

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 882 672**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2016 PCT/KR2016/007464**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17007287**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2016 E 16821693 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 3320903**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene amlodipino, valsartán, y rosuvastatina**

30 Prioridad:

08.07.2015 KR 20150097373

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

02.12.2021

73 Titular/es:

**HK INNO.N CORPORATION (100.0%)
6F, 7F and 8F, 100, Eulji-ro, Jung-gu
Seoul 04551, KR**

72 Inventor/es:

**JUNG, YOON SEOK;
LYU, CHUN SEON;
OH, TACK OON;
JEON, EUN KYUNG;
HAN, SUNG KYUN y
RYU, CHAE YOUNG**

74 Agente/Representante:

VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester

ES 2 882 672 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene amlodipino, valsartán, y rosuvastatina

5 [Campo técnico]

La presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende una primera composición que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una segunda composición que comprende rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un método de preparación de la misma.

[Antecedentes de la técnica]

15 La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común, y daña los vasos sanguíneos del riñón, el corazón, y el cerebro a medida que la presión arterial aumenta y se eleva continuamente, lo que aumenta, por tanto, la incidencia de insuficiencia renal, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, y accidente cerebrovascular. La hipertensión se divide en hipertensión esencial e hipertensión secundaria. La hipertensión esencial se refiere a la presión arterial alta de causa desconocida, es decir, presión arterial alta sin una enfermedad causal particular. La hipertensión esencial representa la mayoría (aproximadamente 95 %) de todos los casos de hipertensión, y para aquellos que tienen 40 años o más, la mayoría de los casos se relacionan con la hipertensión esencial. Como no existe ninguna enfermedad que cause hipertensión esencial, es difícil investigar con claridad la causa de la misma; sin embargo, la predisposición genética, los hábitos alimenticios salados, la obesidad, la vejez, el estrés, y el tabaquismo y la bebida excesivos pueden ser problemáticos. La hipertensión secundaria se refiere a la presión arterial alta de una enfermedad en particular que aumenta de forma secundaria la presión arterial. La hipertensión secundaria representa el 5 % de todos los casos de hipertensión, y los casos de la misma en personas relativamente más jóvenes se relacionan con ella. La nefritis, la anomalía del sistema endocrino, y la toxemia del embarazo son las causas principales, y la presión arterial disminuye de forma natural cuando se trata la enfermedad causante.

30 Los agentes antihipertensivos, que disminuyen la presión arterial, se clasifican ampliamente en tres tipos: diuréticos, agentes antiadrenérgicos, y vasodilatadores, de acuerdo con los principales sitios o mecanismos reguladores, y se dividen más específicamente de acuerdo con los sitios en los que actúa cada fármaco. Los diuréticos son fármacos que excretan agua y sal del cuerpo mediante el aumento de la cantidad de orina. Disminuyen la presión arterial mediante la reducción de las cantidades de agua y sal en el cuerpo. El sistema nervioso simpático aumenta el número de contracciones del corazón y fortalece las contracciones, y también contrae los vasos sanguíneos, y los inhibidores simpáticos son fármacos que inhiben las actividades del sistema nervioso simpático, lo que disminuye, por tanto, la presión arterial. Los agentes simpaticolíticos incluyen bloqueadores alfa, que inhiben el sistema nervioso simpático que contrae los vasos sanguíneos, bloqueadores beta, que inhiben el sistema nervioso simpático que contrae el corazón, y agentes simpaticolíticos de acción central, que actúan sobre el cerebro. Los vasodilatadores son fármacos que disminuyen la presión arterial al dilatar los vasos sanguíneos, y existen varios tipos de vasodilatadores, tales como los inhibidores de la ECA, que inhiben la producción del vasoconstrictor angiotensina II, y los antagonistas del receptor de angiotensina II, que bloquean las actividades de la angiotensina II. Adicionalmente, a medida que los vasos sanguíneos se contraen y la presión arterial se eleva cuando aumenta la concentración de iones de calcio intracelular, los bloqueadores de los canales de calcio, que bloquean la entrada de los iones de calcio y, por tanto, disminuyen la presión arterial, también son vasodilatadores.

45 Es importante tratar la hipertensión mediante la prevención de complicaciones que amenazan la vida de las enfermedades de las arterias coronarias tales como accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, etc.; y complicaciones cardiovasculares tales como insuficiencia renal al mantener la presión arterial dentro de un intervalo normal, en lugar de tratar la presión arterial en sí. Por lo tanto, es importante controlar de forma constante y paciente la presión arterial. Adicionalmente, los medicamentos antihipertensivos requieren una administración de por vida y, por tanto, se debe seleccionar cuidadosamente un fármaco de tratamiento. Por lo tanto, para un tratamiento continuo, es necesario obtener más efectos profilácticos y terapéuticos excelentes mediante la administración conjunta de fármacos que tienen diferentes mecanismos y reducir los riesgos de efectos secundarios que se pueden causar por la administración a largo plazo de un único fármaco mediante la reducción de la cantidad de su ingesta a través de la administración conjunta de fármacos, en lugar de seleccionar un único fármaco. El Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC7) recomienda la administración conjunta de fármacos que tienen diferentes mecanismos en caso donde no exista un efecto suficiente del control de la presión arterial por la administración de un único fármaco.

60 Mientras tanto, hiperlipidemia significa niveles anormalmente elevados de lípidos en la sangre, tales como colesterol, triglicéridos, etc. En particular, la hipercolesterolemia, mediante la inducción de trombosis coronaria, induce arteriosclerosis, en la que la pared de una arteria se engrosa como resultado de la acumulación de lípidos, y causa cardiopatía isquémica, angina, e infarto del miocardio mediante la disminución del flujo sanguíneo. Así mismo, la hiperlipidemia y la arteriosclerosis se relacionan estrechamente y, por tanto, la arteriosclerosis se puede prevenir mediante el tratamiento de la hiperlipidemia.

Como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa inhiben la producción de mevalonato para interrumpir, por tanto, la biosíntesis de colesterol y mostrar un efecto de disminución de los niveles de colesterol total y colesterol LDL, se han usado en el tratamiento de la hiperlipidemia (ver Grundi SM, NEngl J Med, 319(1):24-32, 25-26, 31 (1998)).

5 La hipertensión con frecuencia prevalece en la hiperlipidemia, y se considera como el principal factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares que conducen, en última instancia, a síntomas cardíacos adversos. Tales factores de riesgo se originan de mecanismos potencialmente comunes. Por consiguiente, es ventajoso para los pacientes recibir una única receta de un fármaco capaz de tratar todas de dichas enfermedades; sin embargo, cuando los
10 pacientes con enfermedades cardiovasculares administran conjuntamente un antagonista del receptor de angiotensina II y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, no solo se tratan la hipertensión y la hiperlipidemia, sino que también se mejora la función de las células endoteliales como membrana protectora de los vasos sanguíneos, así como también aumenta la sensibilidad a insulina, lo que muestra, por tanto, efectos terapéuticos en la diabetes (ver Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliari L, y otros, Circulation, 111:2518-2524, mayo de 2005; y Koh KK, Quon MJ, Han SH, y otros, Circulation, 110:3687-3692, diciembre de 2004). Mientras tanto, es conocido que se puede obtener un gran efecto sinérgico mediante la administración de un bloqueador de los canales de calcio, un agente terapéutico para la hipertensión, junto con un agente hipolipemiante para tratar la arteriosclerosis (ver Kramsch y otros, Journal of Human Hypertension, Supl. 1, 53-59, 1995). También es conocido que el bloqueador de los canales de calcio puede tener un efecto ventajoso en el tratamiento de lesiones ateroscleróticas tempranas (ver Lichtlen PR y otros, Lancet, 335, 1109-1139, 1990 y Waters D y otros, Circulation, 82, 1940-1953, 1990). Las combinaciones de un compuesto que tiene una actividad terapéutica de hiperlipidemia y un fármaco antihipertensivo se describen en varias otras referencias (documentos WO 95/26188, WO 97/37688, WO 99/11260, WO 00/45818, WO 04/062729, WO 06/040085, etc.).

En este sentido, la presente descripción es para obtener el efecto sinérgico como se describe anteriormente y mitigar los efectos secundarios, así como también para mejorar el cumplimiento de la administración, al proporcionar una formulación combinada que incluye un antagonista del receptor de angiotensina II, un agente terapéutico para la hipertensión tal como un bloqueador de canales de calcio, y un agente hipolipemiante tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como ingredientes principales. El documento WO 2011/102702 A2 describe un núcleo de la tableta que comprende valsartán que se encuentra recubierto por compresión con un granulado que comprende al menos una sustancia activa adicional seleccionada de bloqueadores de los canales de calcio tal como amlodipino o sus sales, y/o diuréticos tales como hidroclorotiazida y/o indapamida, y/o agentes reductores del colesterol tal como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tales como rosuvastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fibratos, secuestradores de ácidos biliares y/o ácido nicotínico. El documento CN 101 637 609 A describe composiciones farmacéuticas que comprenden amlodipino, un antagonista del receptor de angiotensina II y una estatina. R. Ceska, Sesiones científicas y simposio sobre ciencias de la reanimación de la Asociación Estadounidense del Corazón (Dallas, TX, Estados Unidos; noviembre de 2013) describe el estudio clínico VARO (valsartán, amlodipino y rosuvastatina para el riesgo cardiovascular global).

De acuerdo con el documento WO 2006/059217, el amlodipino, uno de los bloqueadores de los canales de calcio, es altamente higroscópico y absorbe la humedad, lo que conduce a su degradación. Una de las principales vías de degradación es mediante el proceso oxidativo catalítico, que depende del pH. Pharmaceutical Development and Technology (Vol. 9, número 1, págs. 15-24, 2004) describe que las mezclas de lactosa, un excipiente básico, y agua inducen alguna inestabilidad en el besilato de amlodipino debido a que ocurre la reacción de Maillard entre las aminas primarias y la lactosa.

Al ser un compuesto inestable, el amlodipino requiere, por tanto, enfoques de estabilidad bien dirigidos con respecto a la selección de tipos de ingredientes activos y excipientes y contenidos de los mismos para formular composiciones farmacéuticas con una estabilidad razonable.

Adicionalmente, el valsartán, uno de los antagonistas del receptor de angiotensina II, se puede usar para el propósito de la presente descripción en su forma libre, así como también en cualquier forma de sal adecuada. En los Estados Unidos, una dosis inicial de valsartán como agente terapéutico para la hipertensión es de 80 mg a 160 mg por administración diaria, y la dosis diaria máxima es de 320 mg. En Corea, el valsartán se receta para pacientes con insuficiencia cardíaca o síndrome post infarto de miocardio en una dosis de 160 mg dos veces al día. Sin embargo, si la presión arterial del paciente no alcanza el valor que se desea con la dosis de 160 mg dos veces al día, el valsartán se reemplaza con otros fármacos. El valsartán se usa convencionalmente en una dosis de aproximadamente 40 mg a 320 mg, preferentemente de aproximadamente 80 mg a 320 mg, con la máxima preferencia de aproximadamente 80 mg a 160 mg en una tableta.

La técnica anterior que se relaciona con valsartán tiene dificultades para formar tabletas ya que la densidad de la mayoría de las materias primas es baja y, por tanto, requiere la formación de un coprimado a través de la encapsulación o compactación de los ingredientes que se muelen en seco. Un proceso tan complicado se acompaña por dificultades en la validación de un método de preparación. Con el fin de resolver la dificultad, se han realizado estudios sobre formulaciones de gránulos que usan un dispositivo de recubrimiento de fase móvil, pero la formulación tiene problemas de aumento del costo de preparación e inconvenientes de administración debido a un aumento del volumen de la cápsula.

Las formulaciones que contienen una sal de calcio de rosuvastatina tienen un problema en el que se degradan fácilmente bajo una condición particular. En este sentido, la Patente de Reino Unido Número 2262229 describe formulaciones farmacéuticas de determinadas sales de ácido 7-sustituido-3,5-dihidroxi-6-heptenoico, que son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y también describe que la formulación requiere un medio alcalino (por ejemplo, sales de carbonato o sales de bicarbonato) capaces de impartir un pH de al menos 8 a una solución o dispersión acuosa de la composición. Adicionalmente, la determinación de rosuvastatina en presencia de sus productos de degradación mediante un método LC indicador de estabilidad (Journal of AOAC International Vol. 88, número 4, 2005) reporta que las sales de calcio de rosuvastatina se degradan fácilmente por una condición ácida de pH 5 o inferior, oxidación, luz, y estrés térmico. En cuanto a la formulación, un producto granular con un área más grande que se expone al medio ambiente es menos estable que una tableta sin recubrir, y una tableta que se recubre con una película es más estable que una tableta sin recubrir.

Por consiguiente, es importante formular una composición farmacéutica de sales de calcio de rosuvastatina que sean estables por un largo período de tiempo. Tal composición tiene un régimen de flujo razonable y, por tanto, se puede procesar fácilmente en una formulación oral. En el caso de una tableta para administración oral, es preferible que la tableta tenga una desintegrabilidad y solubilidad razonable.

El desarrollo de la formulación combinada anterior que contiene amlodipino, valsartán, y rosuvastatina mediante una simple mezcla puede causar problemas debido a la diferencia en las propiedades físicas únicas de los ingredientes activos, es decir, amlodipino, valsartán, y rosuvastatina.

El primer problema está causado por la diferencia en los valores de pKa de los ingredientes. Los valores de pKa de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina son de aproximadamente 8,6, 3,9, y 4,6, respectivamente. Tal diferencia en los valores de pKa influiría de forma diferente en la solubilidad de cada ingrediente.

El segundo problema es la gelificación de valsartán. El valsartán, debido a su baja solubilidad, se somete a la gelificación a un pH de 4,0 o inferior, lo que conduce a una disolución extremadamente lenta. Una disolución tan lenta causa que el valsartán se absorba en el intestino delgado. Adicionalmente, mediante la gelificación de valsartán, la disolución de amlodipino y rosuvastatina se puede ralentizar.

Por último, en el caso de una formulación combinada en la que se mezclan de forma simultánea amlodipino, valsartán, y rosuvastatina, la estabilidad disminuye debido a interacciones entre los ingredientes principales o entre los ingredientes principales y los excipientes.

A este sentido, los presentes inventores hicieron grandes esfuerzos para desarrollar una formulación capaz de obtener una estabilidad y una velocidad de disolución optimizadas, lo que complementa, por tanto, la presente descripción.

[Descripción]

[Problema técnico]

Un objeto de la presente descripción es proporcionar una composición novedosa que tiene efectos terapéuticos mejorados y cumplimiento de la medicación y mitiga los efectos secundarios, mediante la administración conjunta de al menos dos tipos de agentes terapéuticos para la hipertensión y agentes hipolipemiantes para sus reacciones sinérgicas.

Adicionalmente, un objeto de la presente descripción es proporcionar una composición farmacéutica que comprende una primera composición que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una segunda composición que comprende rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que tiene una excelente estabilidad y velocidad de disolución de los ingredientes activos; y un método de preparación de la misma.

Adicionalmente, otro objeto de la presente descripción es proporcionar una composición farmacéutica, como la composición que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende adicionalmente cualquiera seleccionado del grupo que consiste en aluminosilicato de magnesio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y cualquiera seleccionado del grupo que consiste en fosfato de calcio dibásico anhidro y carbonato de calcio; y un método de preparación de la misma.

[Solución técnica]

Con el fin de resolver el problema, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica, que comprende una primera composición que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una segunda composición que comprende

rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las composiciones de acuerdo con la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

5 Como se describe en las Patentes de Estados Unidos Número 4,572,909 y 4,879,303, el amlodipino es un bloqueador de los canales de iones de calcio que se desarrolla para el tratamiento de la hipertensión y otros indicadores de medicación. El nombre químico del mismo es 3-etil-5-metil-(+)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridina-3,5 -dicarboxilato. El valsartán es un antagonista del receptor de angiotensina II que tiene actividades de vasoconstrictor y retención de sodio, y disminuye la presión arterial a través de la vasodilatación. El nombre químico del mismo es ((S)-N-valeria-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil]-valina). La rosuvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y se usa en el tratamiento de la hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis. El nombre químico del mismo es ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-2-(N-metilmetanosulfonamido)-6-(propan-2-il)pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxihepten-6-oico.

15 El amlodipino, valsartán y rosuvastatina, que se aíslan u obtienen de fuentes naturales, se pueden preparar mediante modificación química o síntesis química conocida en la técnica fácilmente por un experto en la técnica. Además, los productos disponibles comercialmente se pueden comprar y usar.

20 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende de 5 mg a 10 mg de amlodipino, de 80 mg a 160 mg de valsartán, o de 5 mg a 20 mg de rosuvastatina por forma de dosificación unitaria.

La presente descripción es una composición farmacéutica de una formulación combinada que comprende los tres ingredientes principales, y tiene las siguientes ventajas en la administración conjunta de los mismos.

25 En primer lugar, el efecto de disminución de la presión arterial se mejora mediante la administración conjunta de diferentes fármacos que tienen diferentes mecanismos que actúan de forma simultánea. Adicionalmente, por el efecto de un fármaco en la inhibición de la compensación homeostática de otro fármaco, la presión arterial se disminuye de forma más efectiva. Por ejemplo, la taquicardia refleja y la retención de solución salina y agua que se pueden causar por el uso de un vasodilatador se pueden controlar con un betabloqueador y un diurético, respectivamente, y por tanto, se puede mejorar el efecto de disminución de la presión arterial.

30 En segundo lugar, la terapia de combinación puede tener el efecto de disminución de la presión arterial suficiente incluso con una dosis baja y, por tanto, puede mitigar los efectos secundarios dependientes de la dosis. Adicionalmente, al bloquear los efectos secundarios causados por acciones farmacológicas, se pueden reducir los efectos secundarios.

35 En tercer lugar, como la hipertensión requiere un control de por vida, pero casi no presenta síntomas subjetivos, es importante mantener el cumplimiento del paciente con la medicación. El cumplimiento se puede mejorar mediante la terapia de combinación, que ha reducido las tasas de efectos secundarios y puede mejorar adicionalmente la calidad de vida.

40 Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación que no daña las actividades y propiedades biológicas del amlodipino, el valsartán y la rosuvastatina que se administran. La sal farmacéuticamente aceptable es un ácido (por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, *etc.*; un ácido carboxílico orgánico tal como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, *etc.*; un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, *etc.*; *etc.*) que forma una sal de adición de ácido no tóxica que contiene un anión farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las sales de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas o sales de metales alcalinotérreos que se forman por litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, *etc.*; sales de aminoácidos tales como lisina, arginina, guanidina, *etc.*; sales orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, *etc.*; *etc.* En el caso del amlodipino, es preferible una sal de ácido besílico disponible comercialmente.

55 Entre las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, la "primera composición" incluye amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la "segunda composición" incluye rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con una modalidad ejemplar de la presente descripción, la separación de amlodipino y valsartán como primera composición y rosuvastatina como segunda composición aumenta la estabilidad y tiene un patrón excelente de velocidad de disolución. No existe un significado particular en el orden de la primera y la segunda composición, y tal orden es solamente para distinguir las dos composiciones.

65 La composición farmacéutica de la presente descripción se puede preparar en varias formulaciones; por ejemplo, tabletas tales como tabletas sin recubrir, tabletas que se recubren con una película, tabletas de una única capa, tabletas de doble capa, tabletas de múltiples capas, o el núcleo de las tabletas; polvos; gránulos; cápsulas; *etc.* La

composición farmacéutica de la presente descripción se puede formular preferentemente en una tableta de una única capa o una tableta de dos capas.

5 De acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente descripción, las tabletas de una única capa muestran una excelente estabilidad y una velocidad de disolución similar a las tabletas de dos capas y, por tanto, se pueden preparar mediante un proceso de preparación simple a bajo costo.

10 Entre las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, la primera composición se puede proporcionar en forma de gránulos. Los gránulos, que se usan para formar tabletas, se pueden obtener mediante un proceso de granulación en donde los componentes activos se mezclan con aditivos, y se tamizan, y después se mezclan con una solución aglutinante en agua purificada mediante un mezclador de alta velocidad, y se secan.

15 La segunda composición se puede proporcionar en forma de gránulos o se puede mezclar con la primera composición que se granula, y se puede comprimir directamente para formar una tableta.

20 Mientras tanto, se pueden añadir varios aditivos, es decir, excipientes, agentes desintegrantes, o agentes aglutinantes, para formular la composición farmacéutica en una tableta. Los excipientes, agentes desintegrantes, o agentes aglutinantes no se limitan particularmente, pero se puede usar almidón o celulosa microcristalina como excipiente. Se puede usar una sal de calcio de carboximetilcelulosa, crospovidona, croscarmelosa de sodio, etc. como agente desintegrante. Adicionalmente, como agente aglutinante, se puede usar hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona.

25 En particular, como excipiente principal, se pueden incluir metasilicato de alúmina y magnesio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, o una mezcla de los mismos. De acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente descripción, el metasilicato de alúmina y magnesio, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, o una mezcla de los mismos es el excipiente principal que afecta la velocidad de disolución de los ingredientes principales. Es preferible que el metasilicato de alúmina y magnesio, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, o una mezcla de los mismos se encuentre comprendido de un 3 % en peso a un 15 % en peso en base al peso total de la composición farmacéutica.

30 Adicionalmente, como excipiente principal, se pueden incluir fosfato de calcio dibásico anhidro, carbonato de calcio, o una mezcla de los mismos. De acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente descripción, el fosfato de calcio dibásico anhidro, el carbonato de calcio, o una mezcla de los mismos es el excipiente principal que afecta a la estabilidad de los ingredientes principales. Es preferible que el fosfato de calcio dibásico anhidro, el carbonato de calcio, o una mezcla de los mismos se encuentre comprendido de un 3 % en peso a un 5 % en peso en case al peso total de la composición farmacéutica.

35 De acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente descripción, se proporciona una composición farmacéutica como una tableta de doble capa que incluye la primera composición como la primera capa y la segunda composición como la segunda capa. No existe un significado particular en el orden de la primera y segunda composición, pero es solamente para distinguir las dos composiciones.

[Efectos ventajosos]

45 La formulación combinada de acuerdo con la presente descripción, que comprende amlodipino, valsartán, y rosuvastatina, tiene una excelente estabilidad y una alta velocidad de disolución de los ingredientes activos, y por una combinación sinérgica de fármacos que tienen diferentes mecanismos, mitiga los efectos secundarios y, por tanto, se puede usar de forma más efectiva en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, hiperlipidemia, y una enfermedad compleja y mejorar el cumplimiento de la medicación.

50 Adicionalmente, la presente descripción es ventajosa en que no solo se minimizan las interacciones entre los ingredientes principales para mejorar la estabilidad, sino que también el peso y el tamaño son menores que aquellos de una combinación de fármacos disponibles comercialmente (Exforge Tab. y Crestor Tab.) que corresponden a los tres ingredientes anteriores.

[Breve descripción de los dibujos]

60 Las Figuras 1a a 1c son gráficos del perfil de prueba de disolución comparativo de la tableta de una única capa del Ejemplo experimental 2-1.

Las Figuras 2a a 2c son gráficos del perfil de prueba de disolución comparativo de la tableta de doble capa del Ejemplo experimental 2-2.

65 La Figura 3 es una imagen de la tableta de una única capa (Exforge Tab. 5/160 mg y Crestor Tab. 10 mg) que se prepara de acuerdo con una modalidad ilustrativa de la presente descripción; y la tableta Exforge y la tableta Crestor que se usan como fármacos control.

Las Figuras 4a a 4c son gráficos del perfil de prueba de disolución comparativo de la tableta de una única capa del Ejemplo experimental 2-4.

[Modo para la invención]

5 De aquí en lo adelante, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo para fines ilustrativos, y la invención no se pretende limitar por estos Ejemplos.

10 Ejemplo 1 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con la segunda composición que comprende rosuvastatina

1) Preparación de gránulos de valsartán y besilato de amlodipino

15 Después de mezclar valsartán, besilato de amlodipino, celulosa microcristalina, metasilicato de alúmina y magnesio y croscarmelosa de sodio, la mezcla se tamizó a través de un tamiz número 25. Después, se disolvió hidroxipropilcelulosa en una cantidad apropiada de agua purificada para preparar una solución aglutinante. La mezcla y la solución aglutinante se mezclaron en un mezclador de alta velocidad y se secaron para granularlas.

20 2) Formación de una tableta de una única capa

Después de mezclar rosuvastatina de calcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, crospovidona y croscarmelosa de sodio, la mezcla se tamizó a través de un tamiz número 25. La mezcla se mezcló adicionalmente con el gránulo que se prepara anteriormente junto con estearato de magnesio, y después se comprimió.

El contenido de cada ingrediente es mostrado en la Tabla 1 más abajo.

[Tabla 1]

Ejemplo 1	Ingredientes	Contenido (mg)
Gránulo	Valsartán	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60
Mezcla adicional	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Almidón pregelatinizado	15,30
	Celulosa microcristalina	24,60
	Crospovidona	10,00
	Croscarmelosa de sodio	21,00
	Estearato de magnesio	6,30
	Peso total	405,00

50 Ejemplo 2 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con el gránulo de rosuvastatina

1) Preparación de un gránulo de valsartán y besilato de amlodipino

El gránulo se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 1, y se usó polivinilpirrolidona en lugar de hidroxipropilcelulosa.

2) Preparación de gránulos de rosuvastatina

60 Después de mezclar rosuvastatina de calcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, y crospovidona, la mezcla se tamizó a través de un tamiz número 25. Mediante el uso de una cantidad apropiada de agua purificada como solución aglutinante, la mezcla se mezcló en un mezclador de alta velocidad y se secó para granularla.

ES 2 882 672 T3

3) Formación de una tableta de una única capa

Se mezclaron adicionalmente croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio en el gránulo de valsartán y amlodipino y el gránulo de rosuvastatina para preparar una tableta mediante el uso de una máquina de prensado de mesa.

5 El contenido de cada ingrediente es mostrado en la Tabla 2 más abajo.

[Tabla 2]

Ejemplo 2	Ingredientes	Contenido (mg)
Primer gránulo	Valsartán	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Polivinilpirrolidona	9,60
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Almidón pregelatinizado	15,30
	Celulosa microcristalina	24,60
	Crospovidona	10,00
Mezcla adicional	Croscarmelosa de sodio	21,00
	Estearato de magnesio	6,30
Peso total		405,00

10 Ejemplo 3 - una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con el gránulo de rosuvastatina

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 3 más abajo.

15

[Tabla 3]

Ejemplo 3	Ingredientes	Contenido (mg)
Primer gránulo	Valsartán	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Almidón pregelatinizado	25,50
	Celulosa microcristalina	25,50
	Polivinilpirrolidona	2,00
	Crospovidona	6,40
Mezcla adicional	Crospovidona	10,00
	Estearato de magnesio	4,80
Peso total		402,00

20 Ejemplo 4 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con la segunda composición que contiene rosuvastatina

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 1, se formuló una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 4 más abajo.

25

[Tabla 4]

Ejemplo 4	Ingredientes	Contenido (mg)
Gránulo	Valsartán	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Polivinilpirrolidona	9,60
Mezcla adicional	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Almidón pregelatinizado	25,40
	Celulosa microcristalina	20,00
	Crospovidona	26,00
	Estearato de magnesio	4,8
	Peso total	404,00

5 Ejemplo 5 - Una formulación de doble capa que comprende una primera capa que incluye un gránulo de valsartán y amlodipino y una segunda capa que incluye un gránulo de rosuvastatina

1) Preparación de un gránulo de valsartán y besilato de amlodipino

10 Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó un gránulo de valsartán y besilato de amlodipino.

2) Preparación de gránulos de rosuvastatina

15 Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó un gránulo de rosuvastatina.

3) Preparación de tabletas de doble capa

20 Los gránulos que se prepararon en 1) y 2) se mezclaron adicionalmente con estearato de magnesio, respectivamente, y después se comprimieron mediante el uso de una máquina de prensado de tabletas de doble capa para formar una tableta que tiene una primera capa que comprende el gránulo que se preparó en 1) y una segunda capa que comprende el gránulo que se preparó en 2).

El contenido de cada ingrediente es mostrado en la Tabla 5 más abajo.

25

[Tabla 5]

Ejemplo 5		Ingredientes	Contenido (mg)
Primera capa	Gránulo	Valsartán	160,00
		Besilato de amlodipino	6,94
		Celulosa microcristalina	90,66
		Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
		Croscarmelosa de sodio	16,00
		Hidroxipropilcelulosa	9,60
	Mezcla adicional	Croscarmelosa de sodio	16,00
		Estearato de magnesio	4,80
Segunda capa	Gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
		Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
		Almidón pregelatinizado	15,30
		Celulosa microcristalina	24,60
		Crospovidona	10,00
	Mezcla adicional	Croscarmelosa de sodio	5,00
		Estearato de magnesio	1,50
		Peso total	473,26

Ejemplo 6 - Una formulación de doble capa que comprende una primera capa que contiene el gránulo de valsartán y amlodipino y la segunda capa que contiene el gránulo de rosuvastatina

5 Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 5, se preparó una tableta de doble capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 6 más abajo.

[Tabla 6]

Ejemplo 6		Ingredientes	Contenido (mg)
Primera capa	Gránulo	Valsartán	160,00
		Besilato de amlodipino	6,94
		Celulosa microcristalina	90,66
		Croscarmelosa de sodio	16,00
		Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
		Hidroxipropilcelulosa	6,40
	Mezcla adicional	Croscarmelosa de sodio	16,00
		Estearato de magnesio	2,40
Segunda capa	Gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
		Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
		Almidón pregelatinizado	25,20
		Celulosa microcristalina	20,60
		Crospovidona	6,40
		Hidroxipropilcelulosa	2,00
	Mezcla adicional	Crospovidona	10,00
		Croscarmelosa de sodio	2,40
Peso total			412,80

10 Ejemplo 7 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con el gránulo de rosuvastatina

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 7 más abajo.

15

[Tabla 7]

Ejemplo 7	Ingredientes	Contenido (mg)
Primer gránulo	Valsartán	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Almidón pregelatinizado	25,00
	Celulosa microcristalina	20,00
	Crospovidona	6,40
Mezcla adicional	Crospovidona	20,00
	Estearato de magnesio	4,80
Peso total		406,00

20 Ejemplos 8, 9, 10 y 14 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con el gránulo de rosuvastatina

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 8 más abajo.

25

[Tabla 8]

	Ingredientes	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 14
Primer gránulo	Valsartán	80,00	160,00	160,00	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94	13,88	6,94	13,88
	Celulosa microcristalina	45,33	90,70	65,33	100,72
	Croscarmelosa de sodio	8,00	20,00	20,00	19,00
	Hidroxipropilcelulosa	4,80	9,60	9,60	9,60
	Metasilicato de alúmina y magnesio	8,00	27,00		19,00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución			65,33	
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40	10,40	10,40	20,80
	Almidón pregelatinizado	25,00	25,00	25,00	20,00
	Celulosa microcristalina	20,00	20,00	20,00	22,00
	Crospovidona	6,40	6,40	6,40	9,40
	Hidroxipropilcelulosa	2,00	2,00	2,00	
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20	18,20	18,20	20,80
Mezcla adicional	Crospovidona	10,50	20,00	20,00	21,00
	Estearato de magnesio	2,40	4,80	4,80	4,80
	Peso total	247,97	428,00	434,00	441,00

5 Ejemplos 11 a 13 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con el gránulo de rosuvastatina

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 9 más abajo.

10

[Tabla 9]

	Ingredientes	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Primer gránulo	Valsartán	160,00	160,00	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94	6,94	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66	90,66	90,66
	Croscarmelosa de sodio	16,00	16,00	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60	9,60	9,60
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00	16,00	16,00
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	5,20	10,40	10,40
	Almidón pregelatinizado	25,00	25,00	25,00
	Celulosa microcristalina	33,40	18,20	20,20
	Crospovidona	6,40	6,40	6,40
	Hidroxipropilcelulosa	2,00	2,00	2,00
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	12,00	22,00	
	Carbonato de calcio			20,00
Mezcla adicional	Crospovidona	20,00	20,00	20,00
	Estearato de magnesio	4,80	4,80	4,80
	Peso total	406,00	406,00	406,00

15 Ejemplo 15 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con una segunda composición que contiene rosuvastatina

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 1, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 10 más abajo.

20

[Tabla 10]

Tableta de una única capa	Ingredientes	Ejemplo 15
Primer gránulo	Valsartán	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Almidón pregelatinizado	25,00
	Celulosa microcristalina	20,00
	Crospovidona	18,40
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Crospovidona	10,00
	Estearato de magnesio	4,80
	Peso total	406,00

Ejemplo 16 - Una tableta de doble capa que comprende la primera capa que contiene el gránulo de valsartán y amlodipino y la segunda capa que contiene el gránulo de rosuvastatina

- 5 Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 5, se preparó una tableta de doble capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 11 más abajo.

[Tabla 11]

Tableta de doble capa		Ingredientes	Ejemplo 16
Primera capa	Primer gránulo	Valsartán	160,00
		Besilato de amlodipino	6,94
		Celulosa microcristalina	90,66
		Croscarmelosa de sodio	16,00
		Polivinilpirrolidona	9,60
		Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
	Mezcla adicional	Crospovidona	16,00
		Estearato de magnesio	2,40
Segunda capa	Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
		Almidón pregelatinizado	25,00
		Celulosa microcristalina	20,00
		Crospovidona	6,40
		Hidroxipropilcelulosa	2,00
		Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
	Mezcla adicional	Crospovidona	5,00
		Estearato de magnesio	1,40
		Peso total	406,00

- 10 Ejemplo comparativo 1 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de este con la segunda composición que contiene rosuvastatina

- 15 Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 12 más abajo. A diferencia del Ejemplo 2, se formuló una tableta de una única capa mediante la preparación del gránulo de rosuvastatina y amlodipino como la primera composición y mediante la mezcla de este con el gránulo de valsartán como segunda composición.

[Tabla 12]

Ejemplo comparativo 1	Ingredientes	Contenido (mg)
Primer gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40
	Besilato de amlodipino	6,94
	Almidón pregelatinizado	25,00
	Celulosa microcristalina	20,00
	Crospovidona	6,40
	Hidroxipropilcelulosa	2,00
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20
Segundo gránulo	Valsartán	160,00
	Celulosa microcristalina	90,66
	Croscarmelosa de sodio	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00
Mezcla adicional	Crospovidona	20,00
	Estearato de magnesio	4,80
Peso total		406,00

Ejemplos comparativos 2 y 3 - Una tableta de una única capa que se formula mediante la preparación del gránulo de valsartán y amlodipino y mediante la mezcla de él con el gránulo de rosuvastatina, en el que la primera composición tiene excipientes diferentes a los de los ejemplos

5

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 13 más abajo. A diferencia de los Ejemplos 7 a 10, se usaron manitol y lactosa como excipientes de la primera composición en lugar de metasilicato de alúmina y magnesio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

10

[Tabla 13]

	Ingredientes	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Primer gránulo	Valsartán	160,00	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66	90,66
	Croscarmelosa de sodio	16,00	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60	9,60
	Manitol	16,00	
	Lactosa		16,00
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40	10,40
	Almidón pregelatinizado	25,00	25,00
	Celulosa microcristalina	20,00	20,00
	Crospovidona	6,40	6,40
	Hidroxipropilcelulosa	2,00	2,00
	Fosfato de calcio dibásico anhidro	18,20	18,20
Mezcla adicional	Crospovidona	20,00	20,00
	Estearato de magnesio	4,80	4,80
Peso total		406,00	406,00

Ejemplos comparativos 4 y 5 - Una tableta de una única capa en la que se prepara el gránulo de valsartán y amlodipino y se mezcla con el gránulo de rosuvastatina, en la que la segunda composición tiene excipientes diferentes a los de los Ejemplos 13 a 15

15

Mediante el uso del mismo método que en el Ejemplo 2, se preparó una tableta de una única capa que tiene los ingredientes y contenidos mostrados en la Tabla 14 más abajo. A diferencia de los Ejemplos 7, y 11 a 13, se usaron meglumina y óxido de magnesio como excipientes de la segunda composición en lugar de carbonato de calcio y fosfato de calcio dibásico anhidro.

20

[Tabla 14]

	Ingredientes	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5
Primer gránulo	Valsartán	160,00	160,00
	Besilato de amlodipino	6,94	6,94
	Celulosa microcristalina	90,66	90,66
	Croscarmelosa de sodio	16,00	16,00
	Hidroxipropilcelulosa	9,60	9,60
	Metasilicato de alúmina y magnesio	16,00	16,00
Segundo gránulo	Rosuvastatina de calcio	10,40	10,40
	Almidón pregelatinizado	25,00	25,00
	Celulosa microcristalina	20,00	20,00
	Crospovidona	6,40	6,40
	Hidroxipropilcelulosa	2,00	2,00
	Meglumina	18,20	
	Oxido de magnesio		18,20
Mezcla adicional	Crospovidona	20,00	20,00
	Estearato de magnesio	4,80	4,80
	Peso total	406,00	406,00

Ejemplo experimental 1. Examen de estabilidad

5 Las tabletas de los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos se recubrieron, y se envasaron en frascos (que incluyen el gel de sílice) y envases de aluminio, y después se llevó a cabo la prueba de estabilidad para las tabletas que se envasaron bajo condiciones de almacenamiento extremas para verificar la estabilidad química entre los ingredientes principales y los excipientes. Específicamente, las tabletas de cada Ejemplo se envasaron en Alu Alu, y después, cada vial que se envasó se almacenó en condiciones extremas de 60 °C/80 % (humedad relativa) por 4 semanas. El contenido total de impurezas (%) se examinó mediante HPLC.

10

La condición que se usó para el análisis de HPLC es la siguiente:

Columna: (250×4,6 mm, 5 µm) kinetex bifenilo de phenomenex

Detector: fotómetro de absorción (237 nm)

15

Fase móvil: acetonitrilo:agua:solución mixta de ácido trifluoroacético = 37:63:0,3

Régimen de flujo: 1,0 mL/min

Ejemplo experimental 1-1. Prueba de estabilidad de una composición que incluye valsartán, amlodipino, y rosuvastatina

20

Como es mostrado en la Tabla 15 más abajo, se confirmó en los Ejemplos 1 a 3, que tienen valsartán y amlodipino como la primera composición y rosuvastatina como la segunda composición, que la estabilidad se mantuvo de forma efectiva ya que no hubo diferencia significativa en el contenido total de impurezas.

[Tabla 15]

Contenido total de impurezas		Inicial	Al/Al		Frasco	
			2 semanas bajo condiciones extremas	4 semanas bajo condiciones extremas	2 semanas bajo condiciones extremas	4 semanas bajo condiciones extremas
Ejemplo 1	Am-imp	0,049	0,205	0,193	0,072	0,083
	Ro-imp	0,194	1,043	1,142	1,005	1,156
	Val-imp	0,211	0,213	0,210	0,224	0,216
Ejemplo 2	Am-imp	0,062	0,099	0,109	0,085	0,082
	Ro-imp	0,222	1,121	1,186	1,209	1,334
	Val-imp	0,211	0,211	0,217	0,216	0,224
Ejemplo 3	Am-imp	0,206	0,206	0,116	0,111	0,107
	Ro-imp	0,278	1,519	1,519	1,209	1,381
	Val-imp	0,209	0,209	0,210	0,222	0,248

Adicionalmente, se probó la estabilidad de las formulaciones que se prepararon en los Ejemplos 3, 4, y 6 bajo 2 semanas de condiciones extremas. Se examinó la pureza de la rosuvastatina entre los ingredientes principales, que tiene una estabilidad relativamente pobre. Adicionalmente, como el envase de Al/Al tiene menos tabletas en comparación con el envase del vial, se examinó el envase de Al/Al.

[Tabla 16]

Contenido total de impurezas		Inicial	2 semanas bajo condiciones extremas
Ejemplo 6	Ro-imp	1,3	2,0
Ejemplo 3	Ro-imp	1,33	2,4
Ejemplo 4	Ro-imp	1,06	2,87

En consecuencia, como es mostrado en la Tabla 16 anterior, se examinó la estabilidad de la tableta de doble capa del Ejemplo 6 y la de las tabletas de una única capa de los Ejemplos 3 y 4 y se encontró que tenían una excelente estabilidad.

En base al resultado del Ejemplo experimental 1-1, se confirmó que cuando se incluyeron valsartán y amlodipino como la primera composición y rosuvastatina como la segunda composición, las interacciones entre los ingredientes principales o aquellos entre los ingredientes principales, los excipientes se minimizaron, lo que aumenta, por tanto, la estabilidad.

Ejemplo experimental 1-2. Comparación de excipientes que afectan la estabilidad de los ingredientes principales

Se realizó una prueba de estabilidad de besilato de amlodipino, valsartán y rosuvastatina para las formulaciones que se prepararon en los Ejemplos 11 a 13 y los Ejemplos comparativos 4 y 5. Específicamente, en los Ejemplos 11 a 13, se usaron fosfato de calcio dibásico anhidro y carbonato de calcio como excipientes, y la proporción de cada ejemplo fue respectivamente 3 %, 3 %, y 5 % en base al peso total. Los Ejemplos Comparativos 4 y 5 usaron meglumina y óxido de magnesio como excipientes, y las proporciones de los mismos fueron 4 % y 4 % en base al peso total. Se probó la estabilidad de las formulaciones que se recubrieron y se envasaron con aluminio de los Ejemplos 11 a 13 y los Ejemplos Comparativos 4 y 5 bajo condiciones extremas por 2 semanas. Entre los ingredientes principales, se examinó la pureza de la rosuvastatina con una estabilidad relativamente pobre, como es mostrado en la Tabla 17 más abajo.

[Tabla 17]

Contenido total de impurezas		Inicial	2 semanas bajo condiciones extremas
Ejemplo 11	Ro-imp	0,8	1,3
Ejemplo 12	Ro-imp	0,8	0,9
Ejemplo 13	Ro-imp	0,5	0,8
Ejemplo 4	Ro-imp	0,6	2,7
Ejemplo 5	Ro-imp	0,2	0,3

5 Como es mostrado en la Tabla 17 anterior, se examinó la estabilidad de los Ejemplos 11 a 13, y el Ejemplo comparativo 5 y se encontró que eran excelentes, mientras que la estabilidad del Ejemplo comparativo 4 fue relativamente pobre. Por lo tanto, en base al resultado del Ejemplo experimental 1-2, se confirmó que el fosfato de calcio dibásico anhidro y el carbonato de calcio son los excipientes que influyen en la estabilidad de los ingredientes principales, especialmente rosuvastatina.

10 Ejemplo experimental 2. Prueba de disolución

Con el fin de comparar las velocidades de disolución de la formulación combinada de acuerdo con la presente descripción y la formulación para la administración conjunta de los fármacos control de Exforge Tab. 5/160 mg y Crestor Tab. 10 mg, o con el fin de confirmar que la formulación combinada de acuerdo con la presente descripción tiene una velocidad de disolución superior, se realizó una prueba de disolución mediante el uso de la formulación combinada que se prepara en los Ejemplos.

20 Específicamente, las velocidades de disolución se probaron a 37 °C en 900 mL de medio de disolución a 50 rpm de acuerdo con el método de disolución (Método II) que se describe en la USP. Se recolectaron muestras de medio de disolución en cada tiempo programado y se analizaron mediante HPLC.

La condición que se usó para el análisis de HPLC es la siguiente:

25 Columna: (250×4,6 mm, 5 µm) kinetex bifenilo de phenomenex
 Detector: fotómetro de absorción (237 nm)
 Fase móvil: acetonitrilo:agua:solución mixta de ácido trifluoroacético = 45:55:0,2
 Régimen de flujo: 1,0 mL/min
 Temperatura de la columna: 40 °C

30 Ejemplo experimental 2-1. Comparación de la velocidad de disolución de las tabletas de una única capa de los Ejemplos 3 y 4 y el control

35 Se realizó una prueba de velocidad de disolución de besilato de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina para las formulaciones que se preparan en los Ejemplos 3 y 4 y las formulaciones control. El resultado de la prueba de velocidad de disolución es mostrado en la Tabla 18 más abajo y las Figuras 1a a 1c.

[Tabla 18]

Tiempo de disolución (min)	Valsartán				Amlodipino				Rosuvastatina			
	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Formulación control (Exforge + Crestor)	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Formulación control (Exforge + Crestor)	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Formulación control (Exforge + Crestor)	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Formulación control (Exforge + Crestor)
5	27,9±1,6	32,1±0,4	13,1±0,8	23,3±1,8	28,1±1	5,2±0,9	73±2	86,8±1,3	90,5±2,3			
10	41,4±0,6	45,6±0,4	18,9±1,1	40±1,1	45,2±1	9,5±1	78,9±0,5	90,3±1,1	94,3±2,1			
15	49,8±0,4	54,4±0,7	24,5±1,2	49,9±0,7	54,9±1	15±1,4	80,5±0,4	91,7±1,1	95,3±1,5			
30	63,8±0	68,2±0,9	38,6±1,4	65,4±0,1	70,3±1,5	31,5±2,1	81,8±0,2	92,5±0,9	96,3±1,4			
45	71,8±0,1	76,3±1,1	48,5±1,2	74,5±0,1	78,8±1	44,2±1,9	82,2±0,1	93,1±0,7	96,6±1,5			
60	77,4±0,3	81,6±1,2	56,1±1,3	80,9±0	85,3±1,6	54±2,2	82,7±0	93,5±0,7	97,4±1,3			

En consecuencia, como es mostrado en la Tabla 18 anterior, se puede entender a partir de los Ejemplos 3 y 4 que se alcanzaron bien los perfiles farmacocinéticos preferibles de valsartán y amlodipino, que son ingredientes que se van a liberar rápidamente *in vivo* (un aumento en las velocidades de disolución en comparación con el la formulación control resultó en una excelente PK para perros). Adicionalmente, en el caso de administrar en conjunto rosuvastatina con la formulación control, se observó un patrón de disolución similar.

Ejemplo experimental 2-2. Comparación en las velocidades de disolución de la tableta de doble capa del Ejemplo 6 y la formulación control

Se realizó una prueba de velocidad de disolución de besilato de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina para las formulaciones que se preparan en el Ejemplo 8 y las formulaciones control. El resultado de la prueba de velocidad de disolución es mostrado en la Tabla 19 más abajo y las Figuras 2a a 2c.

[Tabla 19]

Tiempo de disolución (min)	Valsartán		Amlodipino		Rosuvastatina	
	Ejemplo 6	Formulación control (Exforge + Crestor)	Ejemplo 6	Formulación control (Exforge + Crestor)	Ejemplo 6	Formulación control (Exforge + Crestor)
5	25,8±1,5	13,1±0,8	22,5±3	5,2±0,9	80±0,1	90,5±2,3
10	42±0,1	18,9±1,1	42,6±0,5	9,5±1	83,8±0,4	94,3±2,1
15	52,2±0	24,5±1,2	54,3±0,6	15±1,4	84,8±0,7	95,3±1,5
30	68,7±0,3	38,6±1,4	72,3±0	31,5±2,1	85,6±0,8	96,3±1,4
45	77,6±0,5	48,5±1,2	82,6±1,1	44,2±1,9	85,8±0,8	96,6±1,5
60	83,3±0,4	56,1±1,3	89,5±1	54±2,2	86,2±0,9	97,4±1,3

En consecuencia, como es mostrado en la Tabla 19 anterior, se puede entender a partir del Ejemplo 6 que se alcanzaron bien los perfiles farmacocinéticos preferibles de valsartán y amlodipino, que son ingredientes que van a liberar rápidamente *in vivo* (un aumento en las velocidades de disolución en comparación con la formulación control resultó en una excelente PK para perros). Mientras tanto, en el caso de la administración conjunta de rosuvastatina con la formulación control, se observó un patrón de disolución similar.

Ejemplo experimental 2-3. Comparación de las velocidades de disolución de acuerdo con los cambios en la composición de los gránulos de los ingredientes principales

Se realizó una prueba de velocidad de disolución de besilato de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina para las formulaciones que se prepararon en el Ejemplo 7 y el Ejemplo comparativo 1. Los resultados de la prueba de velocidad de disolución son mostrados en la Tabla 20 más abajo.

[Tabla 20]

Tiempo de disolución (min)	Valsartán		Amlodipino		Rosuvastatina	
	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 7	Ejemplo comparativo 1
5	24±1,2	10,2±0,1	24,4±1,5	29,9±1,5	72,2±0,3	55,3±0,8
10	36,8±0,7	16,4±0,1	41,7±0,4	53,5±1,6	84,3±0,5	73,3±1,4
15	46±0,9	20,3±0,1	53,7±1,6	64,7±0,5	88,9±0,2	81,1±2
30	63,2±0,6	27±0,1	73,3±0,8	78,6±1,4	94±0,1	90,1±2,4
45	72,5±0,4	30,8±0,2	82,7±1,3	84,1±1,6	95,7±0,2	93,1±2,5
60	78,7±0,3	33,4±0,3	88,4±0,9	87,1±2,6	96,8±0,3	94,2±2,9

En consecuencia, como es mostrado en la Tabla 20 anterior, en comparación con el Ejemplo 7, el Ejemplo comparativo 1 mostró que el valsartán tiene una velocidad de disolución inferior y la rosuvastatina tiene una velocidad de disolución inferior durante la disolución temprana. Adicionalmente, el gránulo de amlodipino/rosuvastatina se volvió verde claro en general. A partir de tales resultados, se pudo confirmar que la separación de valsartán y amlodipino como primera composición y rosuvastatina como segunda composición resultaría en una excelente velocidad de disolución.

Adicionalmente, en el caso del Ejemplo 7, la velocidad de disolución de rosuvastatina fue muy similar a la de la rosuvastatina que contiene la formulación combinada de las formulaciones control que se describen en los Ejemplos experimentales 2-1 y 2-2, lo que confirma, por tanto, la tableta de una única capa con la máxima preferencia.

Ejemplo experimental 2-4. Comparación de la velocidad de disolución de acuerdo con el cambio en el excipiente principal

Se realizó una prueba de velocidad de disolución de besilato de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina para las formulaciones que se prepararon en los Ejemplos 8 a 10, 14 y los Ejemplos comparativos 2 y 3. Específicamente, se usaron 80 mg de valsartán en el Ejemplo 8 en lugar de 160 mg, y se usaron 10 mg de amlodipino en el Ejemplo 9 en lugar de 5 mg. El Ejemplo 10 usó hidroxipropilcelulosa de baja sustitución en lugar de metasilicato de alúmina y magnesio. Adicionalmente, en el Ejemplo 14, se usaron 20 mg de rosuvastatina y 10 mg de amlodipino.

Mientras tanto, los Ejemplos 8 a 10 usaron metasilicato de alúmina y magnesio e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución como excipientes, y las proporciones de los excipientes fueron respectivamente 3 %, 6 %, y 15 % con respecto al peso total. Los Ejemplos comparativos 2 y 3 usaron manitol y lactosa como excipientes, y las proporciones de los excipientes fueron respectivamente 4 % y 4 % con respecto al peso total.

Los resultados de la prueba de disolución son mostrados en las Tablas 21 a 23 más abajo y las Figuras 4a a 4c.

[Tabla 21]

Tiempo de disolución (min)	Valsartán					
	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 14	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
5	19,3±0,4	23±0,2	22±0,4	28,8±0,9	5,3±0,5	12±0
10	30,8±0,7	35,9±1	31,6±0,4	41,9±1,6	11,6±0,2	19,9±0,6
15	39,9±0,9	44,9±1,6	38,9±0,2	51,2±2,2	16,4±0,5	25,8±0,8
30	59,5±0,1	62±2,7	52±0,7	67±2,1	26,6±1,6	37,1±1
45	70,5±0	71,3±2,7	60,3±0,5	75,3±1,8	34,5±2,1	45,5±1,6
60	78±0	77,6±2,5	67,2±0,9	80±1,9	40,9±2,4	51,9±1,8

[Tabla 22]

Tiempo de disolución (min)	Amlodipino					
	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 14	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
5	17,8±0,9	19,1±1,1	34,3±1	29,8±1,49	4,5±0	8,9±0,3
10	32,7±1,6	36,2±1,1	50,8±0	45,5±2,4	8,8±0	17,4±0
15	44,4±2,5	49,7±1	61,2±1,1	56,1±3,1	12,5±0,3	18,5±0,8
30	66,5±0,7	69,7±0,6	75,4±0,4	71,7±2,7	21,2±1,6	36,1±0,9
45	77±0,8	82,2±0,6	83,2±0,5	78,9±2,4	28,7±2	45,5±1,5
60	83,5±0,4	89,8±0,6	87,5±0,7	82,5±2,2	34,9±2,5	52±2,1

[Tabla 23]

Tiempo de disolución (min)	Rosuvastatina					
	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 14	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
5	71,5±1,1	77,2±1	81,6±07	87,3±1	38,3±3,25	77,3±1,1
10	87,7±2,8	89,4±1,5	88,7±0,2	93,6±1	71,3±1,8	91,4±4,7
15	94,2±4	94,5±2	91,1±0,7	95,5±1	83,4±2,5	95,7±4,8
30	100,4±5	99,5±3,1	93,4±1,3	97,2±0,8	94,3±3,7	99,6±4,9
45	102,4±5	100,8±3	94,2±1	98,3±0,8	98,6±3,3	101,3±5
60	103,4±5,5	101,4±3,2	94±1,2	98,6±0,9	101,2±3,3	101,6±4,9

En consecuencia, como es mostrado en las Tablas 21 a 23 anteriores, todos los ingredientes principales mostraron altas velocidades de disolución en los Ejemplos 8 a 10 y 14. Sin embargo, en los ejemplos comparativos 2 y 3, el valsartán y el amlodipino mostraron velocidades de disolución inferiores en comparación con los ejemplos anteriores, y en el ejemplo comparativo 3, la rosuvastatina mostró una velocidad de disolución inferior durante la disolución temprana.

Por consiguiente, se confirmó que el metasilicato de alúmina y magnesio y la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución son excipientes principales que influyen en las velocidades de disolución de los ingredientes principales.

Adicionalmente, se realizaron pruebas de disolución comparativas para besilato de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina en las formulaciones que se prepararon en los Ejemplos 11 a 13, y el Ejemplo comparativo 5. Específicamente, los ejemplos 11 a 13 usaron fosfato de calcio dibásico anhidro o carbonato de calcio como

excipiente, mientras que el Ejemplo comparativo 5 usó óxido de magnesio. Los resultados de la prueba son mostrados en las Tablas 24 a 26 más abajo.

[Tabla 24]

Tiempo de disolución (min)	Valsartán			
	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo comparativo 5
5	23,2±0,5	24,6±1,1	35,1±0,5	48,6±0,7
10	36,6±0,7	38,6±1,2	50,5±0,4	66,1±0,1
15	45,5±0,8	48,2±1,2	59,1±0,3	75,7±0,1
30	61,4±0,6	64,3±0,5	72,6±0,8	88,5±0,4
45	70±0,8	72,9±0,9	79,5±1,1	93,9±0,2
60	75,3±0,5	78,1±1	83,8±1,1	97±0,5

[Tabla 25]

Tiempo de disolución (min)	Amlodipino			
	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo comparativo 5
5	23,7±0,6	24,2±1,9	34,1±0,4	49,4±1
10	42,2±1,1	44,2±1,9	55,6±0,8	72,9±0,1
15	53,5±1,6	57,2±2	66,6±0,5	84,9±0,5
30	72,4±0,5	75,8±0,3	80,6±1,7	94,9±0,4
45	81,2±0,2	84,5±0,4	86,9±2,2	98,4±0,7
60	86,4±0,4	89,4±0,7	90,9±2,2	99,6±1,1

[Tabla 26]

Tiempo de disolución (min)	Rosuvastatina			
	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo comparativo 5
5	91,2±2,3	81,6±1,5	85,2±0,7	93,7±2,1
10	95,8±1,7	90,8±2	93,7±2	99,7±2,1
15	97,4±1,3	94,1±2,4	95,7±2,4	101,4±2
30	98,9±0,8	97,1±2,7	97,8±2,1	102,2±2,1
45	99,4±1,1	98,1±2,4	98,4±2,2	102,4±1,8
60	99,7±0,7	98,9±2	98,9±2,3	102,8±2,1

Como es mostrado anteriormente, el resultado muestra que en la comparación del Ejemplo comparativo 5 con los Ejemplos, el amlodipino y el valsartán mostraron velocidades de disolución más altas en el Ejemplo 5 mientras que la rosuvastatina mostró velocidades de disolución similares en el Ejemplo 5. Cuando las velocidades de disolución son más altas que en los Ejemplos, que es el caso del Ejemplo Comparativo 5, es altamente probable que una prueba de biodisponibilidad resultaría en una no equivalencia debido a la desviación de los límites superiores. Por consiguiente, como se confirma en los Ejemplos experimentales 1-2, el Ejemplo comparativo 5 tiene una estabilidad razonable, pero no una velocidad de disolución deseable.

Ejemplo experimental 2-5. Comparación de la velocidad de disolución de la tableta de una única capa y la tableta de doble capa

Se realizó una prueba de disolución comparativa para besilato de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina en las formulaciones que se prepararon en los Ejemplos 15 y 16. Específicamente, se prepararon una tableta de una única capa en la que el gránulo de amlodipino y valsartán se mezcla adicionalmente con rosuvastatina en el Ejemplo 15, y una tableta de doble capa que tiene una primera capa de amlodipino y valsartán y una segunda capa de rosuvastatina en el Ejemplo 16. El resultado del experimento de disolución del mismo es mostrado en las Tablas 27 a 29 más abajo.

[Tabla 27]

Tiempo de disolución (min)	Valsartán	
	Ejemplo 15	Ejemplo 16
5	27,5±0,5	23,6±0,9
10	43±0,2	38,4±0,3
15	53,6±0,1	48,4±0,1
30	70,3±0,2	64,7±0,2
45	78,3±0,1	73,6±0,2
60	83,1±0,1	78,8±0,2

[Tabla 28]

Tiempo de disolución (min)	Amlodipino	
	Ejemplo 15	Ejemplo 16
5	28,9±1,7	27,8±1,2
10	50,5±0,9	47,8±0,5
15	65,3±0,3	61,2±0,5
30	83,9±0,3	79±0
45	91,4±0,4	87,6±0
60	94,9±0,2	92,3±0,2

[Tabla 29]

Tiempo de disolución (min)	Rosuvastatina	
	Ejemplo 15	Ejemplo 16
5	89,2±0,7	76±3,8
10	94,6±0,8	91,2±6
15	96,3±1	95,9±6,4
30	98,1±1,6	99,9±6,2
45	98,5±1,7	101,8±6
60	98,7±2	102,3±5,2

- 5 Como resultado, como es mostrado en la tabla anterior, los Ejemplos 15 y 16 tienen velocidades de disolución de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina similares a las de los otros Ejemplos.

10 A la luz de los resultados anteriores, se confirmó que de acuerdo con la presente descripción, las tabletas de una única capa mostraron estabilidad y una velocidad de disolución equivalente a aquellas de las tabletas de doble capa. Por lo tanto, es ventajoso que se proporcione una tableta de una única capa con un proceso de preparación simple y un costo de proceso económico. Adicionalmente, de acuerdo con la presente descripción, es ventajoso en que no solo se garantiza la estabilidad sin interacciones entre los ingredientes principales, sino que también el peso y el tamaño son menores que aquellos de la combinación de las formulaciones control, Exforge Tab. (340 mg) y Crestor Tab. (155 mg) (ver Figura 3).

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende
5 una primera composición que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
una segunda composición que comprende rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
en donde la primera composición comprende adicionalmente aluminosilicato de magnesio,
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o una mezcla de los mismos; y
10 en donde la segunda composición comprende adicionalmente fosfato de calcio dibásico anhidro, carbonato
de calcio o una mezcla de los mismos.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la primera composición se encuentra en forma
de gránulo; y la composición farmacéutica es una tableta de una sola capa en donde la primera y la segunda
15 composición se mezclan y se comprimen.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la primera y la segunda composición se
encuentran en forma de gránulos; y la composición farmacéutica es una tableta de doble capa que tiene la
primera composición como primera capa y la segunda composición como segunda capa.
- 20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende de 5
mg a 10 mg de amlodipino, de 80 mg a 160 mg de valsartán, o de 5 mg a 20 mg de rosuvastatina por forma
de dosificación unitaria.
- 25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el aluminosilicato de magnesio, la
hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o una mezcla de los mismos constituye de un 3 % en peso a un 15 %
en peso en base al peso total de la composición farmacéutica.
- 30 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el fosfato de calcio dibásico anhidro, el
carbonato de calcio o una mezcla de los mismos constituye de un 3 % en peso a un 5 % en peso en base al
peso total de la composición farmacéutica.

Figura 1a

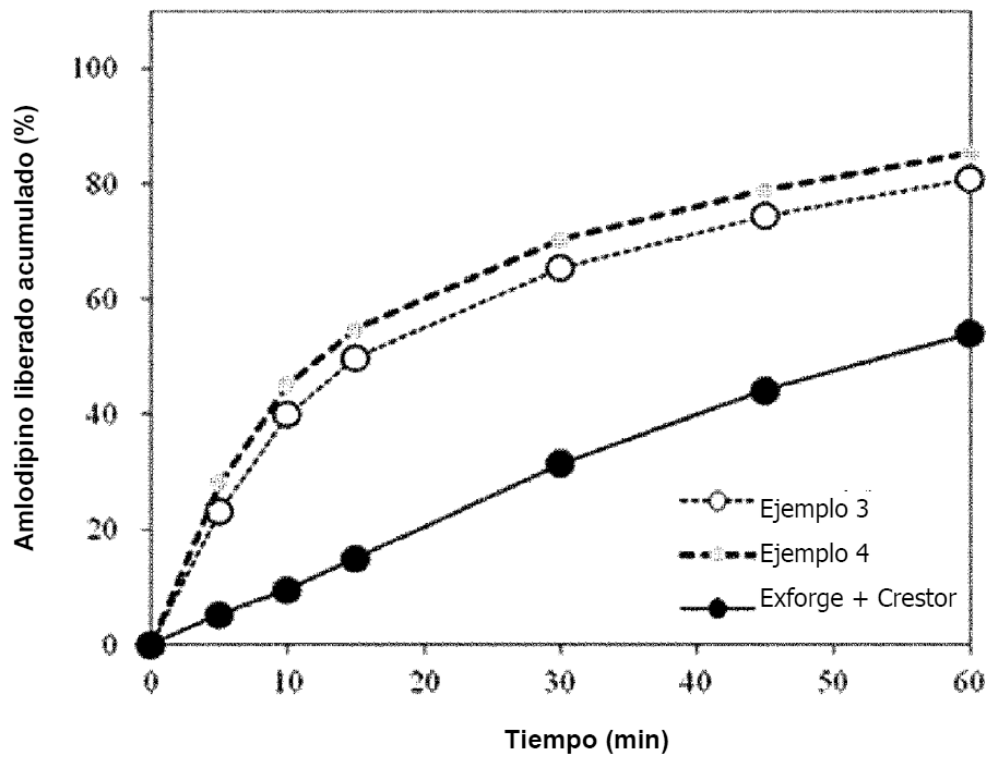


Figura 1b

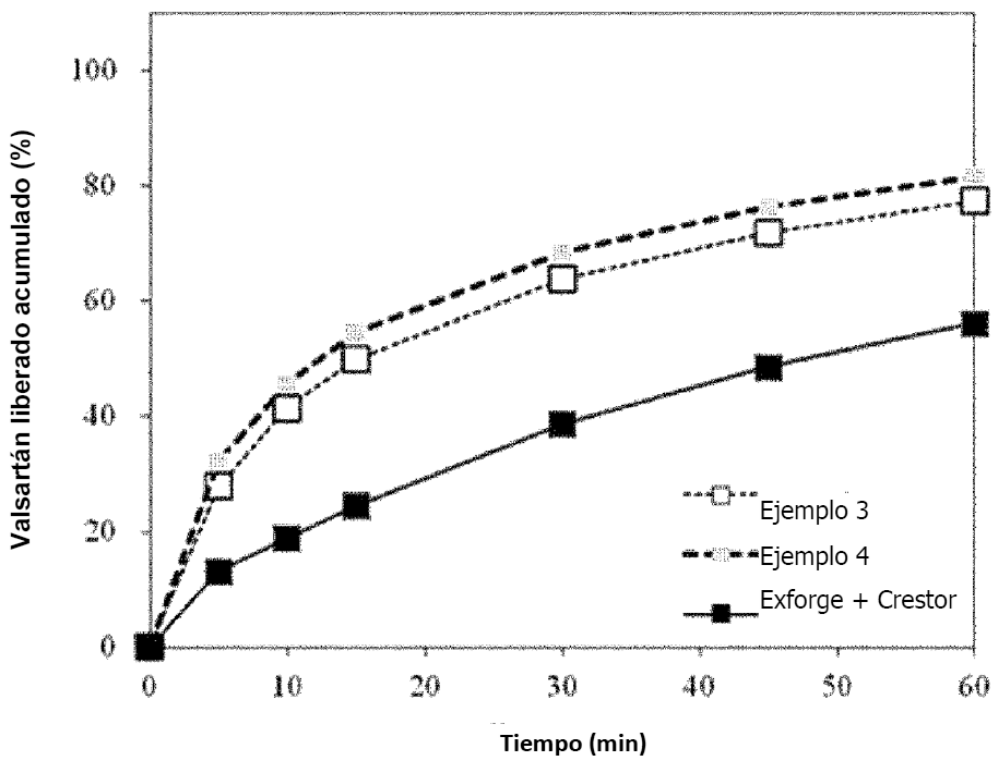


Figura 1c

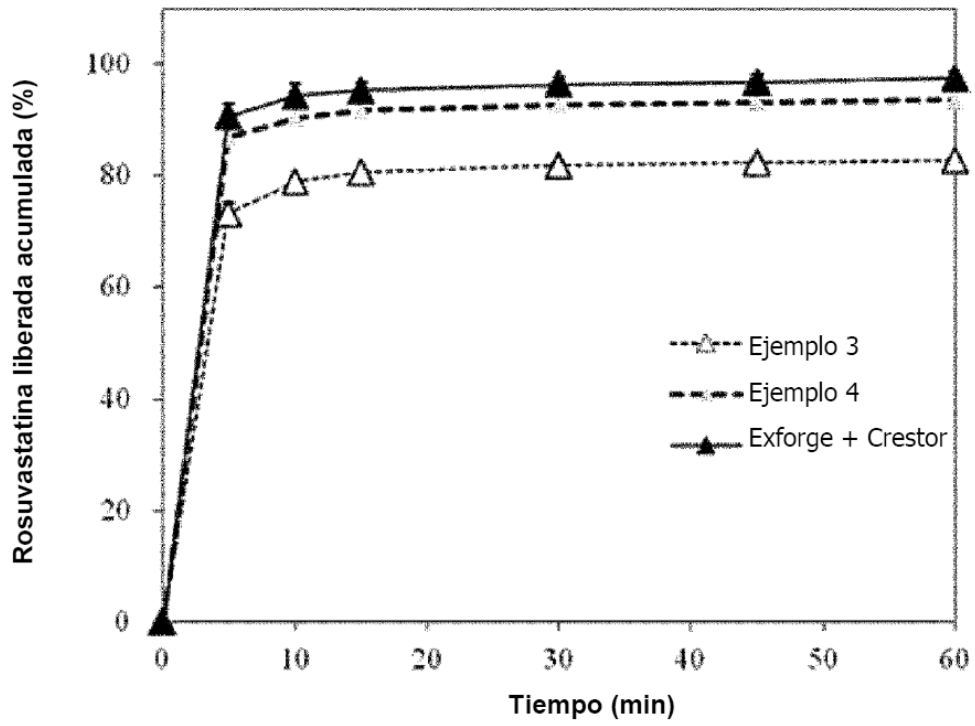


Figura 2a

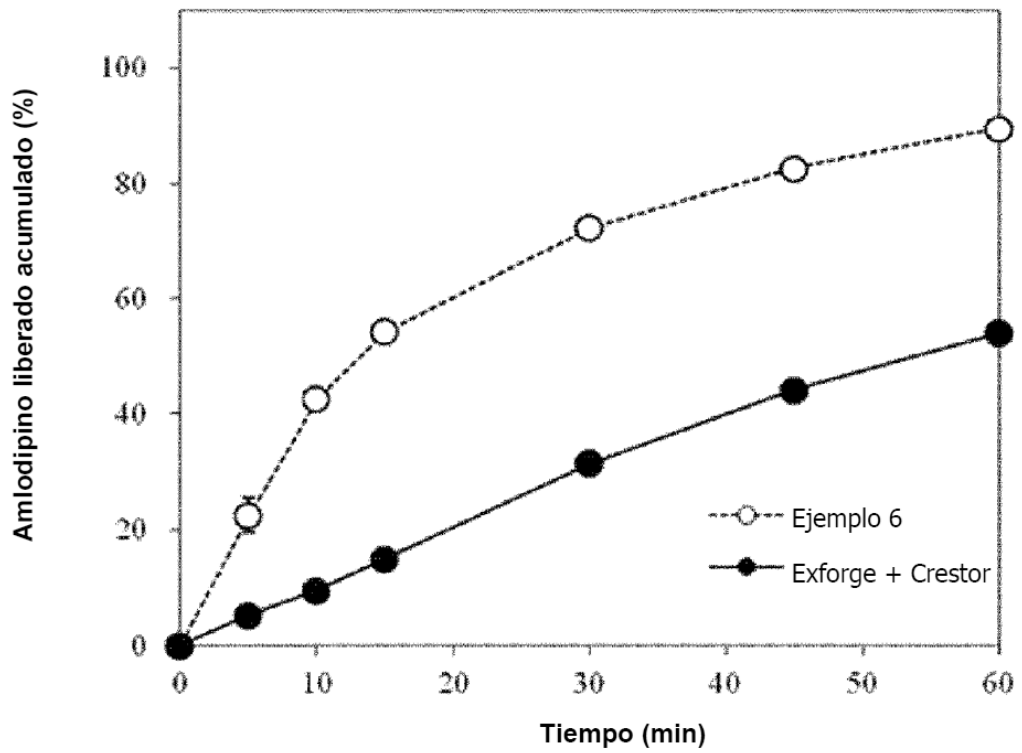


Figura 2b

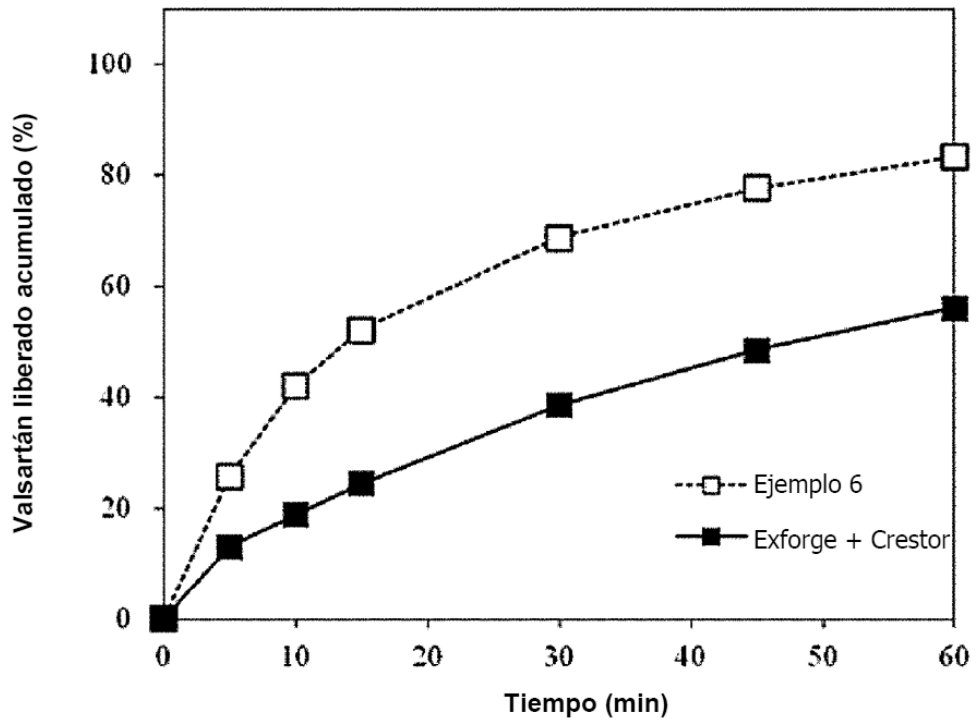


Figura 2c

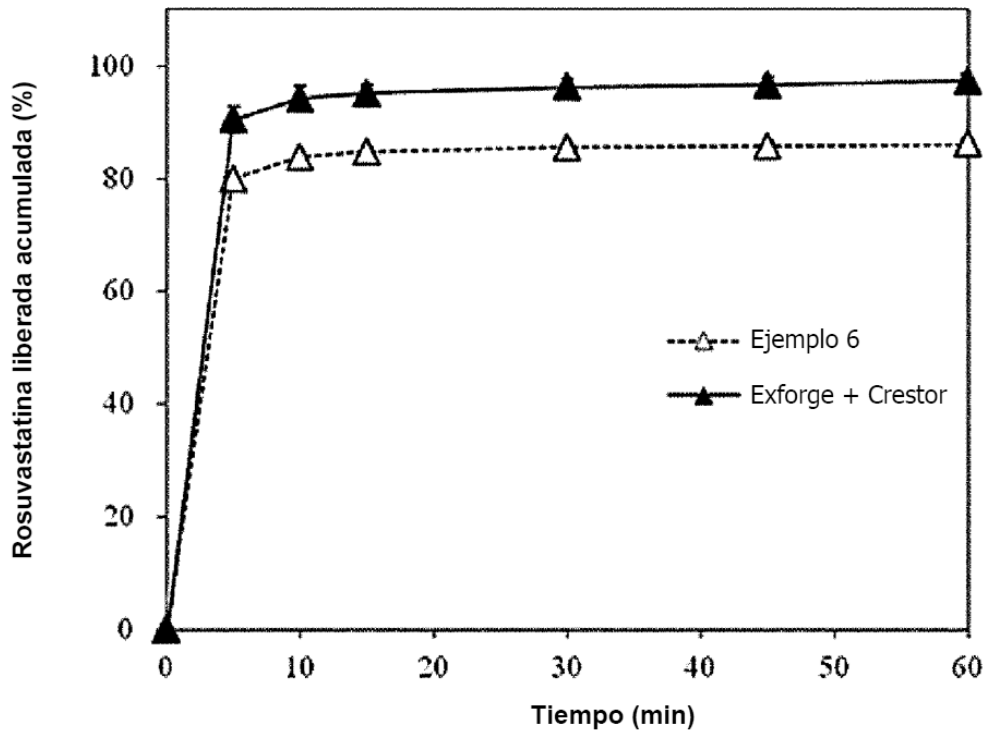


Figura 3

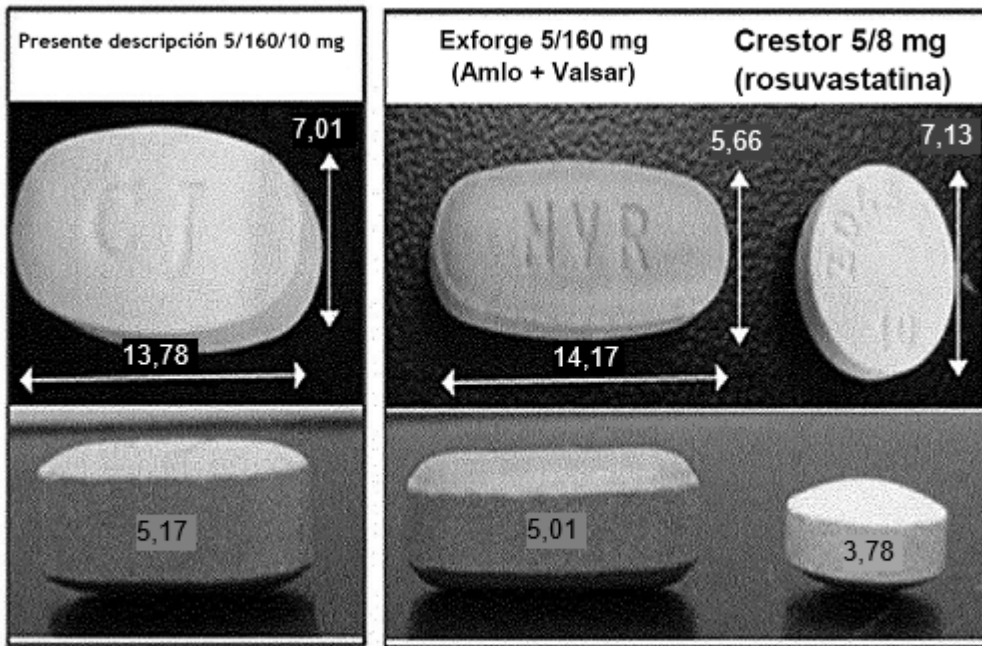


Figura 4a

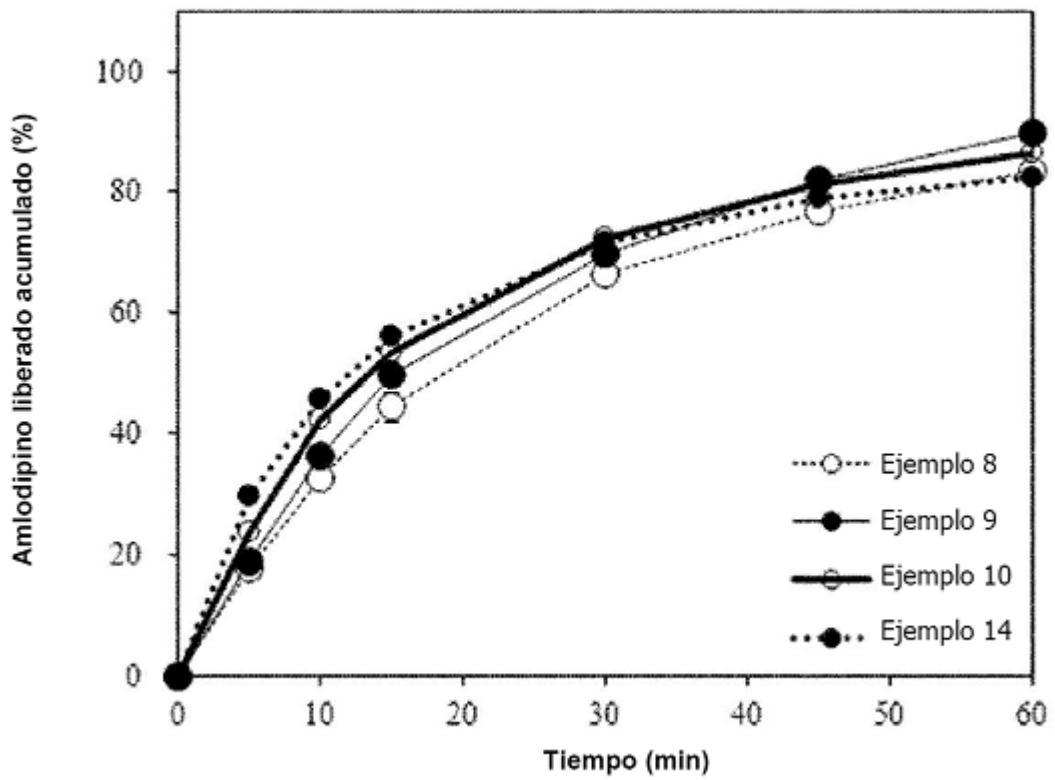


Figura 4b

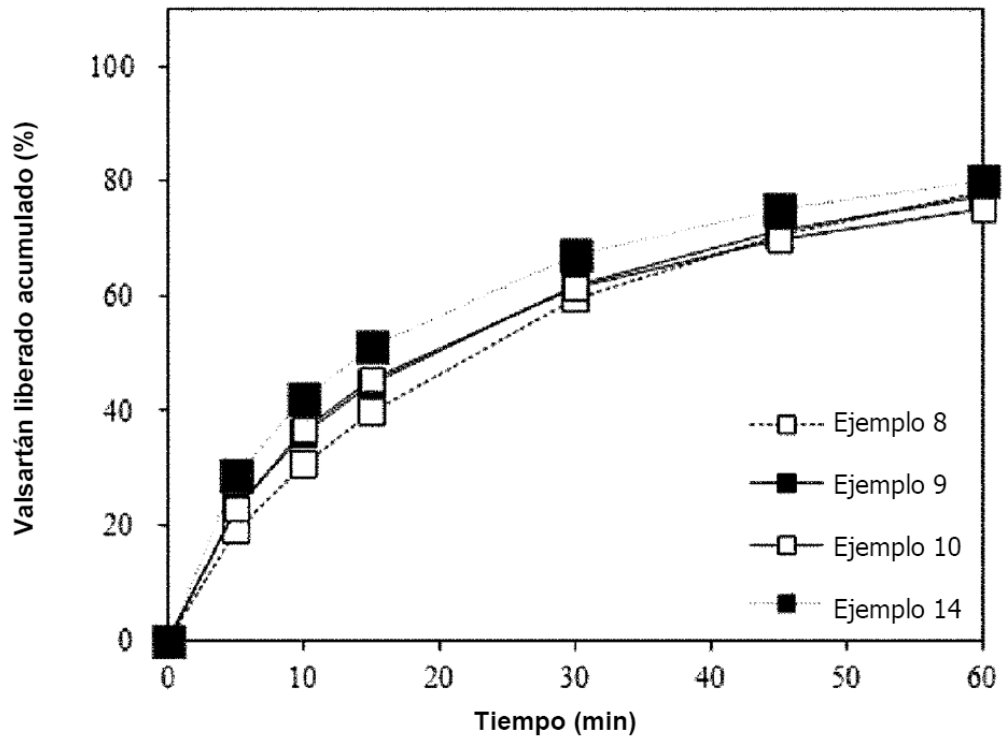


Figura 4c

