. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas".

"Guía para la industria: Ensayos de disolución de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los EE.UU., Administración de Alimentos y Fármacos, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER, por sus siglas en inglés), agosto de 1997"

10

REIVINDICACIONES

1. Una cápsula oral que comprende al menos un comprimido de atorvastatina, en donde dichos comprimidos de atorvastatina comprenden:
 - 5 a. una cantidad del 25-35 % peso/peso de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - b. una cantidad del 2-3 % peso/peso de un tensioactivo no iónico, y
 - c. una cantidad del 20-35 % peso/peso de carbonato de calcio granulado,en donde todas las cantidades en % peso/peso se calculan con respecto al peso total del comprimido de atorvastatina.
- 10 2. La cápsula de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el tensioactivo no iónico comprende un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano.
- 15 3. La cápsula de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el éster de ácido graso de polioxietilensorbitano se selecciona del grupo que consiste en: polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 y mezclas de los mismos.
- 20 4. La cápsula de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el éster de ácido graso de polioxietilensorbitano es polisorbato 80.
- 25 5. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el carbonato de calcio granulado es carbonato de calcio granulado con un aglutinante en una cantidad igual o inferior al 20 % peso/peso, en donde el % peso/peso se calcula con respecto al peso total de carbonato de calcio granulado.
- 30 6. La cápsula de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el carbonato de calcio granulado comprende una cantidad de aglutinante igual o inferior al 10 % peso/peso, en donde el % peso/peso se calcula con respecto al peso total de carbonato de calcio granulado.
- 35 7. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el carbonato de calcio granulado es carbonato de calcio granulado con un aglutinante seleccionado de: almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón de patata, maltodextrina, sorbitol, polivinilpirrolidona (PVP), goma arábica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), alginato de sodio (Na-Alg), gelatina, jarabe, polietilenglicol (PEG), un copolímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo con una relación de 2:1:1, y mezclas de los mismos.
8. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el carbonato de calcio granulado es carbonato de calcio granulado con almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos.
- 40 9. La cápsula de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el carbonato de calcio granulado comprende una cantidad de almidón o almidón pregelatinizado del 5-10 % peso/peso.
- 45 10. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los comprimidos de atorvastatina comprenden:
 - a. una cantidad del 26-34 % peso/peso de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - b. una cantidad del 2,0-2,5 % peso/peso de un tensioactivo no iónico, y
 - c. una cantidad del 25-30 % peso/peso de carbonato de calcio granulado.
- 50 11. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende dos comprimidos de atorvastatina.
12. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende ácido acetilsalicílico.
- 55 13. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un inhibidor del sistema renina-angiotensina.
14. La cápsula de acuerdo con las dos reivindicaciones anteriores, en donde el ácido acetilsalicílico y/o el inhibidor del sistema renina-angiotensina están presentes en forma de comprimidos.
- 60 15. La cápsula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la longitud bloqueada de la cápsula varía de 11,1 a 23,5 mm y el diámetro externo del cuerpo de la cápsula varía de 4,68 a 8,2 mm.

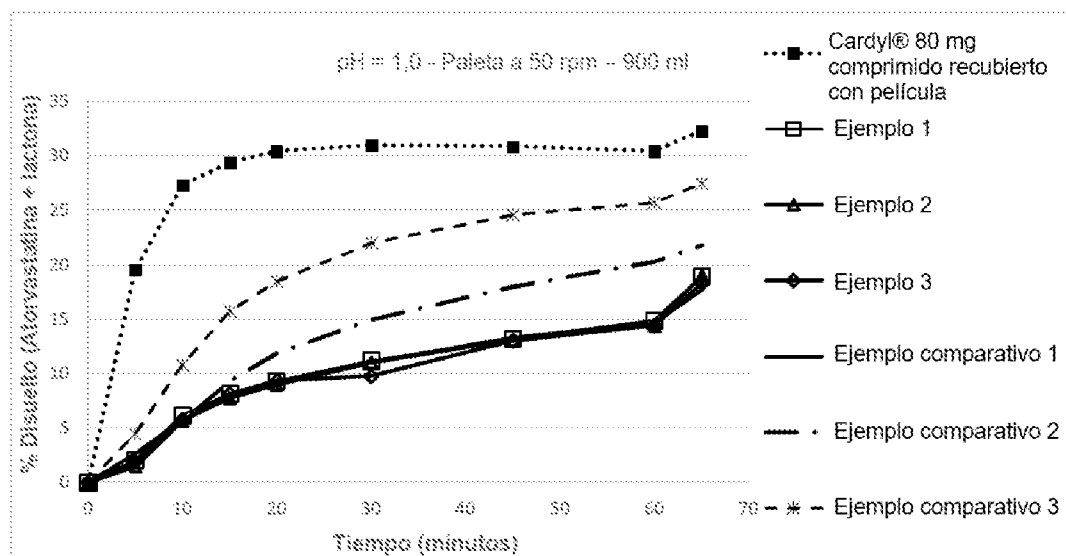


FIG. 1

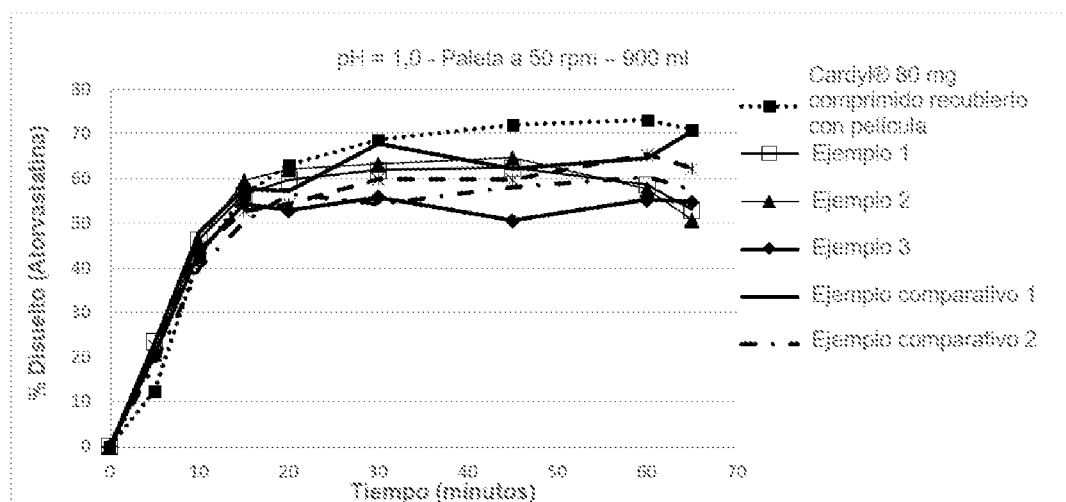


FIG. 2

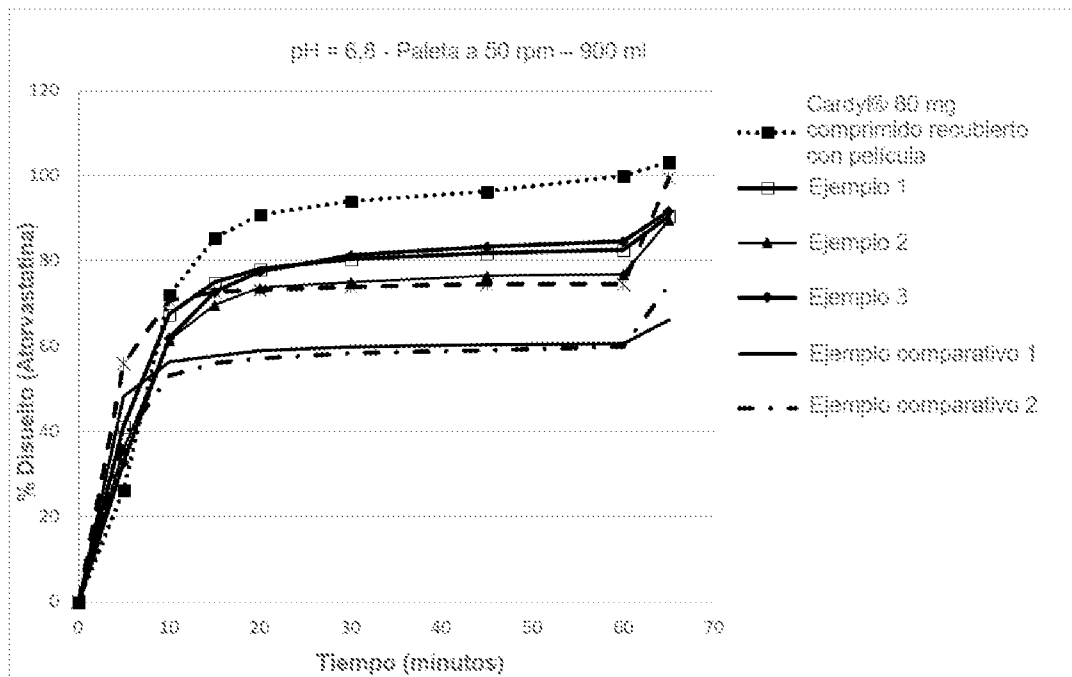


FIG. 3

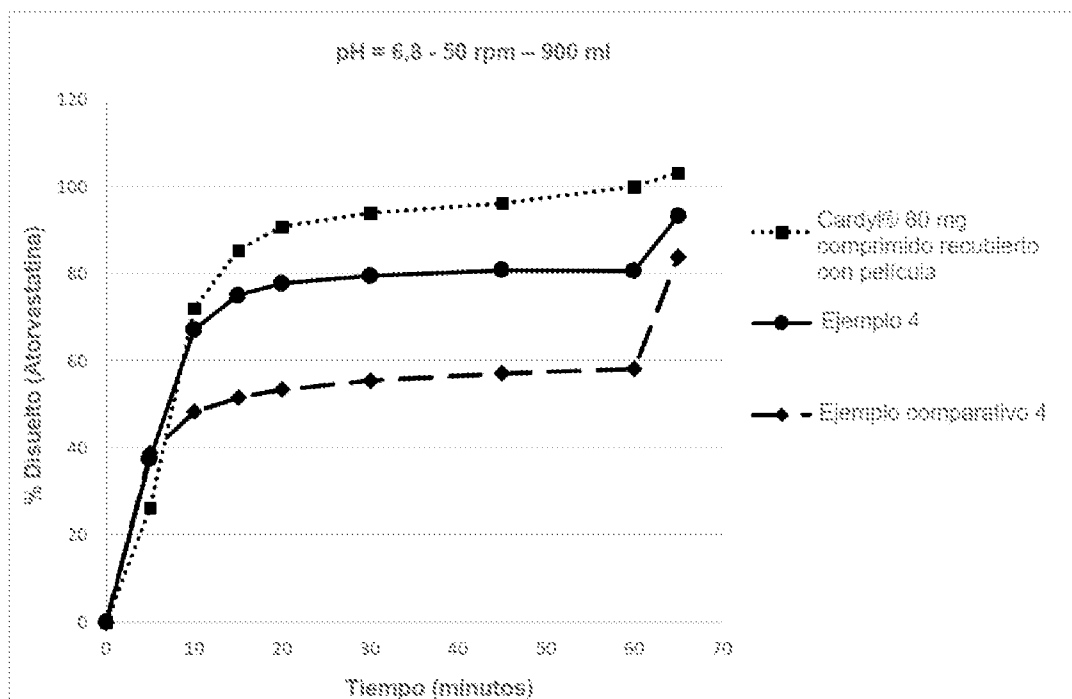


FIG. 4

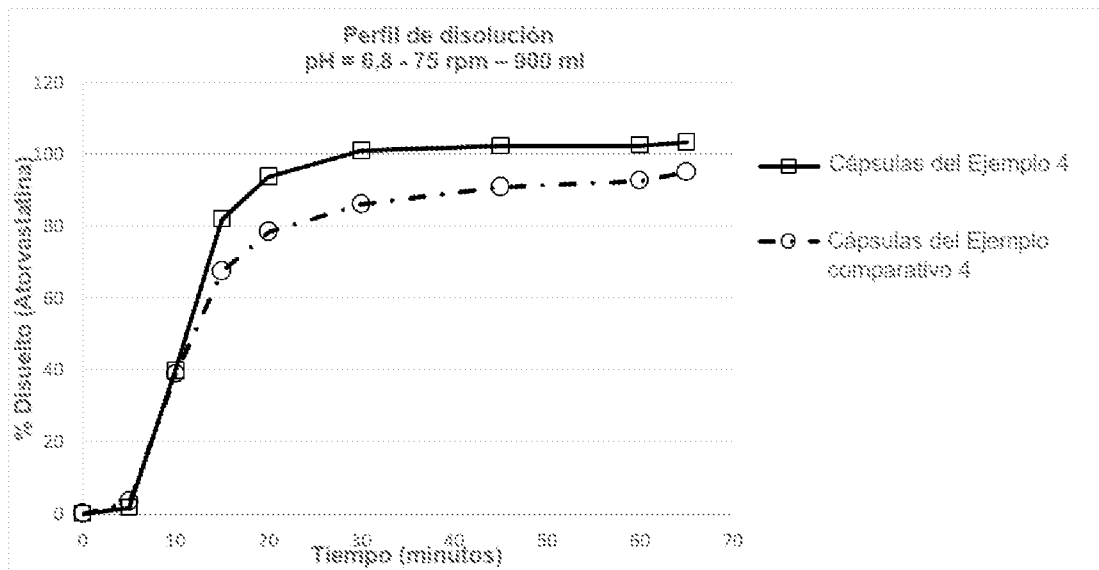


FIG. 5

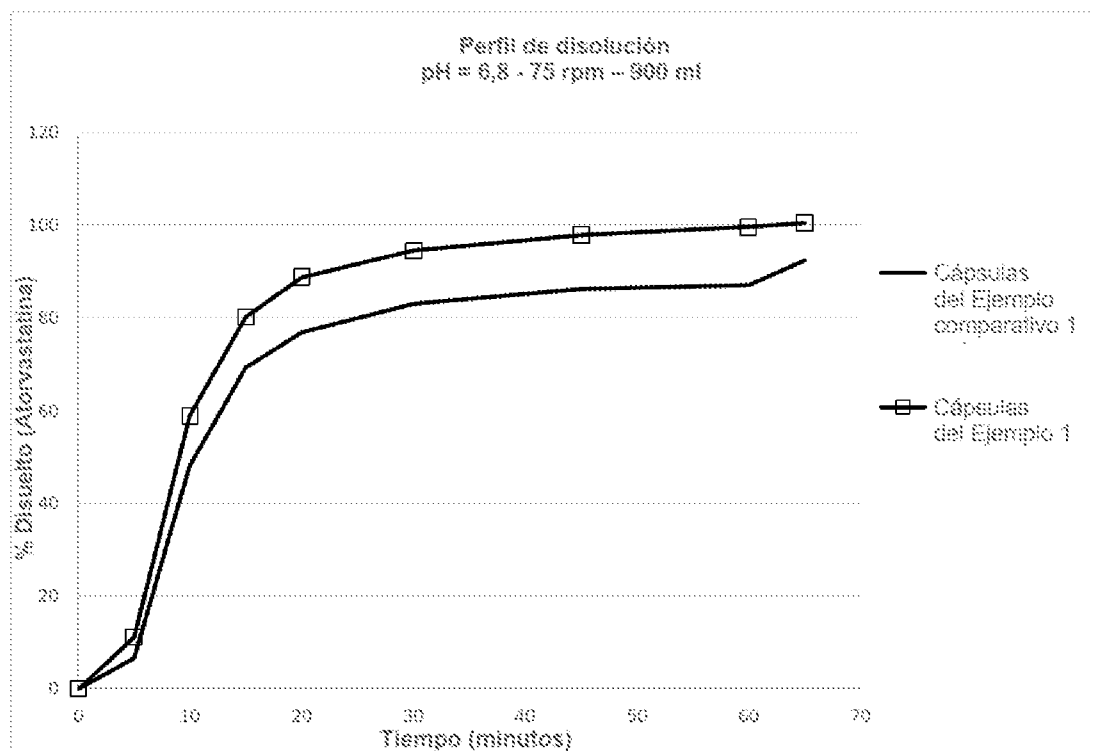


FIG. 6

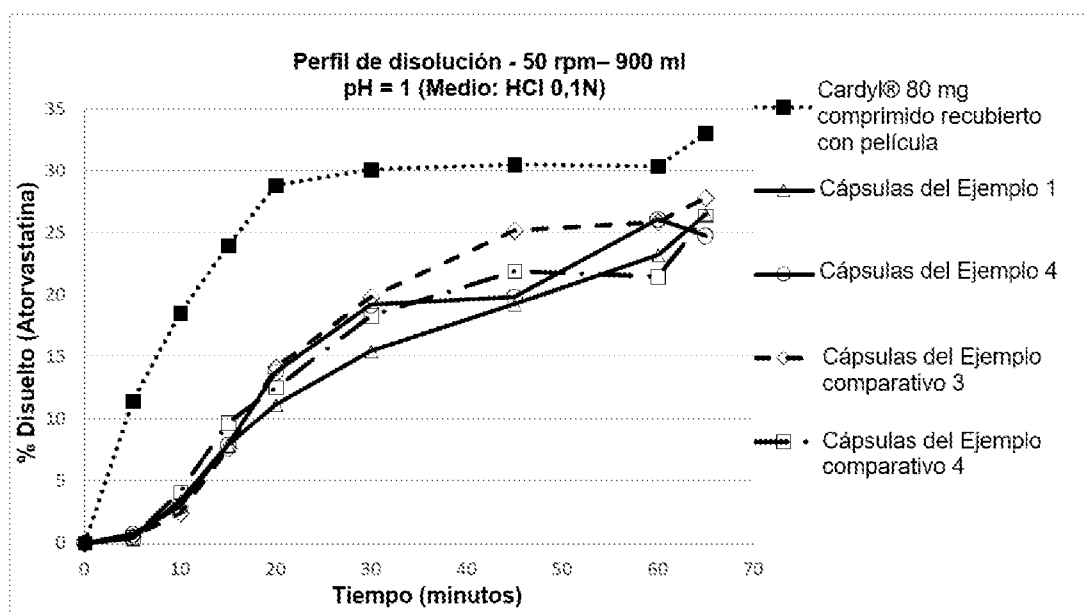


FIG. 7

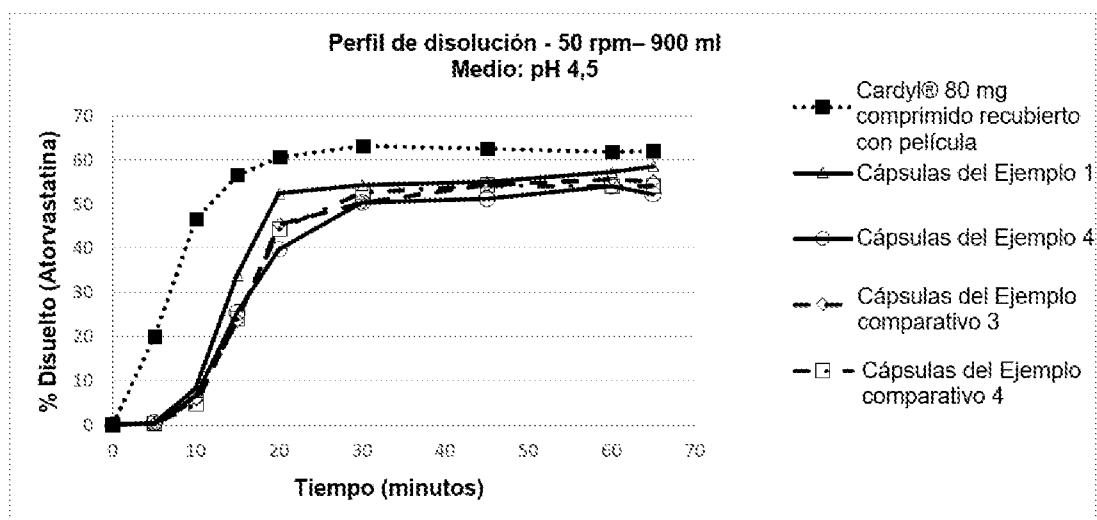


FIG.8

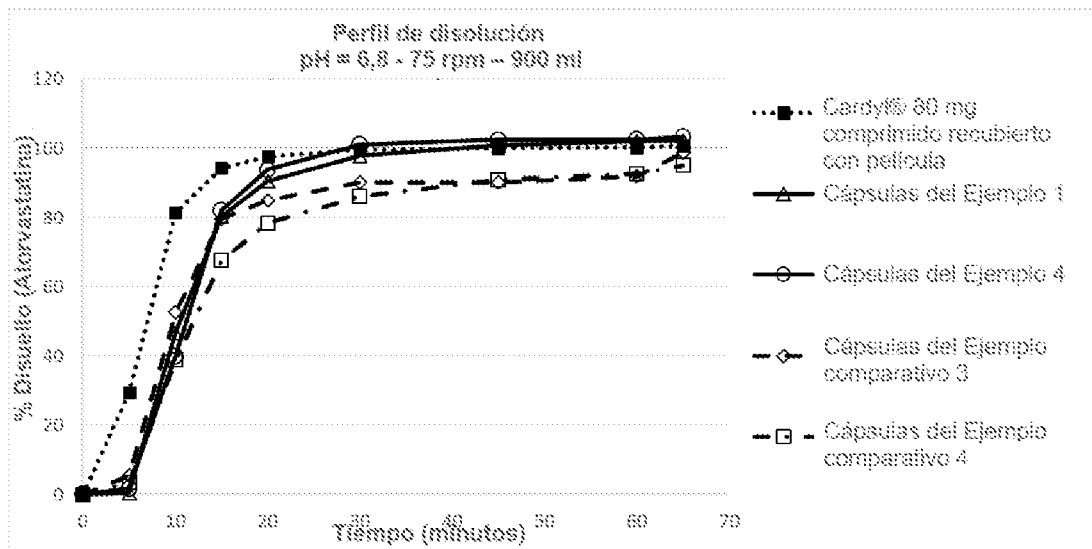


FIG. 9

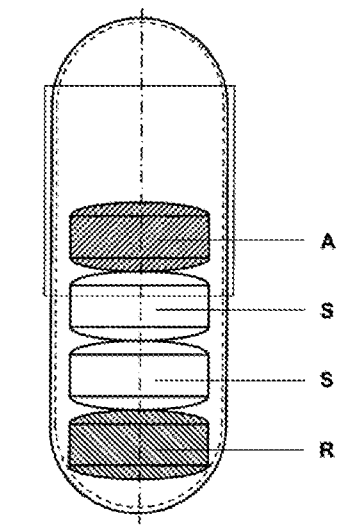


FIG. 10