

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0715769-0 A2



\* B R P I 0 7 1 5 7 6 9 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 24/08/2007

(43) Data da Publicação: 16/07/2013  
(RPI 2219)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/22

A61K 9/20

A61K 9/52

(54) **Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA COM LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPREENDENDO BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO DE DIIDROPIRIDINA E INIBIDORES DE HMG-COA REDUTASE

(30) **Prioridade Unionista:** 24/08/2006 KR 10-2006-0080694, 24/08/2007 KR 10-2007-0085480

(73) **Titular(es):** Hanall Pharmaceutical Co., Ltd.

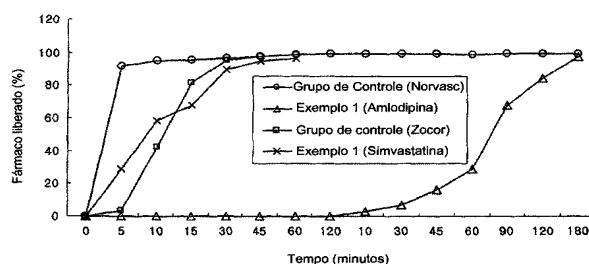
(72) **Inventor(es):** Ja-Seong Koo, Jin Wook Kim, Sung Soo Jun, Sung Wuk Kim, Young Gwan Jo

(74) **Procurador(es):** Alexandre Ferreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT KR2007004079 de 24/08/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/023958de 28/02/2008

(57) **Resumo:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA COM LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPREENDENDO BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO DE DIIDROPIRIDINA E INIBIDORES DE HMG-COA REDUTASE. A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica em combinação com a cronoterapêutica, planejada para o controle de liberação de cada ingrediente do fármaco combinado em uma velocidade predeterminada com base no princípio da denominada cronoterapia, pelo que, os fármacos são administrados para apresentarem atividades farmacológicas a intervalos de tempo predeterminados. A formulação da presente invenção compreende um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, que afeta o citocromo enzimático P450 e um agente redutor de lipídio, estatina, como ingredientes ativos. Além disso, ela é preparada de tal modo que, a respectiva velocidade de liberação dos ingredientes acima, pode ser controlada, prevenindo assim, efeitos antagônicos e efeitos colaterais, resultantes da interação dos ingredientes citados, enquanto ainda mantém o efeito sinérgico, propiciando uma medicação acessível.



"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA COM LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPREENDENDO BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO DE DIIDROPIRIDINA E INIBIDORES DE HMG-COA REDUTASE"

DESCRIÇÃO

5           Formulação farmacêutica combinada com liberação controlada compreendendo bloqueadores do canal de cálcio de diidropiridina e inibidores de HMG-CoA redutase.

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica em combinação com a cronoterapia, de liberação controlada, compreendendo um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, e uma estatina como agente redutor de lipídios. A formulação da presente invenção é de tal modo programada que, a liberação de cada ingrediente pode ser controlada a uma determinada velocidade mediante uso da denominada cronoterapia, onde os fármacos são administrados para apresentarem as atividades farmacológicas a determinados intervalos de tempo, propiciando assim, melhores efeitos terapêuticos, enquanto minimizam os efeitos colaterais.

Técnica Precedente

A aterosclerose e a hipertensão degeneram os sintomas, piorando-os e estes podem ser evitados somente com tratamento de, tanto aterosclerose e hipertensão ao mesmo tempo, em pacientes que sofrem de hiperlipidemia e hipertensão [*Hypertens Res* 2001; 24:3-11, *Hypertens Res* 2003, 26:1-36, *Hypertens REs* 2003: 26:979-990].

Portanto, já foram relatados resultados clínicos acerca do efeito sinérgico da coadministração de um agente redutor de lipídios, uma estatina e um bloqueador do canal de cálcio como o anti-hipertensivo. De acordo com Kramsch et al, uma combinação de amlodipina e um agente redutor de lipídio, demonstra um melhor efeito terapêutico para a aterosclerose [*Journal of Human Hypertension* (1995) (Suup. 1), 53-59]. Jukema et al., também provaram o efeito sinérgico quando são combinados um bloqueador do canal de cálcio e um agente redutor de lipídio. [*Circulation*, 1995 (Suppl.1), 1-197]. : *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996: 16:425-430".

Uma combinação de amlodipina como um bloqueador do canal de cálcio representativo, particularmente uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, juntamente com simvastatina como uma estatina, um agente redutor de lipídios é mais extensamente prescrita.

É do conhecimento, que, amlodipina presta-se como uma medicação para o tratamento da angina, bem como da hipertensão. Simvastatina, também é conhecida por ter uma atividade redutora de lipídio e uma atividade anti-inflamatória na parede dos vasos sanguíneos. A segurança desses fármacos também é bem conhecida e está disponível em uma drogaria na Inglaterra como fármacos sem prescrição médica (OTC) não precisando de re-

ceita (*Cardiology* 1992, 80 (Suppl 1: S31-S36 *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S110-S113, *Lancet* 2000; 356:359-365, *Hypertens Res* 2002, 25:717-725, *Hypertens Res* 2002; 25:329-333].

5 Nesse ínterim, amlodipina presta-se como um medicamento anti-hipertensivo, aumentando ainda a atividade redutora de lipídio da simvastatina através da atividade sinérgica com o agente redutor de lipídios. Simvastatina presta-se como um agente redutor de lipídios e também possui uma atividade de redução da pressão sanguínea através de um efeito sinérgico com amlodipina. Os dois fármacos supracitados são administrados uma vez ao dia, preferindo-se que a medicação para os fármacos seja administrada com o jantar.

10 Como uma estatina representativa, agente redutor de lipídio, simvastatina possui as características a seguir. Ou seja, sabe-se que, um inibidor de HMG-CoA redutase, uma estatina, um agente redutor de lipídios é a primeira opção para a prevenção e tratamento de doença cardíaca, devido à aterosclerose coronária, angina ou infarto do miocárdio [*Lancet* 1995; 346: 750-753, *Am J Cardiol* 1998; 82: 57T-59T, *Am J Cardiol* 1995; 76: 107C-112C, 15 *Hypertens Res* 2003; 26: 699-704, *Hypertens Res* 2003; 26: 273-280.]*Br Med Bull* 2001; 59: 3-16, *Am J Med* 1998; 104 (Suppl 1): 6S-8S, *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-370.].

Além disso, simvastatina é mais freqüentemente prescrita dentre as estatinas, agentes redutores de lipídio, e foi conhecida por diminuir a taxa de aterosclerose coronária e a taxa de mortalidade através de um teste clínico em grande escala. *Lancet* 1994; 344: 20 1383-1389.].

As atividades supracitadas devem-se ao fato de que simvastatina inibe fortemente HMG-CoA redutase, que desempenha um papel chave na síntese do colesterol no fígado e ainda inibe um fator indutor de inflamação. ["Scandinavian Simvastatin Survival Study" publicado em *Lancet*, 1994, 344, 1383-89].

25 Pacientes que sofrem de aterosclerose ou diabetes demonstram NO sintase (eNOs) na parede dos vasos sanguíneos e a pressão sanguínea aumenta decorrente da redução na geração de NO. Estatina, um agente redutor de lipídio, incluindo simvastatina aumenta e-NOS até um nível normal, que também é um efeito de uma prescrição combinada, onde uma atividade redutora de lipídio ajuda uma atividade anti-hipertensiva [*Am J Physiol Renal* 30 *Physiol* Vol 281 Issue 5: F802-F809, 2001].

35 Simvastatina é uma lactona inativa, que, após ingressar no fígado, é transformada em uma forma ativada, ácido de simvastatina, com atividade redutora de lipídio. A simvastatina restante também é metabolizada através de várias etapas pelo citocromo enzimático P450 3A4 no fígado, e alguns metabólitos demonstram uma forte atividade redutora de lipídios.

A simvastatina e ácido de simvastatina são metabolizados pelo citocromo P450 3A4, com função no fígado sendo excretados do fígado [*Drug Metab Dispos* 1990; 18: 138-

145, *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 476-483, *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1191-1199.].

Assim, no caso de uma combinação com o sistema enzimático do P-450 3A4 inibidor de fármaco, a simvastatina é submetida a menor metabolismo no fígado e a concentração plasmática de simvastatina é aumentada, o que pode levar a graves efeitos colaterais, como rabdomiólise [*Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 332-341, *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-182, Physicians Desk Reference 2006 (Zocor), *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 294-300, *Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1116-1125, *Life Sci* 2004; 76: 281-292.].

Portanto, uma administração com um planejamento muito especial deve ser empregada na coadministração desses fármacos, como amlodipina que inibe a indução enzimática do citocromo P450 3A4, juntamente com fármacos tais, como simvastatina que deve ser metabolizada na forma ativa pelo mesmo citocromo P450 3A4 enzimático. Além disso, fármacos a base de estatina, foram recomendados para administração ao entardecer, porque a síntese lipídica no fígado começa a ficar ativa à noite. [*Arterioscler Thromb* 11: 816-826.

Um bloqueador do canal de cálcio representativo, amlodipina, é conhecido a seguir:

Um bloqueador do canal de cálcio é o medicamento anti-hipertensivo mais frequentemente prescrito em combinação com simvastatina. Particularmente, amlodipina é muito frequentemente prescrito mundialmente como um medicamento anti-hipertensivo e um medicamento para doenças isquêmicas arteriais coronárias, como angina. [*Cardiology* 1992; 80 (Suppl 1): S31-S36, *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 7): S110-S113, *Lancet* 2000; 356: 359-365, *Hypertens Res* 2002; 25: 717-725, *Hypertens Res* 2002; 25: 329-333.].

Amlodipina, empregado na presente invenção em combinação com estatina, um agente redutor de lipídio representado por simvastatina, é um fármaco de ação prolongada que pertence ao bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina [*Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 22-31, *Am Heart J* 1989; 118: 1100-1103, *Hypertens Res* 2003; 26: 201-208.].

Amlodipina, com a nomenclatura química de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-diidro-6-metil-3,5-piridinocarboxilato, é um bloqueador do canal de cálcio de muita utilidade tendo uma meia-vida de 30-50 horas demonstrando uma atividade por um período de tempo relativamente longo (publicação de patente europeia n° 8.167 e Patente n° US 4.572.909.) Amlodipina também é um medicamento para tratamento da hipertensão, impedindo o fluxo livre de cálcio para o músculo liso vascular, induzindo o relaxamento das artérias periféricas, abaixando por esse meio, a pressão sanguínea. Ainda, amlodipina é um fármaco útil para o tratamento da isquemia, ocasionada por contração espasmódica das paredes arteriais coronárias.

Quando oralmente administrado na forma de uma única pílula, amlodipina é absorvida no intestino delgado. A seguir, mais de 40% é metabolizado no fígado e apenas os restantes 60% ficam presentes no sangue, exercendo assim, uma atividade suficiente de redução da pressão sanguínea.

Amlodipina continua a atividade durante 24 horas demonstrando a atividade mais forte de redução da pressão sanguínea no decurso de tempo da manhã até o meio-dia quando administrado à tarde do dia anterior.

De um ponto de vista patofisiológico, o aumento da pressão alta no período diurno é ocasionado pelo espasmo da parede vascular devido a estímulo de estresse. Amlodipina funciona pelo ocasionar o relaxamento da contração espasmódica da parede vascular, e demonstra uma forte atividade de redução da pressão sanguínea durante o dia. Assim, amlodipina administrada durante a tarde atinge a concentração plasmática máxima matutina demonstrando forte atividade durante o período de estresse matinal (Hypertens 10 (Supp, 4): S136.

Na presença do citocromo enzimático P450 3A, algumas amlodipinas são oxidados pela enzima e metabolizados em um material inativo. Contudo, amlodipina, imediatamente demonstra uma atividade de inibição da geração do citocromo enzimático P450 3A4.

Devido à natureza supracitada, amlodipina deve ser administrado em determinados intervalos de tempo quando coadministrado com uma estatina, um agente redutor de lipídio tal como simvastatina, porque amlodipina inibe o citocromo enzimático P450 3A4 necessário pela simvastatina. [*Med Chem* 1991; 34: 1838-1844, *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 843-852.].

A coadministração de amlodipina e simvastatina teve os problemas delicados como supracitados, porém até agora tem sido bastante difícil formular esses produtos combinados sem esses problemas. É uma tendência atual o fato da prescrição da coadministração de amlodipina e Simvastatina ser praticada continuamente pelos médicos, porém raramente tem-se instruções adequadas para oferecer aos pacientes. Portanto, a maioria dos pacientes desconhecem que, simvastatina deveria ser tomada pelo menos à tarde, e que amlodipina deveria ser tomada após um intervalo de algumas horas.

Contudo, a coadministração dos fármacos supracitados pode aumentar a concentração plasmática dos ácidos de simvastatina em cerca de 30%, gerando assim, efeitos colaterais é ainda difícil esperar-se os efeitos sinérgicos dos dois fármacos na redução da pressão sanguínea e dos lipídios.

Shinichiro Nishio e colaboradores, relataram o resultado de experimentos comparando dois grupos de pacientes sofrendo de hipertensão com hiperlipidemia. A um grupo administrou-se um único comprimido e simvastatina em dose única ao mesmo tempo e a outro grupo administrou-se apenas simvastatina em dose única [*Hhypertens Res*, 2005, vol. 28, n° 3].

De acordo com os experimentos, a coadministração simultânea de simvastatina e amlodipina inibe o citocromo enzimático P450 3A4 devido a amlodipina, aumentando a concentração plasmática de simvastatina em 30% conduzindo à possibilidade de efeitos colate-

rais.

Tabela 1

Dosagem diária	Cmax (ng/mL)	AUC (ng. hr/mL)
Simvastatina 5 m	9,6 ± 3,7	34,3 ± 16,5
Simvastatina 5 mg + amlodipina 5 mg	13,7 ± 4,7	43,9 ± 16,6
Hypertension Research vol. 25(2005) N° 3 março 223-227		

Como se vê da Tabela 1, em comparação com a administração de apenas simvastatina, a prescrição combinada foi superior em 30% na concentração plasmática do ingrediente redutor de lipídio. Não obstante, a atividade redutora de lipídios não aumentou. A uma concentração plasmática maior do que a um determinado nível, simvastatina diminui em atividade de inibição da biossíntese de colesterol, com probabilidade de ter-se sérios efeitos colaterais como rabdomiólise.

A patente Coreana n° 582347 apresenta uma formulação combinada onde amlodipina é dissolvido e absorvido ao mesmo tempo que o componente à base de estatina é liberado simultaneamente em 24 horas. O conceito desta patente está totalmente em oposição ao conceito da presente invenção. Contudo, esta formulação (patente Coreana n° 582347) demonstra, definitivamente, a restrição do fato de que dois componentes de fármaco sejam simultaneamente misturados no fígado desde a primeira vez da dissolução ocorrendo uma interação de fármacos antagônica; ou seja, amlodipina inibe a indução do citocromo enzimático P450 3A4 necessária por simvastatina. Como resultado alguns ácidos de simvastatina são projetados para fora do fígado antes da concentração plasmática de simvastatina levar, desnecessariamente, aos efeitos colaterais como rabdomiólise.

A patente Coerana n° 742432 apresenta uma formulação combinada compreendendo camsilato de amlodipina e simvastatina e um método de preparação desta. Nesta patente, os dois ingredientes são liberados e metabolizados no fígado, simultaneamente. Um formulação como essa, é uma combinação simples, dois os dois componentes de fármaco são dissolvidos, absorvidos simultaneamente, ingressando no fígado, de modo que amlodipina inibe a indução do citocromo enzimático P450 3A4 necessário para simvastatina ativar e completar o metabolismo no fígado. Como resultando cerca de 30% de simvastatinas são liberadas na corrente sanguínea sem uma ação completa, sendo metabolizadas no fígado. Uma tal concentração desnecessariamente mais alta de simvastatinas não contribui para a redução de lipídios, aumentando os efeitos colaterais. Esse defeito de combinação simples foi determinado por teste clínico preliminar apresentado na presente invenção.

Além disso, a publicação de patente Coreana n° 2000-7002144 por Pfizer também foi rejeitada pelo Departamento da Propriedade Intelectual Coreana como uma formulação simples contendo amlodipina e atorvastatina.

5 Assim, há uma necessidade em se desenvolver um novo método de medicação ou uma nova formulação farmacêutica que possa evitar os problemas das técnicas convencionais, ou seja, os produtos de combinação convencionais consistindo de amlodipina e propriedades de fármaco com base em estatina, pelo que esses dois componentes são simultaneamente absorvidos ou amlodipina é absorvido antes de simvastatina.

### Apresentação

#### 10 Problema Técnico

Conseqüentemente, há uma necessidade há muito sentida em desenvolver-se um novo método de medicação ou uma nova formulação farmacêutica que possa prevenir os inconvenientes do produto combinado dos dois componentes de fármaco, ou seja, os efeitos antagônicos esses fármacos.

15 Como resultado, uma formulação farmacêutica especialmente combinada que possa sobrepor-se aos efeitos antagônicos entre os fármacos foi desenvolvida na presente invenção tendo como vantagem o conceito farmacêutico de que os fármacos podem ser dissolvidos a intervalos pré-programados.

20 A presente invenção realizou pesquisas extensas no sentido de desenvolver um modo de solucionar os problemas supracitados, e aumentar o efeito terapêutico da prescrição combinada, que é clinicamente inevitável, enquanto reduz os efeitos colaterais.

Um teste clínico atual, prova que, a administração cronoterapêutica de uma estatina, um agente redutor de lipídios, representado por simvastatina, e um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina representado por amlodipina, melhorou, notavelmente, o efeito terapêutico e a segurança, quando comparado ao teste da coadministração simultânea dos fármacos.

30 A presente invenção descobriu que um intervalo de tempo entre a absorção de uma estatina, um agente redutor de lipídio e uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, no trato gastrointestinal pode inibir e aumentar a concentração plasmática de estatina, um agente redutor de lipídio, do que o necessário, e prevenir vários efeitos colaterais relevantes do mesmo, desenvolvendo uma formulação combinada, e, finalmente completando a presente invenção.

35 No caso de um sistema complexo da presente invenção, estatina, agente redutor de lipídio é absorvido primeiro, imediatamente após a administração da formulação e transformado em uma forma ativada, pelo citocromo enzimático P450 3A4, atuando no fígado e a seguir ainda metabolizado pelo citocromo P450 3a\$ para ser eliminado através do duto biliar. Após tempo suficiente para a simvastatina ser afetada pelo citocromo enzimático P450

3A4 no fígado, amlodipina é absorvido no trato gastrointestinal. Portanto, simvastatina pode não ser afetada pela ação inibidora de amlodipina na indução do citocromo P450 3A4.

Considerando que, simvastatina ingressa ao fígado como um primeiro passo, sendo metabolizado em forma ativa para inibir a síntese de colesterol no fígado, a presente invenção pretende formular os produtos combinados de um modo tal, que, simvastatina pode ficar tempo suficiente no fígado para sua completa atividade redutora de lipídios, porém não ser liberada à corrente sangüínea com uma concentração plasmática maior do que um determinado nível. Para este fim, a presente invenção caracteriza-se por sua formulação de liberação controlada especialmente planejada.

Ou seja, a presente invenção refere-se ao controle dos ingredientes de liberação controlada constituindo a formulação compreendendo uma parte de liberação prolongada contendo uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, e uma parte de liberação imediata contendo uma estatina, um agente redutor de lipídio como ingredientes ativos, possibilitando assim, a diidropiridina, o bloqueador de canal de cálcio serem dissolvidos ou absorvidos no intestino delgado, 3-4 horas após a absorção de estatina.

Quando se compara com o produto da combinação de formulação simples de dois componentes de fármaco (bloqueador do canal de cálcio/ comprimido de estatina), a formulação farmacêutica de combinação cronoterapêutica da presente invenção compreendendo uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, e uma estatina, um agente redutor de lipídio espera-se demonstra efeitos clínicos e segurança bastante superiores.

Os produtos combinados da presente invenção, quando administrados por via oral, propiciam um efeito sinérgico dos dois componentes de fármaco (bloqueador do canal de cálcio/ estatina) no efeito clínico e a segurança pelo maximizar a atividade farmacêutica de cada ingrediente ativo, minimizando os efeitos antagônicos dos dois fármacos no fígado e também controlando-se a liberação de cada componente de fármaco, a fim de manter sua absorção no decorrer do tempo. Para este fim, o produto combinado da presente invenção deve ser administrado como um comprimido diariamente ao entardecer, preferivelmente entre 17 horas e 22 horas,

A princípio, um fármaco não deve ser administrado em combinação com um outro fármaco, caso a coadministração resulte em dano, ao invés de benefício.

Considerando o grande efeito clínico sinérgico de uma administração combinada de uma diidropiridina, bloqueador do canal de cálcio e uma estatina, agente redutor de lipídio, particularmente amlodipina e simvastatina, a presente invenção mantém os efeitos sinérgicos e ainda elimina os efeitos colaterais resolvendo o efeito colateral de simvastatina, por exemplo, miopatia, que pode aparecer quando os dois fármacos são coadministrados simplesmente. Uma tal relação antagônica entre amlodipina e simvastatina é baseada no simples fato de que, cada fármaco está relacionado ao mesmo citocromo P 450 3A4, em um tal

antagonismo que, os ácidos de simvastatina desnecessários são aumentados no sangue.

Portanto, a presente invenção almeja propiciar uma formulação farmacêutica em combinação cronoterapêutica funcional, compreendendo uma diidropiridina de liberação controlada, um bloqueador do canal de cálcio e uma estatina, agente redutor de lipídio.

5

#### Solução Técnica

A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica combinada compreendendo uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio e uma estatina, um agente redutor de lipídio como ingredientes ativos e um veículo farmacologicamente aceitável, incluindo a formulação farmacêutica combinada uma parte de liberação controlada compreendendo a diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio e uma parte de liberação imediata compreendendo a estatina e um agente redutor de lipídios como os ingredientes ativos.

10

#### Efeitos Vantajosos

Como aqui mencionado, a presente invenção aplica-se à teoria cronoterapêutica e teoria xenobiótica na formulação de liberação controlada para maximizar os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e para minimizar os efeitos colaterais, que podem ocorrer quando os dois fármacos são coadministrados de forma simples.

15

A formulação da presente invenção compreende como ingredientes ativos, estatina, um agente redutor de lipídio, e diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio e ambos os ingredientes estão relacionados ao mesmo citocromo enzimático P450 de um tal modo que, um produz efeito sobre, enquanto o outro é influenciado pela enzima, sendo caracterizado pelo fato dos coeficientes de liberação dos ingredientes supracitados serem diferentes e a dissolução e absorção de cada fármaco ser iniciada a intervalos determinados de tempo de um modo controlado.

20

Como resultado, a formulação da presente invenção é mais útil do ponto de vista farmacológico, clínico, científico e econômico para o tratamento de um distúrbio circulatório crônico do que, quando os dois fármacos são coadministrados.

25

Além disso, a formulação farmacêutica combinada da presente invenção faz com que os fármacos sejam liberados a diferentes velocidades e evita o efeito antagônico e efeitos colaterais, enquanto mantém o efeito sinérgico dos fármacos.

30

Além disso, a formulação farmacêutica combinada da presente invenção é administrada com uma única dose diária, à tarde, tendo a vantagem de conveniência na medicação e instrução médica.

#### Descrição dos Desenhos

A figura 1 mostra um gráfico comparando as velocidades de dissolução entre comprimidos revestidos por compressão de amlodipina/simvastatina preparados no Exemplo 1 e fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, Norvasc<sup>(R)</sup> pílula única de amlodipina).

35

A figura 2 mostra um gráfico comparando velocidades de dissolução entre a formulação farmacêutica combinada amlodipina / simvastatina preparada nos Exemplos 4 e 10 e os fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, Norvasc<sup>(R)</sup>; pílula única de amlodipina).

5 A figura 3 mostra um gráfico comparando velocidades de dissolução entre a formulação farmacêutica combinada de amlodipina / lovastatina preparada no Exemplo 11 e os fármacos de controle (Mevacor<sup>(R)</sup>: pílula única de lovastatina, Norvasc<sup>(R)</sup>: pílula única de amlodipina).

10 A figura 4 mostra um gráfico comparando velocidades de dissolução entre a formulação farmacêutica combinada de amlodipina/atorvastatina preparada no Exemplo 13 e os fármacos de controle (Liptor<sup>(R)</sup>: atorvastatina em pílula única, Norvasc<sup>(R)</sup>: pílula única de amlodipina).

15 A figura 5 mostra um gráfico comparando velocidades de dissolução entre a formulação farmacêutica combinada de lercanidipina / simvastatina preparada no Exemplo 16 e os fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, Zanidip<sup>(R)</sup>: lercanidipina em pílula única).

20 A figura 6 mostra um gráfico comprando velocidades de dissolução entre a formulação farmacêutica combinada de lacidipina / simvastatina preparada no Exemplo 18 e os fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, Vaxar<sup>(R)</sup>: pílula única de lacidipina).

A figura 7 mostra os resultados do teste clínico no Exemplo 7 Experimental, que compara as composições plasmáticas de ácido de simvastatina entre os grupos experimentais.

25 A figura 8 mostra os resultados do teste clínico no Exemplo 7 Experimental, comparando as composições plasmáticas de simvastatina na forma ácida entre os grupos experimentais.

A figura 9 mostra os resultados do teste clínico no Exemplo 7 Experimental, comparando as concentrações plasmáticas de simvastatina e ácido de simvastatina entre os grupos experimentais.

30 A figura 10 mostra os resultados do teste clínico no Exemplo Experimental 7, comparando as concentrações plasmáticas de amlodipina entre os grupos experimentais.

#### Melhor Modo

A seguir proporciona-se uma descrição detalhada da presente invenção.

35 A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, planejada de tal modo que a liberação de cada ingrediente pode ser controlada a uma velocidade predeterminada aplicando-se o princípio da denominada cronoterapia, bem como dos xenobióticos, onde os fármacos são administrados de um modo que as atividades

dos fármacos sejam eficazes do ponto de vista cronoterapêutico, sem qualquer interação antagônica dos fármacos. A formulação da presente invenção compreende como ingredientes ativos, uma estatina, um agente redutor de lipídio, e uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, ambos os quais estão relacionados ao mesmo citocromo enzimático P450, de um modo tal, que um produz efeito na enzima enquanto o outro é influenciado pela mesma enzima sendo caracterizada pelo fato das velocidades de liberação dos ingredientes supra serem diferentes e a dissolução e absorção de cada fármaco serem iniciadas a determinados intervalos de tempo num modo controlado, prevenindo assim, efeitos antagônicos e efeitos colaterais, enquanto se mantém o efeito sinérgico propiciando conveniência na medicação.

No presente, tem-se uma descrição detalhada da formulação farmacêutica combinada de acordo com a presente invenção, compreendendo uma diidropiridina, bloqueador do canal de cálcio e uma estatina, agente redutor de lipídio.

A formulação farmacêutica combinada da presente invenção compreende uma diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, e uma estatina, um agente redutor de lipídio como ingredientes ativos. A diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, são conhecidos como substâncias que impedem a indução do citocromo P450 3A4. Exemplos de diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio, incluem amlodipina, lercanidipina, lacidipina e um sal farmacêuticamente aceitável destes. De preferência, amlodipina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou um isômero do mesmo, de modo específico, maleato de amlodipina e besilato de amlodipina podem ser empregados como a diidropiridina, um bloqueador do canal de cálcio. De preferência, a dosagem diária da diidropiridina, bloqueador do canal de cálcio da presente invenção fica em 1-20 mg (para um homem adulto pesando 65-75 kg) preferivelmente 5-10 mg encerrados em um comprimido (peso total: 200-500 mg).

Como a diidropiridina, bloqueador do canal de cálcio com uma eficácia de baixar a pressão sanguínea, o presente pedido descreve de modo específico, amlodipina. Contudo, a presente invenção não deve ser limitada a amlodipina.

Pelo menos um selecionado do grupo consistindo de simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, pravastatina e um sal farmacêuticamente aceitável destes podem ser empregados como a estatina, agentes redutores de lipídio. A dosagem diária da estatina, agente redutor de lipídio da presente invenção fica em 5-160 mg, preferivelmente 5-80 mg para um adulto encerrados em um comprimido (peso total: 200-500 mg)

Exemplos representativos de estatina, um agente redutor de lipídio, é simvastatina, e a presente invenção descreve simvastatina como um exemplo específico. Contudo, a presente invenção não está limitada, de modo algum à simvastatina. Embora simvastatina seja um material inativo, ele pode ser alterado para um ácido de simvastatina ativo por esterase,

e ainda cambiado para uma forma ativada pelo citocromo P450 3A4 no fígado, exercendo por esse meio uma atividade redutora de lipídio.

Entretantes, amlodipina inibe a indução do citocromo enzimático P450 3A4. Portanto, quando amlodipina e simvastatina são administrados ao mesmo tempo, amlodipina que é rapidamente absorvido ao intestino delgado, atinge o fígado antes de simvastatina, impedindo assim, a indução do citocromo P450 3A4. Portanto, uma parte considerável de simvastatina que atinge o fígado, posteriormente, ou ao mesmo tempo, não é submetida à atividade metabólica do citocromo P450 3A4 e cerca de 30% de simvastatinas (simvastatina, ácidos de simvastatina etc.) podem ingressar na corrente sistêmica antes de serem totalmente metabolizados pelo citocromo P450 3A4 para ativação no fígado ou excretados através do duto biliar. Como resultado, a alta concentração necessária de simvastatina ou ácido de simvastatina no sangue pode ocasionar distúrbio muscular como rabiomiólise.

Como um modo de solucionar o problema citado e evitar que amlodipina impeça o completo passo metabólico enzimático de simvastatina no fígado, a presente invenção constitui uma parte de liberação imediata que libera primeiramente simvastatina fazendo com que esta seja absorvida pelo intestino delgado mais cedo, enquanto constitui uma parte de liberação controlada de amlodipina para absorção no fígado 3-4 horas mais tarde do que simvastatina.

A nova composição da presente invenção compreende uma composição de liberação controlada contendo amlodipina, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e aditivos desejados e uma composição de liberação imediata contendo simvastatina e aditivos necessários, sendo fisicamente separada ou dividida de modo que dois diferentes fármacos mostrem diferentes velocidades de liberação. Além disso, a parte de liberação imediata e a parte de liberação controlada podem ser formuladas em formas variadas.

Ou seja, a nova composição farmacêutica pode ser revestida de acordo com o método convencional mediante uso de um material de controle da liberação selecionado dentre o grupo consistindo da parte de liberação controlada, obtendo assim, partículas ou grânulos revestidos e partículas ou grânulos de múltiplos componentes de uma composição de simvastatina de liberação imediata, que podem ser comprimidos em um comprimido ou enchidos em uma cápsula.

A parte de liberação controlada da presente invenção contém um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, como amlodipina, e um polímero entérico, um polímero insolúvel em água, um composto hidrofóbico, um composto não polimérico hidrofílico e um polímero hidrofílico como um material de controle de liberação do mesmo. O material de controle da liberação na parte de liberação controlada pode ser encerrado em uma proporção de 10-500 partes em peso em relação a 100 partes em peso da diidropiridina, o bloqueador de canal de cálcio. Caso a quantidade esteja abaixo da faixa supra, o controle de libe-

ração pode não ser suficiente. Caso a quantidade esteja acima da faixa, a liberação do fármaco é prolongada e o efeito clínico estatisticamente significativo pode não ser obtido.

Exemplos de polímero entérico incluem, sem limitação, ftalato acetato de polivinila, copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropil metil celulose, goma-laca, ftalato acetato de celulose, ftalato propionato de celulose, Eudragit L e Eudragit S podendo ser usada uma mistura dos mesmos.

Exemplos de polímero insolúvel em água incluem, sem limitação, a um acetato de polivinila farmacologicamente aceitável, copolímero de ácido metacrílico, como copolímero de poli(etilacrilato-co-metilmetacrilato) ou copolímero de poli(etilacrilato-metilmetacrilato-metacrilato de trimetil aminoetila, etil celulose, acetato de celulose e uma mistura dos mesmos.

Exemplos do composto orgânico hidrofóbico incluem, sem limitação, um ácido graxo e um éster de ácido graxo, um álcool de ácido graxo, uma cera, um material inorgânico e uma mistura destes. De modo específico, exemplos do ácido graxo e dos ésteres de ácido graxo incluem, sem limitação, a palmitoestearato de glicerila, estearato de glicerila, behenato de glicerila, palmitato de cetila, monooleato de glicerila, ácido esteárico e uma mistura destes; exemplos do álcool de ácido graxo incluem, sem limitação, álcool cetostearílico, álcool cetílico, álcool estearílico e uma mistura destes; exemplos da cera incluem, sem limitação, cera de carnaúba, cera de abelha, cera microcristalina e uma mistura destes; e exemplos do material inorgânico incluem, sem limitação, talco, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, óxido de zinco, óxido de titânio, caulim, bentonita, montmorilonita, goma V e uma mistura destes.

Exemplos do polímero hidrofóbico incluem, sem limitação, a um sacarídeo, um derivado de celulose, uma goma, uma proteína um derivado polivinila, um copolímero de poli-metacrilato, um derivado de polietileno, um polímero carboxivinila, e uma mistura destes. De modo específico, exemplos do sacarídeo incluem, sem limitação, dextrina, polidextrina, dextrana, pectina e derivado de pectina, alginato, ácido poligalacturônico, xilano, arabinóxilano, arabinogalactano, amido, amido hidroxipropila, amilase, amilopectina e uma mistura destes; exemplos do derivado de celulose incluem, sem limitação, hidroxipropilmetil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil celulose, hidroxietil celulose, metil celulose carboximetil celulose de sódio, acetato succinato de hidroxipropil metil celulose, hidroxietilmetil celulose e uma mistura destes; exemplos de gomas incluem, sem limitação, a goma guar, goma de alfarroba, tragacanto, goma carragenina, goma acácia, goma arábica, goma gelana, goma xantana e uma mistura destes; exemplo de proteínas incluem, sem limitação, gelatina, caseína, zeína e uma mistura destas; exemplos de derivado de polivinila incluem, sem limitação, a álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, dietil aminoacetato de polivinilacetato e uma mistura destes; exemplo do copolímero de polimetacrilato incluem, sem limitação, a polimetacrilato de butila,

5 copolímero de metacrilato de 2-dimetilaminoetila, metilmetacrilato, ácido polimetacrílico, copolímero de metilmetacrilato, copolímero de ácido polimetacrílico, acrilato de etila e uma mistura destes; exemplo do derivado polietileno incluem, sem limitação, polietileno glicol, óxido de polietileno e uma mistura destes; e exemplos de polímero carboxivinila incluem, sem limitação, a carbômero.

10 A formulação da presente invenção pode compreender ainda quantidades de outros aditivos que não causam dano ao efeito da presente invenção. Exemplos de um diluente farmacologicamente aceitável como aditivo supracitado, incluem, sem limitação, amido, celulose microcristalina, lactose, glicose, manitol, alginato, sal de metal alcalino terroso, argila, polietileno glicol e fosfato de cálcio. Exemplos de um lubrificante como o aditivo supracitado incluem, sem limitação, talco, estearato de magnésio e estearato de metal alcalino terroso como cálcio, zinco, etc, lauril sulfato, óleo vegetal hidrogenado, benzoato de sódio, esteáril fumarato de sódio, monoestearato de glicerila e polietileno glicol 4000.

15 A parte de liberação controlada da presente invenção consiste de fases descontínuas de partículas de partículas ou grânulos preparados por misturação, granulação ou revestimento de uma diidropiridina, como um bloqueador do canal de cálcio, um material de controle da liberação e aditivos farmacêuticos normalmente empregados.\

20 A parte de liberação imediata da presente invenção pode ser preparada em partículas ou grânulos realizando-se processos normais para manufatura das formas sólidas orais, como misturação, combinação, secagem e granulação usando estatina, agente redutor de lipídios, como simvastatina como um ingrediente ativo e um aditivo farmacologicamente aceitável. Caso a fluidez da mistura de simvastatina seja boa o suficiente para compressão direta, a mistura pode ser misturada para dar a composição, enquanto que, no caso da fluidez não ser boa, pode-se preparar uma composição por compactação, granulação e trituração, podendo desse modo, preparar uma fase contínua compreendendo uma parte de liberação imediata.

30 Uma formulação para administração oral compreendendo uma matriz da parte de liberação controlada e uma matriz da parte de liberação imediata em duas fases por pós-misturação de uma composição encerrada na parte de liberação controlada e a parte de liberação imediata com os aditivos farmacologicamente aceitáveis para compressão ou por enchimento da composição em uma cápsula.

35 Exemplificando, a formulação de acordo com a presente invenção pode ser preparada em uma matriz bifásica dividida em uma única pílula por fase granular, comprimido de múltiplas camadas, comprimido de núcleo interno, ou uma cápsula enchida com grânulos de uma parte de liberação controlada e uma parte de liberação imediata. Além disso, a formulação também pode ser preparada em um comprimido compreendendo um núcleo de comprimido central de liberação controlada contendo amlodipina e um comprimido revestido por

compressão de liberação imediata.

Entretanto, a fim de acordo com a presente invenção não está limitada a um único comprimido de matriz bifásica, onde uma fase descontínua de amlodipina de liberação controlada existe em uma fase contínua de simvastatina de liberação imediata.

5 Ou seja, um comprimido para administração oral, com camadas para liberação imediata ou liberação controlada por misturação dos grânulos encerrados na parte de liberação controlada e a parte de liberação imediata com os aditivos farmacologicamente aceitáveis, seguido por compressão em um comprimido de dupla ou tripla camada onde as camadas ficam paralelas umas às outras, usando um compressor para produção de um comprimido de múltiplas camadas.

10 Além disso, um comprimido para administração oral com uma estrutura de uma camada de liberação controlada como um núcleo central e uma camada de liberação imediata abrangendo o núcleo central por mistura e compressão dos grânulos encerrados na parte de liberação controlada com o aditivo farmacologicamente aceitável propiciando um núcleo de comprimido centralizado e misturando-se e comprimindo-se os granulados encerrados na parte de liberação imediata com um aditivo farmacologicamente aceitável.

15 Além disso, uma formulação de cápsula para administração oral, onde o controle de liberação bifásico é possível pode ser obtido por misturação dos grânulos encerrados na parte de liberação controlada e na parte de liberação imediata com um aditivo farmacologicamente aceitável e enchendo-se a mistura em uma cápsula.

20 Exemplos de aditivos farmacêuticos constituindo a parte de liberação controlada da formulação presente incluem um diluente, um aglutinante, um desintegrante, um lubrificante, um estabilizante, um colorante e um aromatizante. De preferência, quantidades desses aditivos ficam em 100 a 3.000 partes, por peso com relação a 100 partes por peso de estatina, agente redutor de lipídio. Além disso, o ingrediente ativo e o material de controle de liberação, a formulação da presente invenção pode compreender ainda quantidades de outros ingredientes adicionais de modo que o efeito da presente invenção não seja prejudicado. Exemplos de um diluente farmacologicamente aceitável como aditivos supracitados, incluem, sem limitação, amido, celulose microcristalina, lactose, glicose, manitol, alginato, um sal de metal alcalino terroso, argila, polietileno glicol e fosfato de cálcio. Exemplos de aglutinante como aditivo supracitado, incluem, sem limitação, amido, celulose microcristalina, sílica altamente dispersa, manitol, lactose, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, goma natural, goma sintética, crospovidona e gelatina. Exemplos de um desintegrante como o aditivo supracitado, incluem, sem limitação, amido ou amido desnaturado como glicolato amido de sódio, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado, argila, como bentonita, montmorilina e goma V; celulose, como celulose microcristalina, hidroxipropil celulose e carboximetil celulose; aditivos de adesão como

alginato de sódio, ou ácido algínico, celuloses reticuladas como croscarmelose de sódio, gomas, como goma guar, e goma xantana; um polímero reticulado, como crospovidona, e formulação efervescente como bicarbonato de sódio e ácido cítrico. Exemplos de um lubrificante como os aditivos supracitados, incluem, sem limitação, talco, estearato de magnésio, e estearato de metal alcalino terroso do tipo cálcio, zinco, etc, lauril sulfato, óleo vegetal hidrogenado, benzoato de sódio, estearil fumarato de sódio, monoestearato de glicerila, e polietileno glicol 4000. Outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis como agentes de coloração, ou perfumaria também podem ser empregados.

Embora a celulose microcristalina, glicolato amido de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio etc, sejam usados nos Exemplos presentes como aditivos, a presente invenção não está de modo algum, limitada aos aditivos supra, e o uso desses aditivos pode ser facilmente determinado pelo versado na técnica.

A formulação pode compreender, opcionalmente, uma camada de revestimento na superfície do comprimido. Ou seja, a formulação farmacêutica combinada de amlodipina/simvastatina da presente invenção pode ser formulada em uma forma não revestida ou um comprimido revestido para melhor estabilidade dos ingredientes ativos.

A camada de revestimento pode ser formada na superfície do comprimido usando os ingredientes supracitados por métodos convencionais como método de revestimento de leito fluidizado, e preferivelmente um método de revestir em um recipiente.

A camada de revestimento pode ser preparada por uso de um formador de filme, um adjuvante formador de filme ou uma mistura destes. Particularmente, a camada de revestimento pode ser preparada mediante uso de derivado de celulose, como hidroxipropilmetil celulose e hidroxipropil celulose, derivado sacarídeo, derivado polivinílico, ceras, lipídios, gelatina e uma mistura de um formador de filme, polietileno glicol, etil celulose, glicérides, óxido de titânio, ftalato de dietila e uma mistura deste, como um adjuvante formador de filme.

Prefere-se que a camada de revestimento esteja contida numa proporção de 0,5 a 15% em peso do peso total do comprimido revestido.

A formulação farmacêutica combinada da presente invenção é preparada em uma única formulação farmacêutica combinada contendo amlodipina e simvastatina como os ingredientes ativos, e pode ser administrada uma vez ao dia à noite, daí comparando-se com o caso da coadministração dos dois fármacos ao mesmo tempo ou o caso da administração de cada fármaco em separado, com intervalos de tempo, a formulação farmacêutica combinada da presente invenção tem vantagens de instruções de medicação fáceis, propiciando o benefício de minimizar os efeitos colaterais e eficácia reduzida ocasionada pelos efeitos antagônicos entre os fármacos.

Quando administrada por via oral, a formulação farmacêutica combinada da presen-

te invenção demonstra uma liberação imediata de simvastatina e libera mais de 80% da quantidade inicial de simvastatina em uma hora. A liberação de amlodipina é suficientemente controlada no intestino delgado, começando 2 horas após a administração e a quantidade de liberação até 3 horas após a administração não exceder dos 40% da quantidade inicial de amlodipina. Prefere-se que simvastatina libera mais do que 90% da quantidade inicial em uma hora, e que, a quantidade liberada de amlodipina não exceda 30% da quantidade inicial até 3 horas após a administração.

Além disso, a presente invenção apresenta resultados de um teste clínico comparando os efeitos terapêuticos de 9i) administração única de estatina comercialmente disponível, agente redutor de lipídio (simvastatina 20 mg), (ii), uma coadministração simultânea da estatina comercialmente disponível, agente redutor de lipídio e diidropiridina comercialmente disponível, bloqueador do canal de cálcio (besilato de amlodipina 5 mg) e como um grupo experimental (iii) uma administração cronoterapêutica da estatina comercialmente disponível, agente redutor de lipídio, e diidropiridina, bloqueador do canal de cálcio. A administração cronoterapêutica foi de tal modo planejada que, a velocidade de liberação dos fármacos são iguais como na formulação combinada da presente invenção.

Como resultado, averiguou-se que, o grupo cronoterapêutico demonstra uma melhora notável na eficácia terapêutica e segurança, em comparação com o grupo de coadministração simultânea, e que essa eficácia terapêutica e segurança parece ser devido, em parte, às mudanças na concentração plasmática dos fármacos, e em parte ainda, devido aos efeitos sinérgicos totais dos dois fármacos.

Os presentes inventores fizeram extensas pesquisas para encontrar métodos eficazes para formulação do produto combinado da presente invenção.

A formulação farmacêutica combinada da presente invenção pode ser usada para prevenção e tratamento da hipertensão, aterosclerose, hiperlipidemia, doenças isquêmicas cérebro-cardiovasculares, acidente vascular, doença renal isquêmica, etc.

#### Modo de Realização da Invenção

A presente invenção está descrita de modo mais específico nos Exemplos a seguir.

Os exemplos presentes destinam-se apenas a ilustrar a presente invenção, não devendo ser usados como limitantes do escopo da presente invenção.

Exemplo 1: Preparação de comprimidos de núcleo central de amlodipina-simvastatina

1) preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneirados com uma peneira n° 35, e misturadas usando um misturador de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leiteo fluidizado (GPCG 1: Glatt) e pulverizada com uma solução de aglutinante (ma solução aquosa de hidroxipropilmetil

celulose) para preparar os grânulos, e seca. Os grânulos foram combinados com pós de carbômero 71G e misturados com estearato de magnésio com uma misturadora de cone duplo. A mistura resultante foi comprimida usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7,90 kp, uma espessura de 3,0 mm e um diâmetro de 5,5 mm.

### 2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê da Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando uma misturadora de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada por dissolução de hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água, e combinada com a mistura contendo os ingredientes principais. Assim, a mistura obtida foi granulada usando um oscilador com uma peneira n° 20, seca a 60°C usando uma secador a vapor, triturada com uma peneira n° 20. A mistura resultante foi misturada com hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, e finalmente misturada com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e Revestimento

A composição compreendendo um nuceo central contendo amlodipina e uma camada externa contendo simvastatina foi comprimida usando um compressor para a produção de um comprimido revestido por compressão (RIUD-1): Kilian) a uma velocidade de 30 rpm, fornecendo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm, sendo a camada de revestimento de filme formada nos comprimidos compactados, por emprego de Hi-coater (SFC-30N, mecanica Sejona, Coréia) produzindo assim, um comprimido revestido por compactação.

Exemplo 2: Preparação de comprimidos de matriz bifásica de amlodipina-simvastatina

### 1) Preparação de grânulos de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas. Fez-se a mistura usando Kollicoat SR30D em uma misturadora de alta velocidade. A mistura assim obtida foi granulada usando oscilador com uma peneira n° 20, seca a 60°C usando uma secadora de vapor e calibrando-se com uma peneira n° 20.

### 2) Preparação dos grânulos de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais. Assim, a mistura obtida foi combinada, granulada, usando um oscilador com

uma peneira n° 20, seca a 60°C usando uma secadora a vapor, triturada com uma peneira n° 20 e misturada com hidroxianisol butilado.

### 3) Pós-mistura, compressão e revestimento

5 A composição obtida foi misturada usando uma misturadora de cone duplo, adicionada com glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, e, finalmente misturada com estearato de magnésio.

10 A composição final foi comprimida usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm propiciando comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. A camada de revestimento de filme foi formada sobre os comprimidos prensados usando-se Hi-coater (mecanismo SFC-30N, Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de matriz bifásica.

Exemplo 3: Preparação de comprimidos de matriz bifásica de amlodipina-simvastatina

#### 1) Preparação dos grânulos de liberação controlada de amlodipina

15 Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leito fluidizado (GPCG 1: Glatt) e pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) para preparar os grânulos. Após secagem dos grânulos, estes foram revestidos por pulverização com uma solução a 20% em peso de Eudragit RS PO numa mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno.

#### 2) Preparação dos grânulos de simvastatina

25 Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais. Assim, a mistura obtida foi combinada, granulada, usando um oscilador com uma peneira n° 20, seca a 60°C usando uma secadora a vapor, triturada com uma peneira n° 20 e misturada com hidroxianisol butilado.

#### 30 3) Pós-mistura, compressão e revestimento

A composição obtida foi misturada usando uma misturadora de cone duplo, adicionada com glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, e, finalmente misturada com estearato de magnésio.

35 A composição final foi comprimida usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm propiciando comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. A camada de revestimento de filme foi formada sobre os comprimidos prensados usando-se Hi-coater (mecanismo SFC-30N, Sejong,

Coréia), produzindo assim, comprimidos de matriz bifásica.

Exemplo 4: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de amlodipina-simvastatina

1) Preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

5 Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) para preparar os grânulos. Após secagem dos grânulos, estes foram revestidos por pulverização com uma solução a 10% em peso de ftalato de  
10 hidroxipropilmetil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno. Os grânulos revestidos foram misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

2) Preparação da camada de simvastatina

15 Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais. Assim, a mistura obtida foi combinada, granulada, usando um oscilador com uma peneira n° 20, secando-se a 60°C usando uma secadora a vapor, triturada com uma  
20 peneira n° 20. Os grânulos foram misturados com hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal sendo finalmente misturado com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

3) Compressão e revestimento

25 A composição foi comprimida usando-se um compressor para produção de um comprimido de múltiplas camadas (MrC-37: Sejong). Em detalhe, à composição compreendendo simvastatina foi fornecida energia em uma primeira entrada, sendo aplicada energia em uma segunda entrada para amlodipina. A compressão foi realizada sob condição tal que, a incorporação entre as camadas pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de  
30 9,5 mm. A camada de revestimento de filme foi formada em comprimidos prensados usando Hi-coater ( SFC-30N, mecânica Sejong Coréia) produzindo desse modo, comprimidos em múltiplas camadas.

Exemplo 5: Preparação de comprimidos de matriz bifásica de amlodipina-simvastatina

35 1) Preparação dos grânulos de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora

ra de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt) e pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) para preparar os grânulos. Após secagem dos grânulos, estes foram revestidos por pulverização com uma solução a 10% em peso de ftalato de hidroxipropilmetil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno.

### 2) Preparação dos grânulos de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais. A mistura obtida foi combinada e granulada, usando um oscilador com uma peneira n° 20, seca a 60°C usando uma secadora a vapor, triturada com uma peneira n° 20 e misturada com hidroxianisol butilado.

### 3) Pós-mistura, compressão e revestimento

A composição obtida foi misturada usando uma misturadora de cone duplo, adicionada com glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, e, finalmente misturada com estearato de magnésio usando uma misturadora de alta velocidade.

A composição final foi comprimida usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm propiciando comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. A camada de revestimento de filme foi formada sobre os comprimidos prensados usando-se Hi-coater (mecanismo SFC-30N, Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de matriz bifásica.

Exemplo 6: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de amlodipina-simvastatina

### 1) Preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) para preparar os grânulos. Após secagem dos grânulos, estes foram revestidos por pulverização com uma solução a 20% em peso de ftalato de Eudragit RS PO em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno. Os grânulos revestidos foram misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredien-

tes principais em uma misturadora de alta velocidade. Assim, a mistura obtida foi combinada, granulada, usando um oscilador com uma peneira n° 20, secando-se a 60°C usando uma secadora a vapor, triturada com uma peneira n° 20. Os grânulos foram misturados com hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal sendo finalmente

5 misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e revestimento

A composição foi comprimida usando-se um compressor para produção de um comprimido de múltiplas camadas (MRC-37: Sejong). Em detalhe, à composição compreendendo simvastatina foi fornecida energia em uma primeira entrada, sendo aplicada energia

10 em uma segunda entrada para amlodipina. A compressão foi realizada sob condição tal que, a incorporação entre as camadas pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. A camada de revestimento de filme foi formada em comprimidos prensados usando Hi-coater ( SFC-30N, mecânica Sejong Coréia) produzindo desse modo, comprimidos em

15 múltiplas camadas.

Exemplo 7: Preparação de comprimidos de núcleo central de amlodipina-simvastatina

#### 1) Preparação de comprimido com núcleo central de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê

20 na Tabela 2 foram peneirados com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturador de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leito fluidizado (GPCG 1: Glatt) e pulverizada com uma solução de aglutinante (ma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) para preparar os grânulos. Após secagem dos grânulos, estes foram revestidos por pulverização com uma solução a 10% em peso de ftalato de hidroxipropilmetil celulose

25 em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno. Os grânulos revestidos foram misturados com estearato de magnésio com uma misturadora de cone duplo usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7,9 kp, uma espessura de 3,0 mm e um diâmetro de 5,5 mm os quais foram usados como comprimidos de núcleo.

#### 2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê da Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando uma misturadora de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada por dissolução de hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água, e combinada com a mistura contendo os

35 ingredientes principais. Assim, a mistura obtida foi granulada usando um oscilador com uma peneira n° 20, e seca a 60°C usando uma secadora a vapor, triturando-se com uma peneira n° 20. Os grânulos foram misturados com hidroxianisol butilado, usando-se uma misturadora

de cone duplo.

### 3) Compressão e Revestimento

A composição foi realizada usando um compressor para produção de um núcleo de comprimido centralizado (KUD-1: Kilian). a uma velocidade de 30 rpm usando o núcleo de comprimido de amlodipina e a composição compreendendo simvastatina como um núcleo central e uma camada externa, respectivamente, propiciando um comprimido com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm (Hi-coater ( SFC-30N, mecânica Sejong Coréia) produzindo desse modo, comprimidos de núcleo central.

Exemplo 8: Preparação de comprimidos de núcleo central de amlodipina-simvastatina

#### 1) Preparação de comprimidos com núcleo de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneirados com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturador de cone duplo. A mistura foi introduzida em um misturador de alta velocidade, combinada com Kollicoat SR30D e granulada usando um oscilador com uma peneira n° 20. Após secagem dos grânulos, estes foram triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7,9 kp, uma espessura de 3,0 mm e um diâmetro de 5,5 mm os quais foram usados como núcleo de comprimido.

#### 2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê da Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando uma misturadora de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada por dissolução de hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água, combinando-se com a mistura contendo os ingredientes principais em uma misturadora a alta velocidade. Assim, a mistura obtida foi granulada usando um oscilador com uma peneira n° 20, e seca a 60°C usando uma secadora a vapor, triturando-se com uma peneira n° 20. Os grânulos foram misturados com hidroxianisol butilado, usando-se uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e Revestimento

A composição foi realizada usando um compressor para produção de um núcleo de comprimido centralizado (KUD-1: Kilian). a uma velocidade de 30 rpm usando o núcleo de comprimido de amlodipina e a composição compreendendo simvastatina como um núcleo central e uma camada externa, respectivamente, propiciando um comprimido com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm (Hi-coater ( SFC-30N, mecânica Sejong Coréia) produzindo desse modo, núcleo de comprimidos.

Exemplo 9: Preparação de cápsulas bifásicas de amlodipina-simvastatina

### 1) Preparação de grânulos de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt) e pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) e secos. Após secagem foram revestidos por pulverização com uma solução a 10% em peso de ftalato de hidroxipropilmetil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno.

### 2) Preparação dos grânulos de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil\_celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, usando-se um oscilador com uma peneira n° 20, secos a 60°C usando uma secadora a vapor, triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado sendo finalmente misturados usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e revestimento

A composição obtida preparada nos processo 1) e 2) supracitados foi misturada usando-se uma misturadora de cone duplo, adicionada com glicolato amido de sódio, A mistura foi combinada em uma misturadora de cone duplo, e misturada mais ainda com dióxido de silício coloidal sendo finalmente misturada com estearato de magnésio. A mistura resultante foi introduzida em uma entrada para pó e enchida usando uma máquina de enchimento de cápsula.

### Exemplo 10: Preparação de cápsulas bifásicas de amlodipina-simvastatina

#### 1) Preparação dos grânulos de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt) e granulada por pulverização Kollicoat SR30D sendo seca a seguir.

#### 2) Preparação dos grânulos de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 2 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade sendo granulada mediante uso de um oscilador com uma peneira n° 20, secando-se os grânulos a 60°C usando uma secadora a

vapor, triturados com uma peneira n° 20 Os grânulos dimensionados foram finalmente misturados com hidroxianisol butilado.

### 3) Compressão e revestimento

A composição resultante preparada nos processo 1) e 2) supracitados foi misturada usando uma misturadora de cone duplo, adicionada com glicolato amido de sódio, A mistura foi combinada usando uma misturadora de cone duplo, e misturada mais ainda com dióxido de silício coloidal usando uma misturadora de cone duplo, sendo finalmente misturada com estearato de magnésio. A mistura resultante foi introduzida em uma entrada para pó e enchida usando uma máquina de enchimento de cápsula.

Exemplo 11: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de amlodipina-lovastatina

#### 1) Preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi colocada em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt) e granulada por pulverização com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) e seca. Os grânulos foram revestidos por pulverização com uma solução a 5% em peso preparada por dissolução de ftalato de hidroxipropilmetil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

#### 2) Preparação da camada de lovastatina

Quantidades predeterminadas de lovastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo simvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia e a composição compreendendo amlodipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espes-

sura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), sendo assim produzidos os comprimidos de múltiplas camadas.

Exemplo 12: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de amlodipina-  
5 lovastatina

1) Preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em uma misturadora de alta velocidade, combinada por adição de Kollicoat SR30D e granulada usando-se um oscilador com uma peneira  
10 n° 20. Os grânulos foram secos a 60° usando-se uma secadora a vapor e alinhados por tamanho com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

2) Preparação da camada de lovastatina

Quantidades predeterminadas de lovastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, usando-se um oscilador com uma  
20 peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo simvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia e a composição compreendendo amlodipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a  
30 uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de múltiplas camadas.

Exemplo 13: Preparação dos comprimidos de múltiplas camadas de amlodipina-  
35 atorvastatina

1) Preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê

na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt), granulada por pulverização de uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) e seca a seguir. Os grânulos foram revestidos por pulverização de uma solução a 10% em peso dissolvendo-se ftalato de hidroxipropilmetil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno. Os grânulos revestidos foram finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 2) Preparação da camada de atorvastatina

Quantidades predeterminadas de atorvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo atorvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia e a composição compreendendo amlodipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de múltiplas camadas.

Exemplo 14: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de amlodipina-atorvastatina

### 1) Preparação da camada de liberação controlada de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em uma misturadora de alta velocidade, combinada por adição de Kollicoat SR30D e granulada usando-se um granulador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando-se uma secadora a vapor sendo triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

## 2) Preparação da camada de atorvastatina

Quantidades predeterminadas de atorvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, e granulada usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

## 3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo atorvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia e a composição compreendendo amlodipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de múltiplas camadas.

Exemplo 15: Preparação de núcleo central de comprimidos de amlodipina-atorvastatina

### 1) Preparação do núcleo de comprimido de amlodipina

Quantidades predeterminadas de amlodipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturados usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt), granulada por pulverização de uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose) e seca a seguir. Os grânulos foram adicionados com pós de carbômero 71G e misturados com estearato de magnésio com uma misturadora de cone duplo. A mistura resultante foi comprimida usando um compressor rotativo (MRC-33: Sejong) a uma velocidade de 30 rpm, conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 3,0 mm e um diâmetro de 5,5 mm. Esses comprimidos foram usados com núcleos de comprimido.

### 2) Preparação da camada de atorvastatina

Quantidades predeterminadas de atorvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturados usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidro-

xipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e revestimento

Prepararam-se núcleos de comprimido com um compressor para a produção do núcleo de comprimido (RUD-1: Kilian) mediante uso de núcleo de comprimido de amlodipina e a composição contendo atorvastatina com um núcleo central e uma camada externa, respectivamente. Realizou-se a compressão a uma velocidade de 30 rpm dando comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia).

Exemplo 16: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de lercanidipina-simvastatina

#### 1) Preparação da camada de liberação controlada de lercanidipina

Quantidades predeterminadas de lercanidipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em um granulador de leiteo fluidizado (GPCG 1: Glatt), e pulverizada com uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropil-metil celulose) para preparação dos grânulos, sendo seca a seguir. Os grânulos foram revestidos por pulverização de uma solução a 6% em peso preparada por dissolução de ftalato de hidroxipropil metil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno. Os grânulos revestidos foram finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

#### 2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, e granulada usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

### 3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo simvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia, em seguida a composição compreendendo lercanidipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de múltiplas camadas.

10 Exemplo 17: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de lercanidipina-simvastatina

1) Preparação da camada de liberação controlada de lercanidipina

15 Quantidades predeterminadas de lercanidipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em uma misturadora de alta velocidade, combinada por adição de Kollicoat SR30D e granulada usando um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

20 2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, e granulada usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

30 3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo simvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia, em seguida a composição compreendendo lercanidipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revesti-

mento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de múltiplas camadas.

Exemplo 18: Preparação de comprimidos de múltiplas camadas de lacidipina-simvastatina

5           1) Preparação da camada de liberação controlada de lacidipina

Quantidades predeterminadas de lacidipina e celulose microcristalina como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35, e misturadas usando uma misturadora de cone duplo. A mistura foi introduzida em um granulador de leite fluidizado (GPCG 1: Glatt), granulada por pulverização de uma solução aglutinante (uma solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose), sendo seca a seguir. Os grânulos foram revestidos por pulverização de uma solução a 10% em peso preparada por dissolução de ftalato de hidroxipropilmetil celulose em uma mistura 1:1 de etanol e cloreto de metileno. Os grânulos revestidos foram finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

15           2) Preparação da camada de simvastatina

Quantidades predeterminadas de simvastatina, celulose microcristalina e manitol como se vê na Tabela 3 foram peneiradas com uma peneira n° 35 e misturadas usando um misturador de alta velocidade. Uma solução aglutinante foi preparada dissolvendo-se hidroxipropil metil celulose e ácido cítrico em água combinando-se com a mistura dos ingredientes principais em uma misturadora de alta velocidade, usando-se um oscilador com uma peneira n° 20. Os grânulos foram secos a 60°C usando uma secadora a vapor e triturados com uma peneira n° 20. Os grânulos dimensionados foram adicionados a hidroxianisol butilado, glicolato amido de sódio e dióxido de silício coloidal, sendo finalmente misturados com estearato de magnésio usando uma misturadora de cone duplo.

25           3) Compressão e revestimento

Realizou-se a compressão mediante emprego de um compressor para produção do comprimido de múltiplas camadas (MRC-37T: Sejong). Em resumo, a composição compreendendo simvastatina foi introduzida em uma primeira entrada de energia, em seguida a composição compreendendo lacidipina foi introduzida numa segunda entrada. Realizou-se a compressão sob tal condição, que a incorporação da camada intermediária pode ser minimizada a uma velocidade de 30 rpm conferindo comprimidos com uma dureza de 7-9 kp, uma espessura de 6,0 mm e um diâmetro de 9,5 mm. Formou-se a camada de revestimento de filme nos comprimidos prensados usando-se Hi-coater (SFC-30N, mecânica Sejong, Coréia), produzindo assim, comprimidos de múltiplas camadas.

35           Exemplo 19: Preparação de comprimidos em múltiplas camadas de lacidipina-simvastatina

1) Preparação da camada de liberação controlada de lacidipina







	Hidroxianisol butilado	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	Hidroxipropilmetil celulose	5	5	5	5	5	5	5	5
	Aerosil 200 <sup>3)</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ácido cítrico	2	2	2	2	2	2	2	2
	Estearato de magnésio	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Camada de revestimento	Hidroximetil celulose 2910	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	Hidroxipropil celulose	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	Óxido de titânio	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
	Talco	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	Etanol	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8
	Água destilada	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2
Total		309	309	309	309	309	309	309	309
1) Kollicoat SR30D – Ingrediente principal: suspensão de poliacetato a 30% (BASF)									
2) Eudragit RS PO – Ingrediente principal: copolímero de polimetacrilato (BASF)									
3) Aerosil 200 – Ingrediente principal: dióxido de silício coloidal (Degussa)									

Ingredientes		Quantidades (mg/comprimidos)								
		Exemplos								
		11	12	13	14	15	16	17	18	19
Camada de liberação controlada	Maleato de amlodipina	6.42	6.42	6.42	6.42	-	-	-	-	-
	HCl de lercanidipina	-	-	-	-	10	10	-	-	-
	Lacidipina	-	-	-	-	-	-	-	4	4
	Celulose microcristalina	80,8 3	72,8 3	80,8 3	72,8 3	70,8 3	79,2 5	64,2 5	78, 25	75, 25
	Kollicoat SR30D <sup>1)</sup>	-	20	-	20	-	-	25	-	20
	Eudragit RS PO <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	carbomero71G <sup>3)</sup>	-	-	-	-	10	-	-	-	-
	hidroxipropil metil celulose	2	-	2	-	2	4	-	7	-

	Ftalato de hidroxipropilmetil celulose	10	-	10	-	10	6	-	10	-
	Estearato de magnésio	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
	Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Camada de liberação imediata	Simvastatina	-	-	-	-	-	20	20	20	20
	Lovastatina	20	20	-	-	-	-	-	-	-
	Atorvastatina	-	-	20	20	20	-	-	-	-
	Celulose microcristalina	57	57	57	57	57	57	57	57	57
	D-manitol	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46
	Glicolato amido de sódio	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hidroxianisol butilado	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	Hidroxipropilmetil celulose	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Aerosil 200 <sup>4)</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ácido cítrico	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Estearato de magnésio	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	
Camada de revestimento	Hidroximetil celulose 2910	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	Hidroxipropil celulose	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	Óxido de titânio	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
	Talco	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	Etanol	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8	64.8
	Água destilada	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2	16.2
Total	309	309	309	309	309	309	309	309	309	309

1) Kollicoat SR30D – Ingrediente principal: suspensão de poliacetato a 30% (BASF)

2) Eudragit RS PO – Ingrediente principal: copolímero de polimetacrilato (BASF)

3) Carbômero 71G - ingrediente principal: polímero de carboxivinila (Lubrizol)

4) Aerosil 200 – Ingrediente principal: dióxido de silício coloidal (Degussa)

### Exemplo Experimental 1: Teste Comparativo do Perfil de Dissolução

Realizou-se o teste do perfil de dissolução comparativo mediante uso de comprimidos revestidos por compressão de amlodipina/simvastatina preparados no Exemplo 1 e fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina MSD, Norvasc: pílula única de amlodipina, Pfizer). No caso do teste do perfil de dissolução do ingrediente amlodipina, a solução de dissolução foi alterada de um suco gástrico artificial para um suco intestinal artificial após 2 horas. Processo específico do teste do perfil de dissolução de cada ingrediente está descrito abaixo, sendo os resultados apresentados na Figura 1.

Quando da realização do teste de perfil de dissolução sob as condições descritas abaixo, nos comprimidos revestidos por compressão de acordo com a presente invenção, o ingrediente simvastatina demonstrou um comportamento de dissolução quase equivalente ao comparado com o fármaco de controle (Zocor<sup>(R)</sup>), enquanto o ingrediente amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução muito prolongada, se comparado com o fármaco de controle (Norvasc<sup>(R)</sup>). No caso do comprimido revestido por compressão de amlodipina/simvastatina de acordo com a presente invenção, velocidades de dissolução do ingrediente amlodipina estavam todas dentro de 50% até uma hora após começar o teste, o que foi bastante inferior ao do fármaco de controle (cerca de 99%).

Como acima, no comprimido de matriz bifásica de amlodipina/simvastatina de acordo com a presente invenção, amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução inicial bastante inferior à simvastatina, diferente dos fármacos de controle (ou seja, amlodipina de pílula única), sendo assim, o comprimido revestido por compressão de amlodipina / simvastatina, de acordo com a presente invenção, tem menor probabilidade de estar sujeito ao metabolismo no fígado antes de simvastatina.

#### Método de Teste para amlodipina

Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8a. revisão)

Método de Teste: Método da pá, 75 rpm

Solução de dissolução: ácido clorídrico a 0,01 M, 750 mL (0 a 2 horas) suco intestinal artificial a pH 6,8, 1000 mL (após 2 horas)

Método analítico: Espectrofotometria visível a UV (comprimento de onda detectado: máximo de 240 nm)

#### Método de Teste para simvastatina

Com base na parte "comprimido de simvastatina" em USP X X IX

Método de Teste: Método da Pá 50 rpm

Solução de dissolução: solução tampão pH = 7,0 (solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M contendo lauril sulfato de sódio 0,5% em peso / peso como tensoativo ),

900 mL.

Método analítico: Espectrofotometria visível a UV (comprimento de onda detectado = 247 nm máximo e 257 nm mínimo).

#### Exemplo Experimental 2: Teste Comparativo do Perfil de Dissolução

5 O teste do Perfil de Dissolução Comparativo foi realizado usando-se uma formulação farmacêutica combinada de amlodipina / simvastatina preparada nos Exemplos 4 e 10 e fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, Norvasc<sup>(R)</sup>: pílula única de amlodipina). O comportamento de dissolução de simvastatina e amlodipina foi observado como descrito abaixo, e, no caso do teste de perfil de dissolução do ingrediente amlodipina, a  
10 solução de dissolução foi alterada de um suco gástrico artificial para um suco intestinal artificial após 2 horas. O processo específico do teste do perfil de dissolução de cada ingrediente está descrito a seguir, sendo os resultados apresentados na Figura 2.

Quando da realização do teste de perfil de dissolução sob as condições descritas abaixo, nos Exemplos 4 e 10, o ingrediente simvastatina demonstrou um comportamento de  
15 dissolução quase equivalente ao comparado com o fármaco de controle (Zocor<sup>(R)</sup>), enquanto que, o ingrediente amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução muito prolongada, se comparado com o fármaco de controle (Norvasc<sup>(R)</sup>). No caso do comprimido de múltiplas camadas de amlodipina/ simvastatina de acordo com a presente invenção, velocidades de dissolução do ingrediente amlodipina estavam todas dentro de 50% até uma hora após co-  
20 meçar o teste, o que foi bastante inferior ao do fármaco de controle (cerca de 99%).

Como acima, no comprimido de múltiplas camadas de amlodipina/simvastatina de acordo com a presente invenção, amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução inicial bastante inferior à simvastatina, diferente dos fármacos de controle (ou seja, amlodipina de pílula única), sendo assim, o comprimido de múltiplas camadas de amlodipina / sim-  
25 vastatina, de acordo com a presente invenção, tem menor probabilidade de estar sujeito ao metabolismo no fígado antes de simvastatina.

#### Método de Teste para amlodipina

Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8a. revisão)

30 Método de Teste: Método da pá, 75 rpm

Solução de dissolução: ácido clorídrico a 0,01 M, 750 mL (0 a 2 horas) suco intestinal artificial a pH 6,8, 1000 mL (após 2 horas)

Método analítico: Espectrofotometria visível a UV (comprimento de onda detectado: máximo de 240 nm)

35 Método de Teste para simvastatina

Com base na parte "comprimido de simvastatina" em USP X X IX

Método de Teste: Método da Pá 50 rpm

Solução de dissolução: solução tampão pH = 7,0 (solução de fosfato de sódio monobásica 0,01 M contendo lauril sulfato de sódio 0,5% em peso / peso como tensoativo ), 900 mL.

5 Método analítico: Espectrofotometria visível a UV (comprimento de onda detectado = 247 nm máximo e 257 nm mínimo).

#### Exemplo Experimental 3: Teste Comparativo do Perfil de Dissolução

O teste Comparativo do Perfil de Dissolução foi realizado usando-se uma formulação farmacêutica combinada de amlodipina / simvastatina preparada no Exemplo 11 e fármacos de controle (Mevacor<sup>(R)</sup>: pílula única de lovastatina, Norvasc<sup>(R)</sup>: pílula única de amlodipina, Pfizer). No caso do teste de perfil de dissolução do ingrediente amlodipina, a solução de dissolução foi alterada de um suco gástrico artificial para um suco intestinal artificial após 10 2 horas. O processo específico do teste do perfil de dissolução de cada ingrediente está descrito a seguir, sendo os resultados apresentados na Figura 3.

Quando da realização do teste de perfil de dissolução sob as condições descritas 15 abaixo, no Exemplo 11, o ingrediente lovastatina demonstrou um comportamento de dissolução quase equivalente ao comparado com o fármaco de controle (Mevacor<sup>(R)</sup>), enquanto que, o ingrediente amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução muito prolongada, se comparado com o fármaco de controle (Norvasc<sup>(R)</sup>). No caso do comprimido de múltiplas camadas de amlodipina/ simvastatina de acordo com a presente invenção, velocidades de 20 dissolução do ingrediente amlodipina estavam todas dentro de 50% até uma hora após começar o teste, o que foi bastante inferior à velocidade do fármaco de controle (cerca de 99%).

Como acima, no comprimido de múltiplas camadas de amlodipina/lovastatina de acordo com a presente invenção, amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução 25 inicial bastante inferior àquela de lovastatina, diferente dos fármacos de controle (ou seja, amlodipina de pílula única), sendo assim, o comprimido de múltiplas camadas de amlodipina / lovastatina, de acordo com a presente invenção, tem menor probabilidade de estar sujeito ao metabolismo no fígado à frente de simvastatina.

#### Método de Teste para amlodipina

30 Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8a. revisão)

Método de Teste: Método da pá, 75 rpm

Solução de dissolução: ácido clorídrico a 0,01 M, 750 mL (0 a 2 horas) suco intestinal artificial a pH 6,8, 1000 mL (após 2 horas)

35 Método analítico: Espectrofotometria visível a UV (comprimento de onda detectado: máximo de 240 nm)

#### Método de Teste para lovastatina

Com base na parte "comprimido de Lovastatina" em USP X X IX

Método de Teste: Método da Pá 50 rpm

Solução de dissolução: solução tampão pH = 7,0 (solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M contendo lauril sulfato de sódio a 2,0% em peso / peso como tensoativo),  
5 900 mL.

Método analítico: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

Comprimento de onda detectado = 230nm

Fase Móvel: Acetonitrila: solução tampão de fosfato de sódio monobásico (pH 4,0):  
metanol = 5: 3 : 1

10 Coluna: Gel de sílica octadecil sílica embalado em um tubo de aço inoxidável de 4,6 mm (diâmetro interno) e 250 mm (comprimento)

Velocidade de fluxo: 1,5 mL/minutos

Exemplo Experimental 4: Teste Comparativo do Perfil de Dissolução

O teste Comparativo do Perfil de Dissolução foi realizado usando-se uma formulação farmacêutica combinada de amlodipina / atorvastatina preparada no Exemplo 13 e fármacos de controle (Lipitor<sup>(R)</sup>: pílula única de atorvastatina, Norvasc<sup>(R)</sup>: pílula única de amlodipina, Pfizer). No caso do teste de perfil de dissolução do ingrediente amlodipina, a solução de dissolução foi alterada de um suco gástrico artificial para um suco intestinal artificial após 2 horas. O processo específico do teste do perfil de dissolução de cada ingrediente está  
15 descrito a seguir, sendo os resultados apresentados na Figura 4.

Quando da realização do teste de perfil de dissolução sob as condições descritas abaixo, no Exemplo 13, o ingrediente atorvastatina demonstrou um comportamento de dissolução quase equivalente ao comparado com o fármaco de controle (Lipitor<sup>(R)</sup>), enquanto que, o ingrediente amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução muito prolongada,  
25 se comparado com o fármaco de controle (Norvasc<sup>(R)</sup>). No caso do comprimido de múltiplas camadas de amlodipina/ atorvastatina de acordo com a presente invenção, velocidades de dissolução do ingrediente amlodipina estavam todas dentro de 50% até uma hora após começar o teste, o que foi bastante inferior à velocidade do fármaco de controle (cerca de 99%).

30 Como acima, no comprimido de múltiplas camadas de amlodipina / atorvastatina de acordo com a presente invenção, amlodipina demonstrou uma velocidade de dissolução inicial bastante inferior àquela de atorvastatina, diferente dos fármacos de controle (ou seja, amlodipina de pílula única), sendo assim, o comprimido de múltiplas camadas de amlodipina / atorvastatina, de acordo com a presente invenção, tem menor probabilidade de estar sujeito ao metabolismo no fígado à frente de simvastatina.  
35

Método de Teste para amlodipina

Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopo-

eia (8a. revisão)

Método de Teste: Método da pá, 75 rpm

Solução de dissolução: ácido clorídrico a 0,01 M, 750 mL (0 a 2 horas) suco intestinal artificial a pH 6,8, 1000 mL (após 2 horas)

5 Método analítico: Espectrofotometria visível a UV (comprimento de onda detectado: máximo de 240 nm)

Método de Teste para atorvastatina

Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8a. revisão)

10 Método de Teste: Método da Pá 50 rpm

Solução de dissolução: solução tampão pH = 7,0 (solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M contendo lauril sulfato de sódio a 2,0% em peso / peso como tensoativo), 900 mL.

Método analítico: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

15 Comprimento de onda detectado = 240nm

Fase Móvel: Metanol: solução tampão de fosfato de sódio monobásico 0,05 M (pH 5,2): metanol = 37: 63

Coluna: Gel de sílica octadecil sílica embalado em um tubo de aço inoxidável de 4,6 mm (diâmetro interno) e 250 mm (comprimento)

20 Velocidade de fluxo: 1,5 mL/minutos

Exemplo Experimental 5: Teste Comparativo do Perfil de Dissolução

O teste Comparativo do Perfil de Dissolução foi realizado usando-se uma formulação farmacêutica combinada de lercanidipina / simvastatina preparada no Exemplo 16 e fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, Zanidip<sup>(R)</sup>: pílula única de lercanidipina, LG Life Sciences Ltda). No caso do teste de perfil de dissolução do ingrediente lercanidipina, a solução de dissolução foi alterada de um suco gástrico artificial para um suco intestinal artificial após 2 horas. O processo específico do teste do perfil de dissolução de cada ingrediente está descrito a seguir, sendo os resultados apresentados na Figura 5.

Quando da realização do teste de perfil de dissolução sob as condições descritas abaixo, no Exemplo 16, o ingrediente simvastatina demonstrou um comportamento de dissolução quase equivalente ao comparado com o fármaco de controle (Zocor<sup>(R)</sup>), enquanto que, o ingrediente lercanidipina demonstrou uma velocidade de dissolução muito prolongada, se comparado com o fármaco de controle (Zanidip<sup>(R)</sup>). No caso do comprimido de múltiplas camadas de lercanidipina/ simvastatina de acordo com a presente invenção, velocidades de dissolução do ingrediente lercanidipina estavam todas dentro de 50% até uma hora após começar o teste, o que foi bastante inferior à velocidade do fármaco de controle (cerca de 99%).

Como acima, no comprimido de múltiplas camadas de lercanidipina/ simvastatina de acordo com a presente invenção, lercanidipina demonstrou uma velocidade de dissolução inicial bastante inferior àquela de simvastatina, diferente dos fármacos de controle (ou seja, lercanidipina de pílula única), sendo assim, o comprimido de múltiplas camadas de lercanidipina / simvastatina, de acordo com a presente invenção, tem menor probabilidade de estar sujeito ao metabolismo no fígado à frente de simvastatina.

#### Método de Teste para lercanidipina

Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8a. revisão)

10 Método de Teste: Método da pá, 75 rpm

Solução de dissolução: ácido clorídrico a 0,01 M, 750 mL (0 a 2 horas) suco intestinal artificial a pH 6,8, 1000 mL (após 2 horas)

Método analítico: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

Comprimento de onda detectado: 356 nm)

15 Fase Móvel: Acetonitrila: solução tampão de fosfato 0,01M = 45: 55 (pH = 4,0)

Coluna: Gel de sílica octadecil silila embalado em um tubo de aço inoxidável de 4,6 mm (diâmetro interno) e 250 mm (comprimento)

Velocidade de fluxo: 1,0 mL/minutos

#### Método de Teste para simvastatina

20 Com base na parte "comprimido de Simvastatina" em USP X X IX

Método de Teste: Método da Pá, 50 rpm

Solução de dissolução: solução tampão pH = 7,0 (solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M contendo lauril sulfato de sódio a 0,5% em peso / peso como tensoativo), 900 mL.

25 Método analítico: Espectrometria visível a UV (comprimento de onda detectado = máximo: 247 nm, mínimo: 257 nm)

#### Exemplo Experimental 6: Teste Comparativo do Perfil de Dissolução

O teste Comparativo do Perfil de Dissolução foi realizado usando-se uma formulação farmacêutica combinada de lacidipina / simvastatina preparada no Exemplo 18 e fármacos de controle (Zocor<sup>(R)</sup>: pílula única de simvastatina, MSD, Vaxar<sup>(R)</sup>: pílula única de lacidipina, GlaxoSmithkline Plc.). No caso do teste de perfil de dissolução do ingrediente lacidipina, a solução de dissolução foi alterada de um suco gástrico artificial para um suco intestinal artificial após 2 horas. O processo específico do teste do perfil de dissolução de cada ingrediente está descrito a seguir, sendo os resultados apresentados na Figura 6.

35 Quando da realização do teste de perfil de dissolução sob as condições descritas abaixo, no Exemplo 18, o ingrediente simvastatina demonstrou um comportamento de dissolução quase equivalente ao comparado com o fármaco de controle (Zocor<sup>(R)</sup>), enquanto que,

o ingrediente lacidipina demonstrou uma velocidade de dissolução muito prolongada, se comparado com o fármaco de controle (Vaxar<sup>(R)</sup>). No caso do comprimido de múltiplas camadas de lacidipina/ simvastatina de acordo com a presente invenção, velocidades de dissolução do ingrediente lacidipina estavam todas dentro de 50% até uma hora após começar o teste, o que foi bastante inferior à velocidade do fármaco de controle (cerca de 99%).

Como acima, no comprimido de múltiplas camadas de lacidipina/ simvastatina de acordo com a presente invenção, lacidipina demonstrou uma velocidade de dissolução inicial bastante inferior àquela de simvastatina, diferente dos fármacos de controle (ou seja, lacidipina de pílula única), sendo assim, o comprimido de múltiplas camadas de lacidipina / simvastatina, de acordo com a presente invenção, tem menor probabilidade de estar sujeito ao metabolismo no fígado à frente de simvastatina.

#### Método de Teste para lacidipina

Com base no método de teste de dissolução geral descrito em Korea Pharmacopoeia (8a. revisão)

Método de Teste: Método da pá, 75 rpm

Solução de dissolução: ácido clorídrico a 0,01 M, 750 mL (0 a 2 horas) suco intestinal artificial a pH 6,8, 1000 mL (após 2 horas)

Método analítico: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho

Comprimento de onda detectado: 282 nm)

Fase Móvel: Acetonitrila: solução tampão de acetato de amônio 0,05M = 80: 20

Coluna: Gel de sílica octadecil silila embalado em um tubo de aço inoxidável de 4,6 mm (diâmetro interno) e 250 mm (comprimento)

Velocidade de fluxo: 1,0 mL/minutos

#### Método de Teste para simvastatina

Com base na parte "comprimido de Simvastatina" em USP X X IX

Método de Teste: Método da Pá, 50 rpm

Solução de dissolução: solução tampão pH = 7,0 (solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M contendo lauril sulfato de sódio a 0,5% em peso / peso como tensoativo), 900 mL.

Método analítico: Espectrometria visível a UV (comprimento de onda detectado = máximo: 247 nm, mínimo: 257 nm)

#### Exemplo Experimental 7: Teste Clínico Preliminar

O teste clínico preliminar foi realizado como descrito na Tabela para comparar os efeitos terapêuticos de (i) administração única do comprimido Zocor<sup>(R)</sup> comercialmente disponível (simvastatina 20 mg, MSD), (ii) coadministração simultânea de comprimido Zocor<sup>(R)</sup> e 'comprimido Norvasc<sup>(R)</sup> (besilato de amlodipina 5 mg, Pfizer) e como um grupo experimental, (iii) uma administração cronoterapêutica de comprimido Zocor<sup>(R)</sup> e comprimido Nor-

vasc<sup>(R)</sup>. A administração cronoterapêutica foi de tal modo planejada, que o tempo de liberação dos fármacos são iguais aos da formulação combinada de acordo com a presente invenção.

Tabela 4 : Resumo do Teste Clínico

Título	Teste multicentralizado (acadêmico, teste iniciado pelo investigador), para comparação das características farmacocinéticas, eficácia e segurança em (i) uma coadministração simultânea, (ii) uma administração cronoterapêutica e (iii) uma administração única de amlodipina e simvastatina a indivíduos com hipertensão e hiperlipidemia
Objetivo	Avaliação comparativa de características farmacocinéticas estáveis, eficácia e segurança em uma coadministração simultânea e uma administração cronoterapêutica de amlodipina e simvastatina à noite
Indivíduos do teste	Oito adultos homens e mulheres com idade entre 30 e 75 anos com hipertensão e hiperlipidemia por cada grupo (total: 32 indivíduos)
Projeto do teste	Este teste clínico é planejado como segue rótulo aberto, dose única, aleatório - Fármaco 1: Norvasc <sup>(R)</sup> 5 mg (pílula única) - fármaco 2: Zocor <sup>(R)</sup> 20 mg (pílula única) Vinte e quatro indivíduos são divididos em 3 grupos , ou seja (i) um grupo de administração única com Zocor <sup>(R)</sup> , (ii) um grupo de coadministração simultânea de Norvasc <sup>(R)</sup> e Zocor <sup>(R)</sup> à noite e (iii) um grupo de administração cronoterapêutica de Norvasc <sup>(R)</sup> e Zocor <sup>(R)</sup> à noite. Cada indivíduos é administrado por 6 semanas (42 dias) comparando-se as características, farmacocinética, eficácia e segurança dos três grupos.
Avaliação	1. Avaliação da eficácia - avaliação primária: normalização da pressão sangüínea sistólica média com um medidor de pressão sangüínea automático e LDL-C são comparados entre um grupo de coadministração simultânea e um grupo de administração cronoterapêutica após finalização do teste. - Avaliação secundária: Normalização da pressão sangüínea diastólica média medido com um medidor de pressão sangüínea automático, pressão de pulso, perfis lipídicos (colesterol total (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl) e triglicérides (mg/dl) são comparados entre um grupo de coadministração simultânea e um grupo de administração cronoterapêutica após finalização do teste 2. Avaliação da concentração do fármaco Concentrações plasmáticas de simvastatina, ácido de simvastatina e amlodi-

	pina são medidos após administração, empregando-se LC/EM/EM/ Quatro grupos são comparados em termos dos seguintes parâmetros: - Área sob a curva concentração plasmática - tempo: $AUC_{0-\infty}$ , $AUC_{0-tz}$ , $AUC_{0-\infty}$ - Concentração plasmática máxima: $C_{max}$ - Meia-vida de eliminação: $T_{1/2}$		
Grupo de teste	Grupo	Fármaco e administração	Número de indivíduos
	Administração cronoterapêutica	Simvastatina (20 mg) às 19 horas Amlodipina (5 mg) às 22-23 horas	8
	Administração simultânea	Simvastatina (20 mg) e Amlodipina (5 mg) às 19 horas	8
	Administração única de Simvastatina	Simvastatina (20 mg) às 19 horas	8

Este teste foi realizado para determinar o efeito da presente invenção mediante emprego dos padrões de teste clínico nacional e estrangeiro para aprovação da medicação e redução dos números de grupos experimentais. Contudo, os indivíduos do teste foram rigorosamente controlados, e os padrões do teste clínico, foram seguidos com rigidez durante o teste. Os resultados comparativos do teste clínico estão apresentados na Tabela 5 e Figuras 7 a 10.

Tabela 5. Resultados farmacocinéticos / farmacodinâmicos do teste clínico

Teste clínico para comparação de uma administração cronoterapêutica e uma coadministração simultânea (Korea University Medical Center)				
1	Doença	Hipertensão com hiperlipidemia	Hipertensão com hiperlipidemia	Hiperlipidemia
2	Grupo	Grupo de administração cronoterapêutica (EC)	Grupo de coadministração simultânea (ENC)	Grupo de administração única de simvastatina (SS)
3	Número de indivíduos	7	9	7
Após administração diária por 41 dias				
4	pressão sanguínea sistólica	121 mmHg	127 mmHg	-
5	pressão sanguínea diastólica	80 mmHg	82 mmHg	-

6	pressão sanguínea média	94 mmHg	97 mmHg	-
7	pressão do pulso	40 mmHg	45 mmHg	-
8	Colesterol total	158 mg/dl	164 mg/dl	170 mg/dl
9	LDL	88 mg/dl	94 mg/dl	95 mg/dl
10	Lipídios neutros	107 mg/dl	143 mg/dl	134 mg/dl
11	HDL	61 mg/dl	46 mg/dl	49 mg/dl
12	S-GPT	23 IU/L	39 IU/L	31 IU/L
13	S-GOT	23 IU/L	38 IU/L	33 IU/L
14	CPK	71 IU/L	85 IU/L	117 IU/L
15	r-GPT	38 IU/L	46 IU/L	28 IU/L
16	Fosfatase alcalina	70 IU/L (nenhuma alteração significativa)	57 IU/L (nenhuma alteração significativa)	59 IU/L (nenhuma alteração significativa)
17	Efeito clínico adverso	Um caso de diarreia	Um caso de fadiga Um caso de Resfriado	-
18	Ácido de Simvastatina AUC (ng·hr/mL)	14.21	23.4	24.59
19	Simvastatina AUC (ng·hr/mL)	24.29	20.29	21.62
20	Simvastatina + ácido de Simvastatina AUC (ng·hr/mL)	38.50	43.73	46.21
21	Amlodipina AUC <sub>0-15</sub> (ng·hr/mL)	111.38	107.11	-

1. O grupo da administração cronoterapêutica demonstrou a menor pressão sanguínea sistólica e diastólica nos 41 dias da administração diária.

2. O grupo da administração cronoterapêutica demonstrou menor colesterol total e menor colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) nos 41 dias da administração diária do que o demonstrado pelo grupo da coadministração simultânea e o grupo da administração única de simvastatina.

3. O grupo de administração cronoterapêutica demonstrou a maior atividade de re-

dução dos triglicérides, o lipídio patogenicamente importante, e o grupo da administração única de simvastatina foi o segundo na redução dos triglicérides e o grupo da coadministração simultânea não demonstrou nenhuma atividade na redução dos triglicérides. Ainda que, um agente com base em estatina seja um agente que impede a síntese do colesterol, seja conhecido por inibir a síntese de triglicérides em 8 a 25% devido a síntese do colesterol ser uma etapa de determinação da velocidade da reação na síntese de lipoproteínas. O grupo da administração cronoterapêutica e o grupo da administração única de simvastatina baixou a síntese de triglicérides em 20 e 10%, respectivamente, e o grupo da coadministração simultânea não demonstrou nenhuma atividade de redução da síntese dos lipídios neutros.

Um motivo poderia ser que a concentração sanguínea desnecessariamente mais alta de simvastatina, em cerca de 30% no grupo de coadministração simultânea, fosse devido aos efeitos antagônicos suscitados por amlodipina sobre as enzimas hepáticas no fígado que parecem resultar também no controle de redução da síntese de triglicérides. Entretanto, o grupo de administração cronoterapêutica demonstrou uma síntese menor de lipídios sobre a administração única de simvastatina. Deve-se isto à atividade redutora de lipídios do fármaco amlodipina.

4. Sabe-se que, o valor de HDL deveria aumentar para melhorar doenças relacionadas com lipídio. O grupo de administração cronoterapêutica demonstrou o maior valor de aumento no HDL.

5. A formulações de segurança do fármaco foi avaliada observando-se alterações nos biomarcadores no 41° dia da administração diária tendo-se os resultados a seguir:

1) a administração cronoterapêutica demonstrou os biomarcadores de segurança mais favoráveis em termos de valores S-GPT, S-GOT, CPK,  $\gamma$ -GPT e fosfatase alcalina

2) O grupo de coadministração simultânea foi superior ao grupo de administração cronoterapêutica na concentração de simvastatina no plasma em mais de 30% ocasionando inflamação desnecessária por simvastatina.

6. Apenas dois indivíduos demonstraram três casos dos efeitos colaterais nos total de três grupos. Observou-se apenas um caso de diarreia no grupo de administração cronoterapêutica, e dois casos (fadiga e tosse) foram observados no grupo de coadministração simultânea. A concentração plasmática dos fármacos foi alterada como a seguir:

1) Concentração plasmática de ácido de simvastatina:

A administração cronoterapêutica foi inferior na concentração plasmática de ácido de simvastatina em 40% do que a coadministração simultânea e a administração de dose única de simvastatina (Tabela 6 e Figura 7). Estes dados farmacocinéticos (tabela 6) demonstram que, a administração cronoterapêutica é superior na redução de lipídios do que a coadministração simultânea. (Implicando que, uma maior concentração dos ácidos ativos de simvastatina do que de simvastatina inativa, são consumidos no fígado para impedir a

síntese de colesterol e são ainda completamente metabolizados no fígado para serem excretados através do duto biliar, porém não ingressam na corrente sanguínea).

Tabela 6. Aumento na concentração plasmática de ácido de simvastatina

Ácido de simvastatina	AUC <sub>INF</sub> (ng·hr/mL)		Aumento na concentração plasmática (%)
	Média	Desvio	
Administração única de simvastatina (SS)	24.59	13.66	-
Coadministração simultânea (ENC)	23.44	12.52	-4.67
Administração cronoterapêutica (EC)	14.21	7.67	-42.23

2) Concentração plasmática de simvastatina: Como se demonstra na Tabela 7 e na Figura 8, os três grupos foram similares na concentração plasmática de simvastatina.

Tabela 7. Aumento na concentração plasmática de simvastatina

Simvastatina	AUC <sub>INF</sub> (ng·hr/mL)		Aumento na concentração plasmática (%)
	Média	Desvio	
Administração única de simvastatina (SS)	21,62	16,93	-
Coadministração simultânea (ENC)	20,29	10,40	-6,13
Administração cronoterapêutica (EC)	24,29	5,74	12,39

3) A concentração plasmática total de simvastatina e ácidos de simvastatina, conforme fornecida na Tabela 8 demonstra que, a administração cronoterapêutica possui concentração sanguínea mais baixa das simvastatinas totais, significando que, a maior concentração delas é consumida no fígado, e, portanto, demonstra os quadros de redução lipídica mais eficazes e melhores biomarcadores (para julgamento da possibilidade do efeito colateral)

Tabela 8. Aumento na concentração plasmática de ácido de simvastatina e simvastatina

Simvastatina + Ácido de simvastatina	AUC <sub>INF</sub> (ng·hr/mL)		Aumento na concentração plasmática (%)
	Média	Desvio	

Administração única de simvastatina (SS)	46,21	30,58	-
Coadministração simultânea (ENC)	43,74	22,92	-5,36
Administração cronoterapêutica (EC)	38,50	13,40	-16,68

4) A concentração plasmática de amlodipina (Tabela 9): Concentração plasmática de amlodipina está proximamente relacionada com a atividade de redução da pressão sanguínea e ainda a uma atividade redutora de lipídio, porque amlodipina possui atividade indireta na redução lipídica pelo fato de melhorar a aterosclerose.

5 Tabela 9: Concentração plasmática de amlodipina

Amlodipina	AUC <sub>0-15</sub> (ng·hr/mL)	
	Média	Desvio
Coadministração simultânea (ENC)	107,11	20,3
Administração cronoterapêutica (EC)	111,38	17,73

Como se demonstra nas Figuras 7 a 9, a administração cronoterapêutica com o intervalo de tempo (Simvastatina primeiramente dissolvida e absorvida no fígado e a seguir, amlodipina 3-4 horas depois seguindo o mesmo curso), torna possível os ácidos de simvastatina como formas ativas serem totalmente formados de simvastatina inativa pela enzima hepática Citocromo P450 3A4 e totalmente utilizados no fígado, sendo a seguir, metabolizado pelas mesmas enzimas hepáticas para excreção através do duto biliar.

Portanto, não demonstrando concentração sanguínea desnecessariamente maior de ácidos de simvastatina como se vê no grupo de coadministração simultânea, onde as mesmas enzimas hepáticas Citocromo P450 3A4 são inibidas para indução por amlodipina na presença de simvastatina no fígado, por conseguinte, o metabolismo de simvastatina é parcial, alguns dos ácidos de simvastatina formados não são mais metabolizados após atividade. A seguir fluem para o sangue ocasionando a concentração sanguínea desnecessariamente alta de ácidos de simvastatina, o que poderia ser a origem do desenvolvimento de efeitos colaterais tais como distúrbio muscular como rabdomiólise.

Além disso, como se vê na Figura 10  $T_{emas}$  (tempo para se atingir a concentração máxima no plasma) de um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, representado por amlodipina foi retardado em cerca de 4 a 5 horas com a administração cronoterapêutica e o bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina demonstra uma atividade prolongada de redu-

ção da pressão sangüínea se for administrado à noite. Como resultado, diferentemente de um grupo com a coadministração simultânea normal, uma formulação combinada cronoterapêutica pode ter uma atividade maximizada de redução da pressão sangüínea durante o tempo entre a manhã e o meio-dia do dia seguinte, quando a pressão sanguínea é mais alta.

Como acima, a administração cronoterapêutica planejada como uma fm combinada presente, de um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, e um agente redutor de lipídio, estatina, inibe os efeitos colaterais de uma estatina, agente redutor de lipídios, em comparação com a coadministração simultânea. A administração cronoterapêutica presente também permite que um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina demonstre seus efeitos clínicos maximizados na redução da pressão sanguínea.

A tabela 10 compara a administração cronoterapêutica com a coadministração simultânea na eficácia da redução lipídica. O grupo da administração cronoterapêutica de comprimido Norvasc (besilato de amlodipina de 5 mg) e comprimido Zocor (simvastatina de 20 mg) para ser tomado com intervalo de tempo à noite, diminui mais acentuadamente a concentração plasmática de colesterol LDL e colesterol total do que o grupo da coadministração simultânea.

Como averiguado nas Figuras 7-9, espera-se que, os produtos combinados da presente invenção podem muito bem demonstrar resultado igual, de que o componente de fármaco simvastatina, transforme-se numa forma ativada no fígado pela enzima hepática citocromo P450, e exerça uma ação farmacológica total no fígado, sendo completamente metabolizada pela mesma enzima hepática para excreção através do duto biliar, sem ser afetada antagonicamente por amlodipina.

Tabela 10. Colesterol Total, HDL, LDL e lipídio neutro (\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 versus análise)

Grupo		Grupo de Administração cronoterapêutica (EC)	Grupo de coadministração simultânea (ENC)	Grupo de administração simples com Zocor
Colesterol total	Teste	225 ± 28.0	239 ± 52.9	260 ± 50.7
	D41	158 ± 25.1	164 ± 32.9	170 ± 18.9
HDL	Teste	61 ± 18.0	48 ± 13.6	52 ± 12.7
	D41	61 ± 20.5	46 ± 7.6	49 ± 7.3
LDL	Teste	153 ± 14.6	161 ± 43.1	180 ± 44.2
	D41	88 ± 11.8	94 ± 31.0	95 ± 24.6
Triglicérides	Teste	135 ± 69.3	150 ± 57.3	160 ± 72.4
	D41	107 ± 29.1	143 ± 65.2	134 ± 39.0

As Tabelas 11 e 12 demonstram os resultados relacionados à pressão sanguínea e a pressão de pulso, respectivamente, do grupo de coadministração simultânea e o grupo de administração cronoterapêutica. Isto determina que a pressão sanguínea sistólica média em repouso e a pressão sanguínea diastólica média em repouso são reduzidas significativamente no grupo de administração cronoterapêutica. Isto é devido, obviamente, à concentração sanguínea alta de amlodipina (Figura 10) no grupo de administração cronoterapêutica.

Como resultado, o grupo de administração cronoterapêutica demonstra uma superioridade em comparação com o grupo de coadministração simultânea, na redução da pressão sanguínea prolongando-se a liberação de amlodipina em cerca de 4 horas.

Tabela 11. Pressão sanguínea (\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 versus análise)

Grupo		grupo de administração cronoterapêutica (EC)	gg de coadministração simultânea (ENC)
pressão sanguínea sistólica (mm Hg)	Teste	148 ± 6.3	150 ± 5.9
	D41	121 ± 8.8	127 ± 7.1
	D42	117 ± 10.2	125 ± 8.8
pressão sanguínea diastólica (mmHg)	Teste	95 ± 4.0	95 ± 2.8
	D41	80 ± 5.4	82 ± 8.1
	D42	74 ± 8.2	79 ± 7.3
pressão sanguínea média (mmHg)	Teste	113 ± 4.5	113 ± 3.6
	D41	94 ± 5.8	97 ± 7.1
	D42	88 ± 8.6	94 ± 7.5

Tabela 12 - Pressão de pulso e frequência de pulso (\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 versus análise)

grupo		grupo de administração cronoterapêutica (EC)	grupo de coadministração simultânea (ENC)
Pressão de pulso (mmHg)	Teste	53 ± 4.3	55 ± 4.2
	D41	40 ± 7.1	45 ± 7.0
	D42	43 ± 4.6	46 ± 4.6
Frequência de pulso (bpm)	Teste	75 ± 16.2	63 ± 10.1
	D41	73 ± 14.8	72 ± 11.5
	D42	76 ± 12.5	68 ± 10.5

Resumindo, o teste clínico supra determina que a formulação combinada em crono-

terapia de um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, e um agente redutor de lipídios, estatina, de acordo com a presente invenção deve demonstrar sinergicamente, uma melhora notável na inibição do colesterol alto por um agente redutor de lipídios estatina, e diminuição da pressão sanguínea por um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, na mesma dosagem, se comparado com a coadministração simultânea dos dois fármacos, por meio dos efeitos do controle de tempo de liberação de cada componente farmacológico.

#### Aplicabilidade Industrial

Como supracitado, a presente invenção permite o produto combinado de dois fármacos demonstrando os efeitos cronoterapêuticos e os efeitos sinérgicos na melhora da eficácia, em um melhor modo e segurança. Portanto, a formulação de liberação controlada da presente invenção tem como base a teoria dos xenobióticos e da cronoterapia.

A formulação da presente invenção compreende os ingredientes ativos estatina, um agente redutor de lipídios, e um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, ambos os quais são afetados pela mesma enzima citocromo P450, de um modo tal que um deles afeta, enquanto o outro é afetado pela enzima, sendo caracterizado pelo fato das velocidades de liberação dos ingredientes supracitados serem diferentes e a dissolução e absorção de cada fármaco é iniciada a determinados intervalos de tempo de um modo controlado. Como resultado, a formulação da presente invenção é mais útil do ponto de vista farmacológico, clínico, científico e econômico, no tratamento de um distúrbio circulatório crônico, do que quando os dois fármacos são coadministrados simultaneamente sem um intervalo de tempo definido, sem considerar o padrão de ritmo cronoterapêutico.

A formulação farmacêutica combinada da presente invenção faz com que os fármacos sejam liberados a diferentes velocidades, prevenindo por esse meio, os efeitos antagônicos e diminuindo os efeitos colaterais, enquanto se mantém o efeito sinérgico dos fármacos.

Além disso, a formulação farmacêutica combinada da presente invenção é administrada uma vez ao dia como dose única, propiciando assim, conveniência na medicação e economia de tempo de receituário para instruções ao paciente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, com liberação controlada, **CARACTERIZADA** por compreender uma parte de liberação controlada contendo um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, e uma parte de liberação imediata contendo estatina, um agente redutor de lipídios, como ingredientes ativos.

2. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pela propriedade de liberação do bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, e do agente redutor de lipídios, estatina ser controlada de modo tal, que o bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, pode ser dissolvido para absorção no fígado a 4 horas após o agente redutor de lipídios, estatina.

3. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pela propriedade de liberação do bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, e do agente redutor de lipídios, estatina, ser controlada para redução da interação entre os dois ingredientes de fármaco metabolizados ao mesmo tempo no fígado via citocromo P450, sendo que o bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, pode ser liberado 2 horas após o início da liberação do agente redutor de lipídios, estatina.

4. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo bloqueador do canal de cálcio diidropiridina, ser selecionado do grupo consistindo de amlodipina, lercanidipina, lacidipina e um sal farmacêuticamente aceitável destes.

5. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, ser amlodipina e um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou um isômero do mesmo.

6. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, ser maleato de amlodipina ou besilato de amlodipina.

7. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pela formulação compreender 1 a 20 mg do bloqueador de canal de cálcio, diidropiridina.

8. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pela parte de liberação controlada compreender um material de controle de liberação selecionado do grupo consistindo de um polímero entérico, um polímero insolúvel em água, um composto hidrofóbico, um composto não polimérico hidrofílico e um polímero hidrofílico.

9. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo material de controle de liberação na parte de liberação controlada estar contido em uma proporção de 10 a 500 partes em peso em relação a 100

partes em peso de um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina.

10. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADA** pelo polímero entérico ser selecionado do grupo consistindo de ftalato acetato de polivinila, copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetil  
5 celulose, goma-laca, ftalato acetato de celulose, ftalato propionato de celulose, Eudragit L, Eudragit S e uma mistura destes.

11. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADA** pelo polímero insolúvel em água ser acetato de polivinila, copolímero de ácido metacrílico selecionado do grupo consistindo de copolímero de polietil-  
10 lacrilato-co-metilmetacrilato) ou copolímero de poli(etilacrilato-metilmetacrilato-metacrilato de trimetil aminoetila, etil celulose, acetato de celulose e uma mistura dos acima.

12. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADA** pelo composto hidrofóbico ser selecionado do grupo consistindo de um ácido graxo e um éster de ácido graxo, um álcool de ácido graxo, uma cera, um  
15 material inorgânico e uma mistura dos mesmos.

13. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 12, **CHARACTERIZADA** pelo ácido graxo e ésteres de ácido graxo serem selecionados do grupo consistindo de palmitoestearato de glicerila, estearato de glicerila, behenato de glicerila, palmitato de cetila, monooleato de glicerila, ácido esteárico e uma mistura destes, o  
20 álcool de ácido graxo é selecionado do grupo consistindo de álcool cetosteárico, álcool cetílico, álcool estearílico, e uma mistura destes, sendo a cera selecionada do grupo consistindo de cera de carnaúba, cera de abelha, cera microcristalina e uma mistura destes, sendo o material inorgânico selecionado do grupo consistindo de talco, carbonato de cálcio precipitado, fosfato de cálcio dibásico, óxido de zinco, óxido de titânio, caulim, bentonita, montmorilonita, goma V e uma mistura destes.  
25

14. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADA** pelo fato de cada composto não polimérico hidrofílico e o polímero hidrofílico ser selecionado do grupo consistindo de um sacarídeo, um derivado de celulose, uma goma, uma proteína, um derivado de polivinila, um copolímero de polimetacrilato, um derivado de polietileno, um polímero carboxivinila e uma mistura destes.  
30

15. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 14, **CHARACTERIZADA** pelo sacarídeo ser selecionado do grupo consistindo de dextrina, polidextrina, dextrana, pectina e derivado de pectina, alginato, ácido poligalacturônico, xilano, arabinóxilano, arabinogalactano, amido, amido de hidroxipropila, amilose, amilopectina e uma mistura destes, sendo que:  
35

o derivado de celulose é selecionado do grupo consistindo de hidroxipropilmetil celulose, hidroxipropil celulose, hidroximetil celulose, hidroxietil celulose, metil celulose, carbo-

ximetil celulose de sódio, succinato acetato de hidroxipropil metil celulose, hidroxietilmetil celulose e uma mistura destes;

5 a goma é selecionada do grupo consistindo de goma guar, goma de alfarrobeira, tragacanto, carragenina, goma acácia, goma arábica, goma gelana, goma xantana e uma mistura destes;

a proteína é selecionado do grupo consistindo de gelatina, caseína, zeína e uma mistura destas;

o derivado de polivinila é selecionado do grupo consistindo de um álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, dietilaminoacetato de polivinilacetal e uma mistura destes;

10 o copolímero de polimetacrilato é selecionado do grupo consistindo de um copolímero de polibutil metacrilato-metacrilato de 2-dimetilaminoetila-metacrilato de metila, um copolímero de ácido polimetacrílico-metacrilato de metila, um copolímero de ácido polimetacrílico-acrilato de etila e uma mistura destes; e

15 o derivado de polietileno é selecionado do grupo consistindo de polietileno glicol, óxido de polietileno e uma mistura destes, sendo que o polímero carboxivinila é carbômero.

16. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo agente redutor de lipídios, estatina, ser selecionado do grupo consistindo de simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, pravastatina e uma mistura destes.

20 17. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 16, **CHARACTERIZADA** pelo agente redutor de lipídios, estatina ser selecionado do grupo consistindo de simvastatina, lovastatina, atorvastatina e uma mistura destes.

25 18. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo agente redutor de lipídios estatina, estar contido em uma quantidade de 5 a 160 mg.

30 19. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** por se tratar de uma pílula única com uma estrutura de matriz bifásica, sendo que a parte de liberação controlada é colocada descontinuamente, fazendo com que a liberação controlada do bloqueador de canal de cálcio, diidropiridina, e a parte de liberação imediata seja colocada continuamente, ocasionando a liberação imediata de estatina, um agente redutor de lipídios.

20. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pela parte de liberação controlada e a parte de liberação imediata formarem uma estrutura de múltiplas camadas.

35 21. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** por se tratar de pílula única com uma estrutura em dupla camada compreendendo um núcleo interno de parte de liberação controlada e uma camada

externa da parte de liberação imediata, abrangendo o núcleo interno.

22. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** por se tratar de uma cláusula compreendendo um granulo da parte de liberação controlada e um granulo da parte de liberação imediata.

5 23. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** por se tratar de um comprimido não revestido ou um comprimido revestido.

10 24. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 23, **CHARACTERIZADA** pelo comprimido revestido compreender uma camada de revestimento de um formador de filme, um adjuvante de formação de filme, ou uma mistura destes.

15 25. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 24, **CHARACTERIZADA** pela camada de revestimento compreender pelo menos um selecionado do grupo consistindo de um derivado de celulose, um derivado de sacarídeo, um derivado de polivinila, uma cera, gordura, gelatina, polietileno glicol etil celulose, óxido de titânio, ftalato de dietila e uma mistura destes.

26. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 24, **CHARACTERIZADA** pela camada de revestimento estar contida em uma proporção de 0,5 - 15% em peso do pelo total do comprimido revestido.

20 27. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 26, **CHARACTERIZADA** pela formulação combinada ser administrada diariamente às 17 e 22 horas.

25 28. Formulação farmacêutica combinada cronoterapêutica de acordo com a reivindicação 27, **CHARACTERIZADA** pelo agente redutor de lipídios, estatina, ser liberado primeiro e o bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, ser liberado, gradualmente, 2 horas depois da administração, reduzindo, assim, a interação entre o agente redutor de lipídio, estatina, e o bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina.

Figura 1

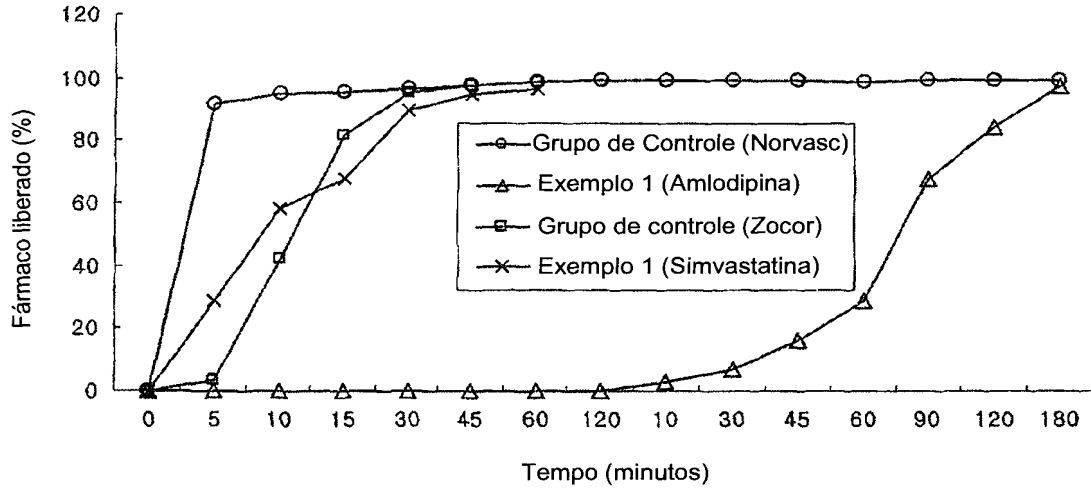


Figura 2

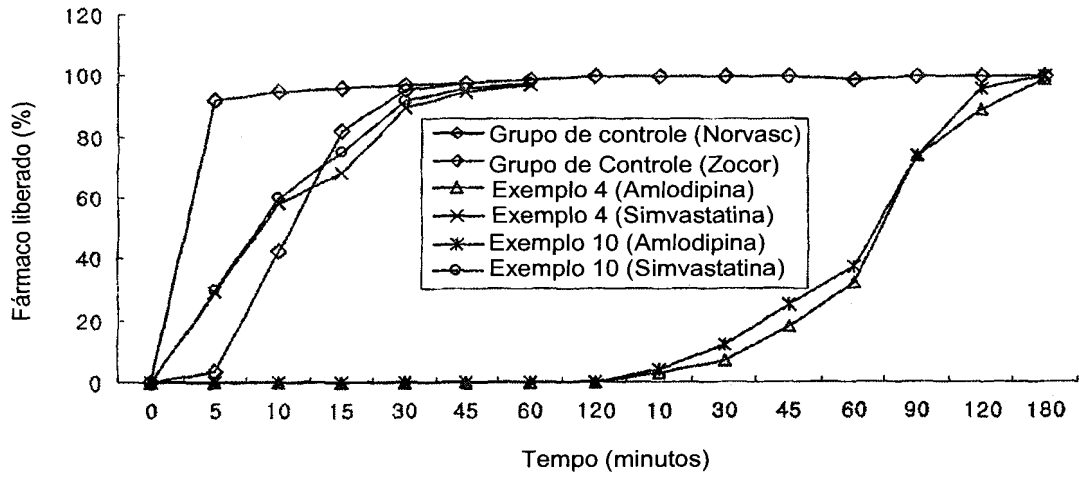


Figura 3

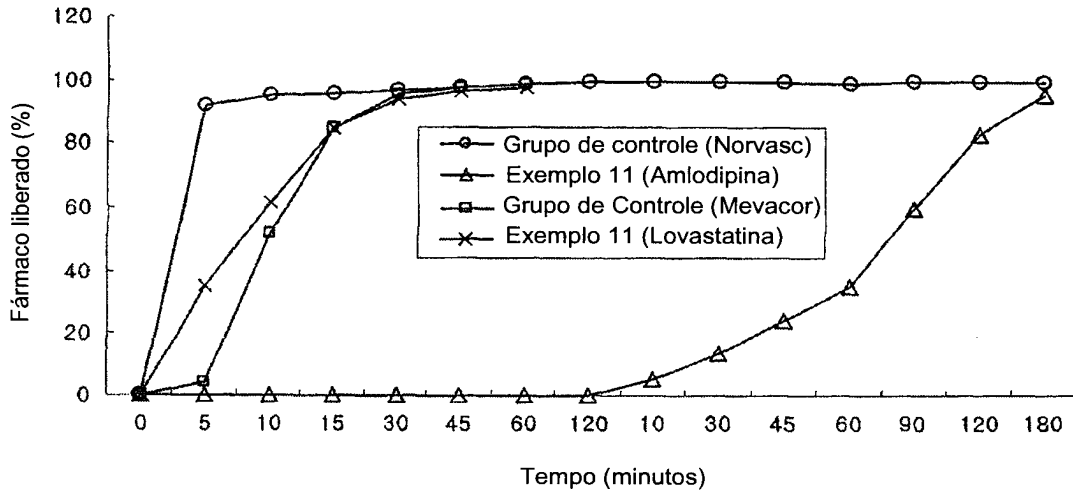


Figura 4

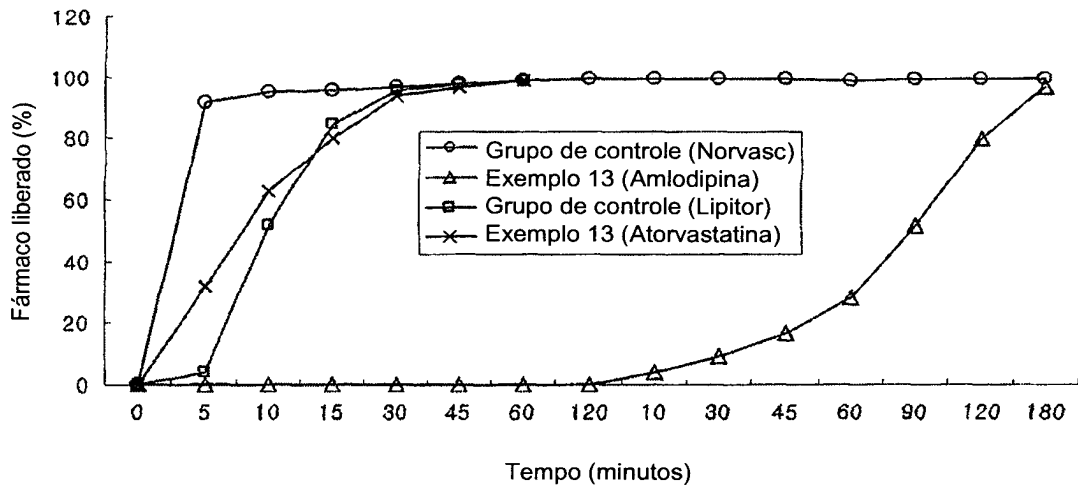


Figura 5

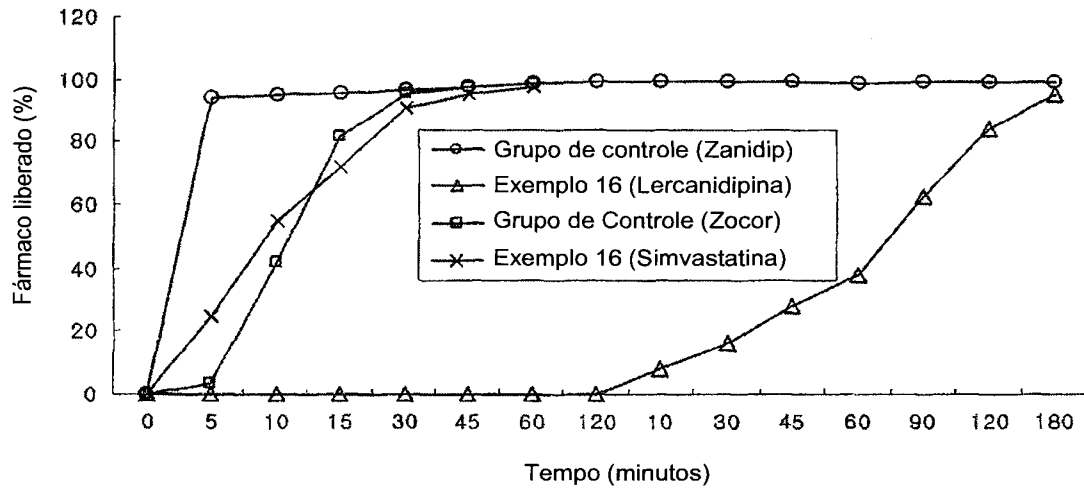


Figura 6

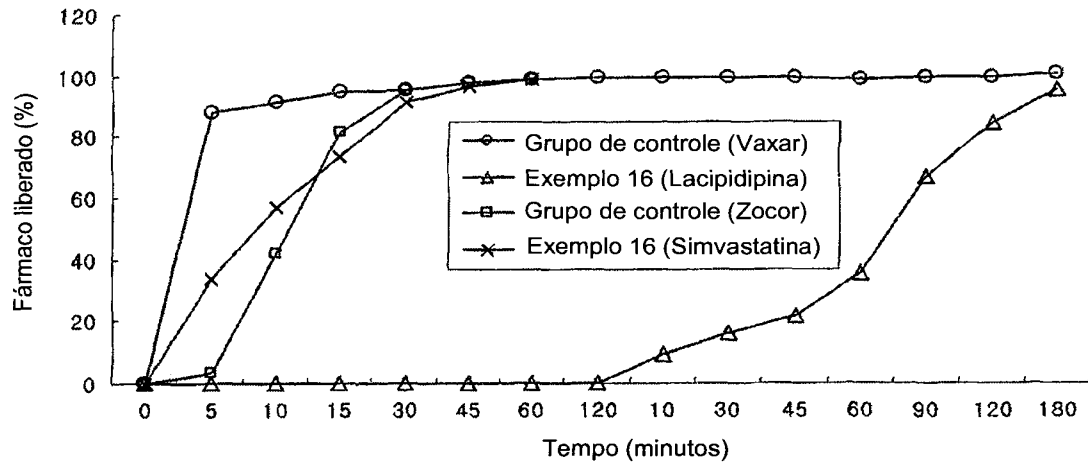


Figura 7

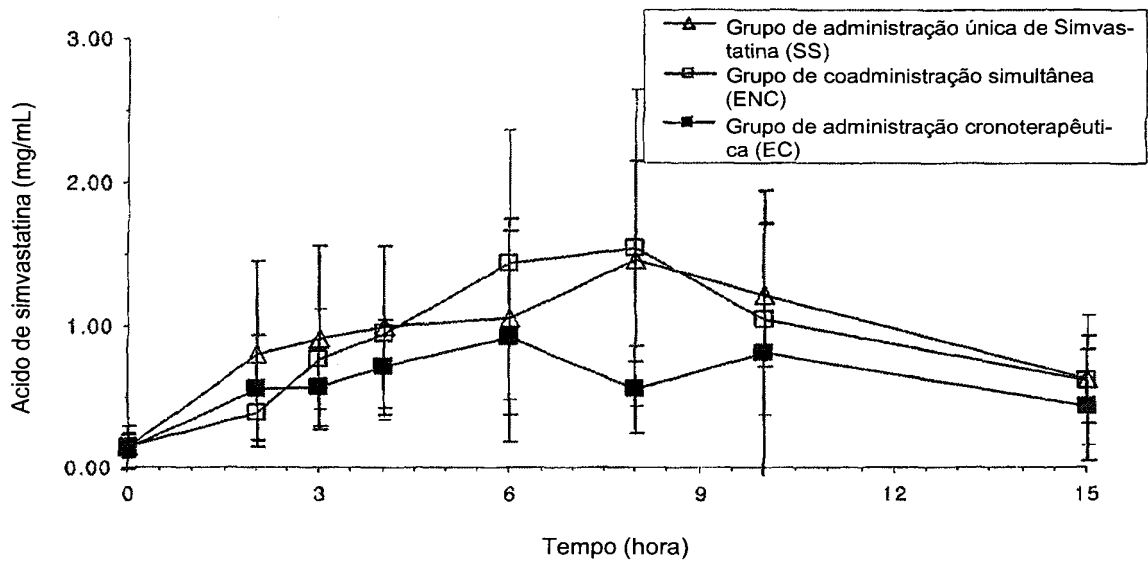


Figura 8

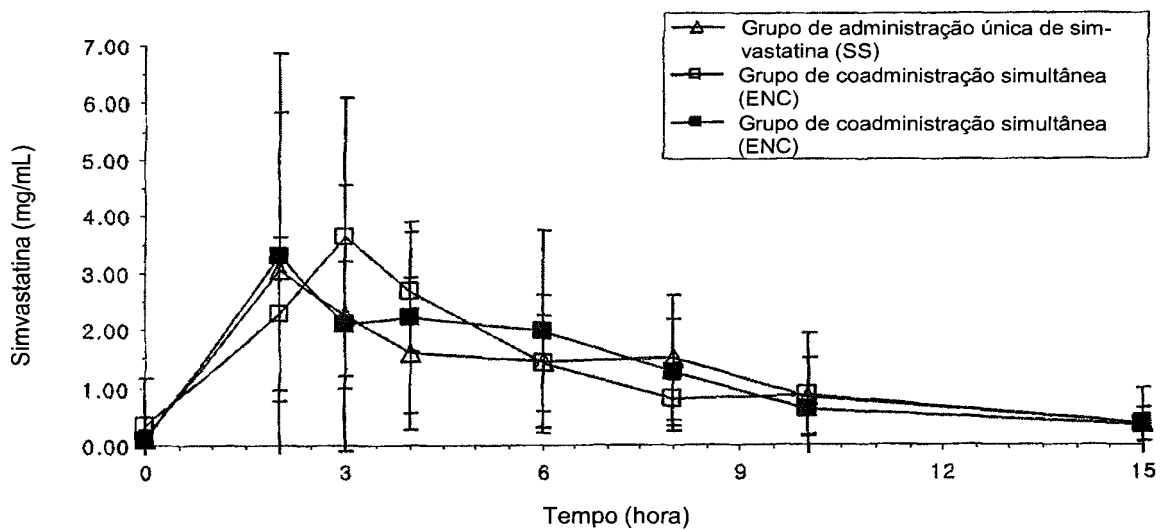


Figura 9

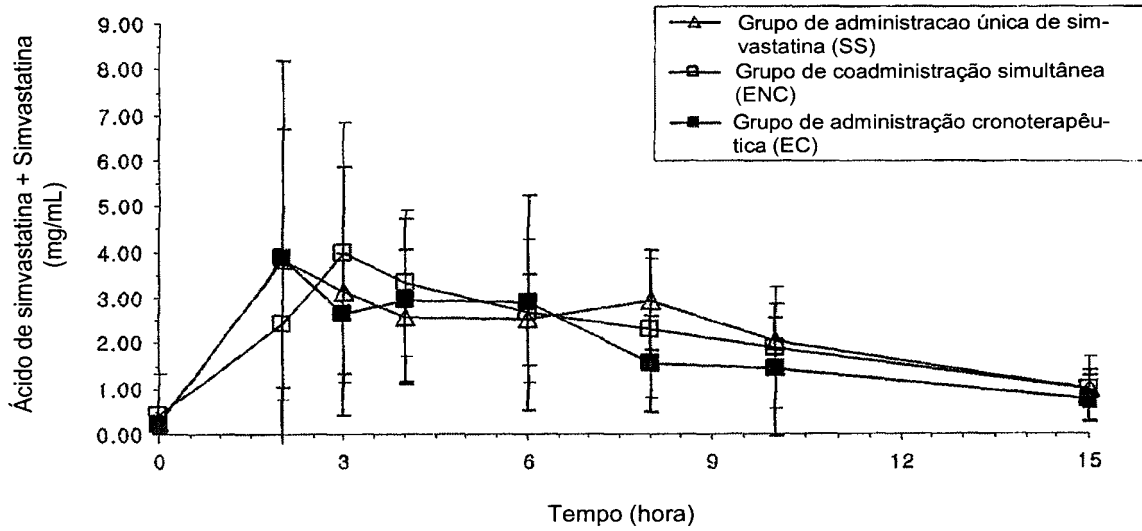
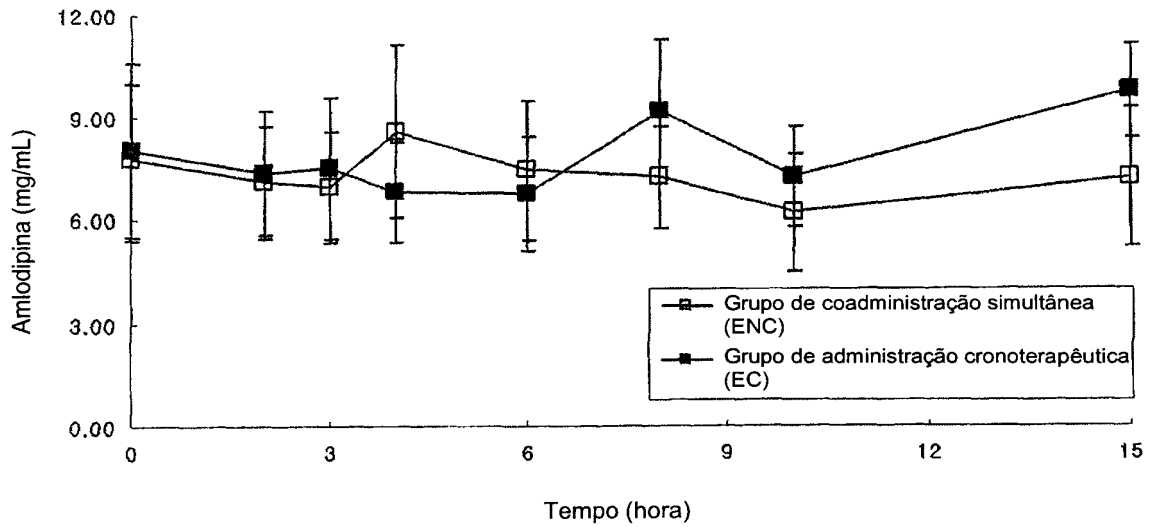


Figura 10



## RESUMO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA COM LIBERAÇÃO CONTROLADA COMPREENDENDO BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO DE DIIDROPIRIDINA E INIBIDORES DE HMG-COA REDUTASE"

5 A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica em combinação com a cronoterapêutica, planejada para o controle de liberação de cada ingrediente do fármaco combinado em uma velocidade predeterminada com base no princípio da denominada cronoterapia, pelo que, os fármacos são administrados para apresentarem atividades farmacológicas a intervalos de tempo predeterminados. A formulação da presente invenção compre-

10 ende um bloqueador do canal de cálcio, diidropiridina, que afeta o citocromo enzimático P450 e um agente redutor de lipídio, estatina, como ingredientes ativos. Além disso, ela é preparada de tal modo que, a respectiva velocidade de liberação dos ingredientes acima, pode ser controlada, prevenindo assim, efeitos antagônicos e efeitos colaterais, resultantes da interação dos ingredientes citados, enquanto ainda mantém o efeito sinérgico, propiciand-

15 do uma medicação acessível.