(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional

(43) Data de Publicação Internacional
31 de Outubro de 2013 (31.10.2013)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2013/159166 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :
A61K 31/41 (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01) *A61K 9/24* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2013/000129

(22) Data do Depósito Internacional :
18 de Abril de 2013 (18.04.2013)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
BR 10 2012 009735 4
26 de Abril de 2012 (26.04.2012) BR

(71) Requerente : **HYPERMARCAS S.A.** [BR/BR]; Rua Nova Cidade, 404, Vila Olímpia, CEP: 04547-071 São Paulo - SP (BR).

(72) Inventores : **LAHMANN, Walker Magalhães**; Rua Visconde Luz, 60 - Apto. 21, Itaim Bibi, CEP: 04537-070 São Paulo - SP (BR). **FILHO, Hilton Oliveira dos Santos**; Rua Carlos Weber, 1.553 - Apto. 122, Vila Leopoldina, CEP: 05303-000 São Paulo - SP (BR). **GUIA, Thiago Rennó dos Mares**; Rua Canário, 781 - Apto. 131, Moema, CEP: 04521-003 São Paulo - SP (BR). **JÚNIOR, Aguinaldo Campos**; Alameda Doutor Silvio de Campos, 41, Cidade Adhemar, CEP: 04416-250 São Paulo (BR).

(74) Mandatários : **EVANGELISTA, Katia Jane Ferreira** et al.; Rua Raul Pompéia, 617, Pompéia, CEP: 05025-010 São Paulo - SP (BR).

(81) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ,

(Continua na página seguinte)

(54) Title : PHARMACEUTICAL ORAL DOSAGE FORM FOR PREVENTING VASCULAR DISEASES, TABLET AS PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM AND GELATIN CAPSULE AS PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

(54) Título : FORMA FARMACÊUTICA ORAL PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS VASCULARES, COMPRIMIDO COMO FORMA FARMACÊUTICA E CÁPSULA GELATINOSA COMO FORMA FARMACÊUTICA

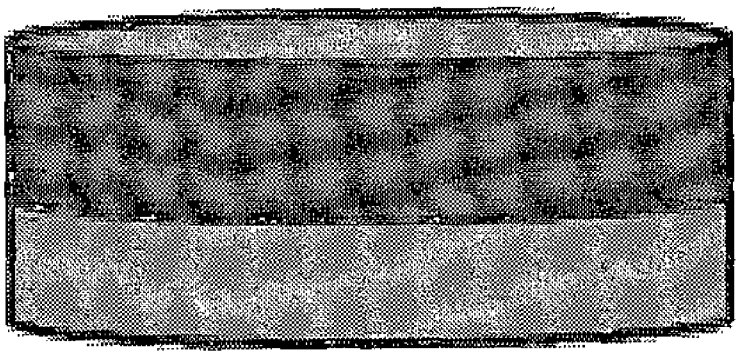


FIGURA 1

(57) Abstract : The present invention broadly relates to pharmaceutical oral dosage forms directed to therapeutic use for preventing cardiovascular and cerebrovascular diseases in mammals, preferably humans. More particularly, the invention relates to a tablet that comprises (a) one or more HMG-CoA reductase inhibitors, (b) one or more angiotensin II receptor antagonists and (c) one or more diuretics of the thiazide class.

(57) Resumo : A presente invenção refere-se de forma ampla a formas farmacêuticas orais, voltadas ao uso terapêutico na prevenção de doenças cardio e cerebrovasculares em mamíferos, preferencialmente em humanos. De forma particular a invenção refere-se a um comprimido que compreende (a) um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, (b) um ou mais antagonistas de receptores de angiotensina II e (c) um ou mais diuréticos da classe das tiazidas.

WO 2013/159166 A1

RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

FORMA FARMACÊUTICA ORAL PARA A PREVENÇÃO DE DOENÇAS VASCULARES, COMPRIMIDO COMO FORMA FARMACÊUTICA E CÁPSULA GELATINOSA COMO FORMA FARMACÊUTICA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se de forma ampla a formas farmacêuticas orais, voltadas à prevenção de doenças cardio e cerebrovasculares em mamíferos, particularmente em humanos. De forma particular a invenção refere-se a formas farmacêuticas que compreendem (a) um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, (b) um ou mais antagonistas de receptores de angiotensina II e (c) um ou mais diuréticos da classe das tiazidas, sendo que (a) não está em contato físico substancial com (b) ou (c).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Embora existam várias fórmulas e estratégias para combinações ou associações farmacêuticas compreendendo vários princípios ativos, particularmente na prevenção de doenças cardio e cerebrovasculares, existe uma busca constante por uma associação efetiva, simples, de baixo custo e segura.

As associações em dose fixa permitem maior comodidade para o paciente, ao ingerir apenas um comprimido ao invés de três diferentes, também reduzindo significativamente o custo da produção industrial, embalagem, logística e processos regulatórios. Estima-se que uma associação de dose fixa de três ativos reduziria o custo final em até 40% em relação ao custo de produção dos produtos individuais.

Entretanto, combinações ou associações em dose fixa dessa natureza enfrentam dificuldades de produção para certas formas farmacêuticas, por exemplo, comprimidos, especialmente relacionadas com:

a) Solubilidades diferentes;

b) Perfis de dissolução diferentes;

c) Incompatibilidade de excipientes;

d) Diferentes condições de estabilidade;

e) Incompatibilidade de princípios ativos.

Em vista das dificuldades constatadas acima, um problema comum é manter o desempenho que os ativos apresentam individualmente, quando estão reunidos em uma mesma forma farmacêutica que compreende vários ativos e excipientes.

De acordo com a presente invenção, foram desenvolvidas formas farmacêuticas orais que compreendem combinações de (a) inibidores de HMG-CoA redutase, particularmente estatinas estabilizadas, (b) antagonistas de receptores de angiotensina II particularmente estabilizados e (c) um ou mais diuréticos da classe das tiazidas que, de maneira surpreendente, oferecem desempenho de seus componentes como os obtidos individualmente em ensaios comparativos de bioequivalência.

Conforme sentido aqui empregado "classe das tiazidas" refere-se à estrutura de benzotiadiazinas, que são compostos bicíclicos heterocíclicos derivados de benzeno com o heterociclo dotado de 2 átomos de nitrogênio e um átomo enxofre.

Supreendentemente constatou-se que um aspecto particular para manter o desempenho individual dos ativos que compõem a forma farmacêutica da invenção é impedir ou minimizar o contato físico direto dos inibidores de HMG-CoA redutase com os outros dois ativos, que preferencialmente são misturados entre si.

Nesse sentido, uma realização particularmente preferida da invenção é um comprimido com separação física dos ativos em duas camadas, uma camada contendo um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, e outra camada contendo uma mistura de um ou mais antagonistas de receptores de

angiotensina II com um ou mais diuréticos da classe das tiazidas.

Entende-se como condições ótimas obtidas pela invenção a liberação de drogas de acordo com o perfil de dissolução dos ativos de referência, isto é, dos compostos individualizados, bem como a produção industrial robusta e reprodutível.

A associação de diferentes ativos em uma mesma forma farmacêutica não é um procedimento óbvio. Por exemplo, em comprimido de dupla camada, requer-se uma expressiva força de compressão para que a camada inferior seja suficiente pressionada pela camada superior, processo que difere substancialmente da compressão simples.

Assim uma formulação específica para formas farmacêuticas sólidas orais de ativos em combinações de doses fixas requerem formulações específicas para a união de duas ou três camadas, ou ainda para a inclusão de formas multiparticuladas ("pellets") em comprimidos ou cápsulas, ou ainda para o depósito de ativos farmacêuticos em polímeros de revestimento.

As formulações elaboradas conforme a invenção apresentam comportamento *in vitro* e *in vivo* de seus constituintes ativos similar ao desempenho obtido pelas formas simples dos produtos isolados.

Os produtos isolados são comprimidos simples, ou seja, formas farmacêuticas especialmente simples se comparadas às formas farmacêuticas de combinação de ativos.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

As formas farmacêuticas da invenção são voltadas à prevenção de doenças cardio e cerebrovasculares, particularmente da hipertensão arterial, doença arterial coronariana, síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral. Os princípios ativos da preparação da invenção

estão comentados abaixo.

INIBIDORES DE HMG-CoA REDUTASE

As estatinas são conhecidas como inibidores de HMG-CoA (onde HMG-CoA é um acrônimo para "3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A"), uma enzima localizada no tecido hepático, que produz mevalonato, uma pequena molécula usada na síntese de colesterol e outros derivados do mevalonato. Sua inibição reduz a quantidade de colesterol produzida o que, por sua vez, reduz a quantidade total de colesterol LDL ("low density lipoprotein", ou lipoproteína de baixa densidade). Como altas taxas de colesterol LDL estão associadas à morbidade e mortalidade por eventos cardio e cerebrovasculares, o efeito do uso constante de estatinas é particularmente adequado à prevenção de tais eventos.

Sabe-se que as estatinas têm baixa estabilidade em meio ácido, beneficiando-se de um ambiente francamente alcalino para minimizar sua degradação, por exemplo, com a utilização de carbonato de cálcio, hidróxido de sódio, fosfato de sódio, hidróxido de potássio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de potássio, etc.

O ambiente alcalino favorece a dissolução desse ativo, possibilitando sua adequada absorção pelo trato gastrointestinal.

ARA - ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

A classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) é útil no tratamento da hipertensão. Por exemplo, a losartana, primeiro ARA a ser disponibilizado no mercado, atua bloqueando os receptores AT1 da angiotensina II. Seus efeitos são: vasodilatação direta, impedindo o aumento da produção de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, diminuindo a retenção de sódio e água, evitando assim a hipervolemia e a consequente hipertensão

arterial.

DIURÉTICOS DA CLASSE DAS TIAZIDAS

Diuréticos reduzem a pressão sanguínea pela redução do volume plasmático e volume extracelular.

As tiazidas foram originalmente sintetizadas com o objetivo de serem inibidoras da anidrase carbônica (classe de diuréticos que diminui a reabsorção de HCO_3^- e, indiretamente, de Na^+). Contudo, as tiazidas (incluindo a hidroclorotiazida) são inibidores muito fracos da anidrase carbônica. Em particular a hidroclorotiazida pertence ao grupo dos saluréticos e atua no túbulo distal do nefron no nível do cotransportador sensível das tiazidas (TSC) que é um canal de simporte Na^+/Cl^-. Deste modo há uma maior excreção de NaCl e de água (por efeito osmótico). Esta perda de água aumenta a diurese e diminui o volume líquido extracelular e consequentemente reduz a pressão sanguínea.

O estudo americano ALLHAT (acrônimo das palavras em inglês "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial", cuja tradução é: "Teste de tratamento anti-hipertensivo e abaixador de lipídeos para evitar ataques cardíacos", detalhado em http://www.nhlbi.nih.gov/health/allhat/facts.htm) demonstrou que hidroclorotiazida não só é tão eficaz quanto outras drogas, mas também previne mais complicações cardiovasculares que outras drogas. Associado ao seu baixo custo, fator importante numa terapia que se pode prolongar para o resto da vida, faz dele um fármaco de primeira linha no controle da hipertensão.

A presente invenção objetiva a combinação dos três ativos acima mencionados em formas farmacêuticas orais, com separação física específica dos ativos farmacêuticos, favorecendo aspectos de estabilidade, dissolução e compatibilidade entre eles.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1 - Comprimido de dupla camada, onde uma camada com um ou dois ativos farmacêuticos é comprimida sobre outra camada, com um ou dois ativos, totalizando três ativos.

Figura 2 - Comprimido de tripla camada, onde cada camada com um ativo farmacêutico é comprimida sequencialmente, totalizando três camadas e três ativos.

Figura 3 - Comprimido de dupla camada contendo multiunidades ("pellets") de um ativo farmacêutico.

Figura 4 - Comprimido monobloco contendo multiunidades ("pellets") com um ou dois ativos farmacêuticos.

Figura 5 - Comprimido com revestimento polimérico no qual estão inclusos um ou dois ativos farmacêuticos.

Figura 6- Comprimido incluso no comprimido, ou "tablet in tablet", onde os ativos são separados fisicamente pelos dois comprimidos.

Figura 7 - Cápsula gelatinosa dura contendo formas multiparticuladas em pellets de três ativos.

Figura 8 - Perfil de dissolução da atorvastatina, obtido pela invenção, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 900 mL.

Figura 9 - Perfil de dissolução da hidroclorotiazida, obtido pela invenção, em meio HCl 0,1N aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 10 - Perfil de dissolução da hidroclorotiazida, obtido pela invenção, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 11 - Perfil de dissolução da hidroclorotiazida, obtido pela invenção, em água purificada, aparato

farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 12 - Perfil de dissolução da hidroclorotiazida, obtido pela invenção, em meio Fessif, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 13 - Perfil de dissolução da losartana, obtido pela invenção, em meio HCl 0,1N aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 14 - Perfil de dissolução da losartana, obtido pela invenção, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 15 - Perfil de dissolução da losartana, obtido pela invenção, em água purificada, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 16 - Perfil de dissolução da losartana, obtido pela invenção, em meio Fessif, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL.

Figura 17 - Perfil de dissolução da atorvastatina em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 900 mL - curva obtida com o produto Citalor 10 mg que contém apenas esse ativo.

Figura 18 - gráfico do comportamento durante teste de estabilidade de 12 meses dos ativos atorvastatina, losartana e hidroclorotiazida compreendidos em comprimido conforme a invenção, descrito mais adiante em um exemplo de realização.

O meio Fessif ("*Fed state simulated intestinal fluid*") é um meio de dissolução de comprimidos in vitro que simula

em vários aspectos a composição do fluido intestinal, como pH, osmolaridade, presença de surfactantes, viscosidade e outras características. Ver descrição, por exemplo, em: http://biorelevant.com/site media/upload/literature/Marques Dissolution Media 2004.pdf

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a formas orais farmacêuticas caracterizadas por compreender (a) um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, particularmente estatinas estabilizadas com agentes alcalinizantes, (b) um ou mais antagonistas dos receptores de angiotensina II e (c) um ou mais diuréticos da classe das tiazidas, sendo que (a) não está em contato físico substancial com (b) ou (c).

"Formas orais" são preferencialmente formas orais sólidas, por exemplo, comprimidos de dupla camada, comprimidos de tripla camada, comprimidos monoblocos com inclusão de ativos separados fisicamente, comprimidos revestidos, comprimidos com revestimento aditivado com ativos e cápsulas contendo formas multiparticuladas, ou pellets, de dois ou três ativos.

Sem excluir quaisquer outros, inibidores de HMG-CoA redutase adequados à invenção são uma ou mais estatinas, particularmente escolhidas entre atorvastatina, sinvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, cerivastatina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. De forma particular utiliza-se atorvastatina ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Dentro de uma realização particular da invenção, ditas estatinas são estabilizadas por um ou mais agentes alcalinizantes, por exemplo, carbonato de cálcio, hidróxido de sódio, fosfato de sódio, hidróxido de potássio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, e

carbonato de potássio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio, hidróxido de alumínio-magnésio.

Sem excluir quaisquer outros, ditos ARA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II adequados à invenção são um ou mais entre losartana, irbesartana, valsartana, olmesartana, telmisartana, azilsartana, eprosartana, candesartana e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. De forma particular utiliza-se losartana ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Sem excluir quaisquer outros, diuréticos da classe das tiazidas adequados à invenção são um ou mais entre ciclotiazida, triclorometiazida, ciclopentiazida, politiazida, bendroflumetiazida, hidroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, benzotiazida, flumetiazida, metilciclotiazida, butiazida, penflutizida. De forma particular utiliza-se hidroclorotiazida ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Uma realização particular da invenção é um comprimido que contém entre 2 e 50 mg de atorvastatina, entre 5 e 120 mg de losartana e entre 5 e 75 mg de hidroclorotiazida.

Uma realização particular da preparação oral sólida da invenção é um comprimido, contendo (a) granulado ou mistura simples com excipientes contendo um inibidor de HMG-CoA redutase, particularmente uma estatina estabilizada, (b) um granulado ou mistura simples com excipientes contendo um ARA, (c) granulado ou com excipientes de diurético da classe das tiazidas, em que (a) não está em contato físico substancial com (b) ou (c).

Uma realização particular da invenção é um comprimido com duas camadas distintas (como observado na Figura 1), sendo que uma camada é de granulado formulado compreendendo um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, particularmente

atorvastatina estabilizada, e a outra camada é uma combinação de (a) granulado formulado compreendendo um ou mais ARAs, particularmente losartana estabilizada, e (b) granulado de solução sólida de um ou mais diuréticos da classe das tiazidas, particularmente hidroclorotiazida.

Em outra realização particular da invenção os três ativos podem estar distribuídos em três camadas diferentes, constituindo-se um comprimido de camada tripla, como pode ser observado na Figura 2.

Granulados ou misturas simples com excipientes dos três componentes essenciais das formas orais sólidas da invenção podem ser produzidos separadamente. Dessa forma são vantajosamente respeitados os aspectos específicos relativos à estabilidade e solubilidade de cada ativo possibilitando o melhor aproveitamento de suas características - ou seja, mistura simples de excipientes ao diurético de tiazida, particularmente hidroclorotiazida, o pH alcalino aplicável aos inibidores de HMG-CoA redutase sensíveis à acidez, particularmente à atorvastatina e a aditivação desejada dos ARA, particularmente losartana. De forma particular o pH de um granulado com inibidores de HMG-CoA redutase deve estar acima de 6.

Em outra realização preferencial os ativos podem ser combinados em um comprimido monobloco, com inserção de pellets ou granulados no seu interior, como pode ser observado nas Figuras 3 e 4.

Entenda-se "pellets" como aglomeração de pós finos contendo uma ou mais substâncias ativas e respectivos excipiente(s), em pequenas unidades esferoidais. Essas unidades esferoidais, produzidas por esferonização ou adição, são unidades independentes que não contém necessariamente a dose completa requerida do ativo, mas o conjunto de pellets apresenta a dose necessária.

Comprimidos contendo pellets apresentam separação física de ativos. Em comprimidos monoblocos, os ativos podem estar presentes em um ou mais tipos de pellets diferentes, imersos na mistura comprimida. A invenção contempla, num exemplo particular, pellets que compreendem conjuntamente ARA e diuréticos tiazida.

Em outras realizações possíveis da invenção são produzidos comprimidos monoblocos ou de dupla camada, com ou sem pellets, com revestimento que contém um ou mais dos ativos farmacêuticos. Por exemplo, um dos ativos é misturado ao material de revestimento e aspergido sobre o comprimido, propiciando a separação física dos ativos, como pode ser observado na Figura 5. Exemplos particulares não limitativos de realizações desta alternativa seguem abaixo:

- um revestimento contém atorvastatina e reveste um núcleo que contém mistura de losartana e hidroclorotiazida;
- um comprimido de duas camadas, uma de losartana e outra de hidroclorotiazida, tem revestimento que contém atorvastatina;
- um revestimento contendo mistura de losartana e hidroclorotiazida reveste um núcleo que contém atorvastatina;
- um comprimido de duas camadas, uma de losartana e outra de atorvastatina, tem revestimento que contém hidroclorotiazida;
- um comprimido de duas camadas, uma de hidroclorotiazida e outra de atorvastatina, tem revestimento que contém losartana;

Em outra realização particular os comprimidos são construídos no sistema comprimido-no-comprimido ("tablet-on-tablet") onde um granulado ou mistura simples está contido dentro de outro comprimido, como pode ser observado na Figura 6.

Em outra realização particular os ativos são combinados em pequenos comprimidos, pós ou pellets, que preenchem cápsulas gelatinosas, mantida a separação física dos ativos, como pode ser observado na Figura 7.

COMPRIMIDOS

Comprimidos revestidos de liberação imediata ou prolongada são formas farmacêuticas sólidas administráveis por via oral, que podem ser produzidas por compressão física do princípio ativo e dos excipientes, ou seja, o conjunto de substâncias que dão forma, compressibilidade, resistência mecânica e modulam a liberação do princípio ativo. Há um núcleo, qual seja o conjunto formado por excipientes e princípios ativos, revestido com uma película que oferece isolamento do núcleo em relação ao contato com o ar atmosférico, mas solúvel em contato com o meio gastrointestinal.

Os núcleos podem ser produzidos por granulometria via seca ou úmida. Os grânulos podem ser produzidos, por exemplo, com o auxílio de dióxido de silício, celulose microcristalina, por exemplo, Avicel®, carboidratos, amidos, e outros. Como aglutinantes podem ser utilizados gelatina, alginato, éteres de celulose, como por exemplo, CMC (carboxi-metil-celulose) e HPMC (hidroxi-propil metil celulose), polietileno glicóis, óxido de etileno na forma polimerizada, polivinilpirrolidonas, povidonas. Podem ainda ser utilizados produtos detergentes como lauril sulfato de sódio ou dodecil sulfato.

No método via úmida, a massa, formada, por exemplo, da dispersão sólida de mistura de princípio ativo, celulose microcristalina e dióxido de silício coloidal, é misturada em moinho rotativo. A seguir a massa é transferida para um granulador - por exemplo, GLATT®, adicionando-se solventes, tal como álcool etílico ou povidona, até dispersão

completa. Os grânulos são secos, colocando-se a massa composta por ativo e excipientes em leito fluidizado, e efetuando-se a seguir a compressão, que pode ser feita em máquinas de comprimir, por exemplo, FETTE®.

A massa da mistura, antes da compressão, pode receber pellets esferonizados ou construídos por adição. As pequenas esferas, contendo ativos, podem ser misturadas à massa de excipientes de forma ativa, mantendo um aspecto uniforme de distribuição dos pellets no interior do comprimido monobloco ou dupla camada.

Técnicas usuais de compressão são descritas, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. Vol. 11 (1995) (Mack Publishing Co., Pennsylvania) e Remington's Pharmaceutical Sciences, Capítulo 89, páginas 1633-1658 (Mack Publishing Company, 1990).

A compressão pode ser feita em máquinas compressoras rotativas, por exemplo, FETTE®, a forma dos núcleos (biplanares convexas, cilíndricas, oblongas, etc.) e tamanhos podem ser variados, em comprimidos monoblocos, ou com duas ou três camadas.

O revestimento de um comprimido visa à preservação de estabilidade do (s) princípio(s) ativo(s), pela proteção oferecida no isolamento do núcleo em relação ao meio exterior. Preferencialmente o revestimento é hidrófilo, permeável à água e ao ambiente úmido do trato gastrointestinal.

Os materiais formadores de revestimentos são, por exemplo, misturas de polivinilpirrolidona ou de copolímero de polivinilpirrolidona e polivinil acetato com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou misturas de derivados de celulose como hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose. Estes polímeros são dispersos em álcool etílico ou água

para constituir-se o veículo de aplicação. À solução de polímeros em água ou álcool podem ser adicionados pigmentos, talco ou agentes umectantes. Podem ainda ser adicionados corantes e pigmentos, para coloração agradável e diferenciada da forma farmacêutica, como por exemplo, dióxido de titânio e óxido férrico.

De acordo com a invenção, o revestimento do comprimido pode receber ativos farmacêuticos. Assim, comprimidos com um ou mais ativos, separados em camada ou com pellets, ou com granulados produzidos separadamente, podem receber recobrimento polimérico aditivados com ativos farmacêuticos.

De forma particular o revestimento é um polímero, tal como um ácido policarboxílico, por exemplo ftalato de hidroxipropil-metil-celulose, polivinil-pirrolidona ou polímeros denominados "polímeros entéricos", como o Eudragit L30D, dispersos em água com adição de amônio ou outro agente alcalino.

O material formador de revestimento pode ser aspergido sobre o comprimido na forma de dispersão aquosa ou alcoólica, usando-se equipamentos de revestir rotativos, como GLATT® ou ACCELA COTA®. Podem ser adicionados à dispersão plastificantes como trietil acetato, outros ftalatos, ou polietileno glicóis.

As formas farmacêuticas da presente invenção, particularmente comprimidos, podem conter uma variedade de excipientes conhecidos, como desintegrantes, diluentes, glidantes e corantes. Entre os desintegrantes podem ser usados os que possuem grande coeficiente de expansão, como crospovidone, croscarmelose e glicolato de amido. Os diluentes podem ser sacarose, dextrose, manitol, sorbitol, amido, celulose microcristalina e outros excipientes conhecidos da arte.

Lubrificantes e glidantes podem ser empregados na produção de comprimidos. Exemplos de lubrificantes e glidantes podem ser óleos vegetais hidrogenados, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, sílica coloidal, talco ou misturas dos excipientes acima. Um lubrificante preferencial é o estearato de magnésio ou misturas de estearato de magnésio com sílica coloidal.

Os excipientes usados para a compressão são de preferência aglutinantes, como amidos de diversas origens, por exemplo, de milho, celulose microcristalina, como por exemplo o produto Avicel®, dióxido de silício, como por exemplo Aerosil®, manitol, lactose e polietileno glicol de peso molecular de 400 a 6.000 Da, polivinilpirrolidona, como por exemplo Polyplasdone®, carboximetilcelulose, hipromelose, carboximetilamido, fosfato dicálcico, talco e lubrificantes como estearato. Também podem ser adicionados corantes diversos, especialmente para a diferenciação entre as diversas dosagens.

DESEMPENHO IN VITRO

Em relação ao desempenho *in vitro* as técnicas de construção de comprimidos apresentam desempenho específico. Uma das maneiras aceitas de avaliar o desempenho *in vitro* de comprimidos é a "dissolução" ou ainda o "perfil de dissolução".

"Perfis de dissolução" significa a determinação de várias concentrações do fármaco no meio de dissolução, em diferentes tempos de coleta, a fim de determinar a curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, em aparatos padronizados, como por exemplo na Farmacopeia Americana número 31.

Um fármaco administrado oralmente somente pode ser absorvido se estiver dissolvido nos meios

gastrointestinais, o que ocorre somente após sua liberação da forma farmacêutica.

Os gráficos de perfis de dissolução são plotagens do percentual nominal do ativo farmacêutico incluso na forma farmacêutica coletados no meio de dissolução, isto é, dissolvidos *versus* o tempo de cada coleta.

Os perfis de dissolução têm influência direta no desempenho *in vivo* das formas farmacêuticas. No limite teórico, se não houver dissolução, ou for insignificante, não ocorrerá absorção do fármaco e consequentemente este não terá efeito biológico algum. Por outro lado, a dissolução indica que um fármaco insolúvel, tratado pelos excipientes, torna-se solúvel.

Além das características de solubilidade da droga e do efeito dos excipientes usados, a construção da forma farmacêutica tem efeito direto no perfil de dissolução. Um comprimido com maior força de compressão, por exemplo, pode reter o fármaco por mais tempo, impactando o efeito biológico do fármaco.

Assim, o perfil de dissolução é uma expressão típica do fármaco em determinada forma farmacêutica, com impacto direto sobre seu desempenho clínico.

Uma das formas de medir a dissolução do fármaco em uma forma farmacêutica é a "eficiência da dissolução", isto é, a área sob a curva do perfil de dissolução em relação à área total do gráfico plotado, em percentual.

Uma eficiência de dissolução de 50% significa que, no tempo total do experimento, a área sob a curva do perfil de dissolução representa 50% da área total do gráfico. Em uma situação hipotética, se um comprimido dissolve 100% do fármaco instantaneamente, a eficiência de dissolução seria 100%. Por outra via, se um comprimido não liberasse nenhum percentual do fármaco, seria totalmente ineficiente, isto

é, a eficiência de dissolução seria 0%.

Para a correta simulação do comportamento *in vivo* são usados vários meios de dissolução, como água, tampão pH 6,8, ácido clorídrico, meios biorrelevantes Fessif. O perfil de dissolução típico destas formas farmacêuticas da invenção pode ser observado nas Figuras 8 a 15.

O conjunto de núcleo mais o revestimento ou da cápsula permite a estabilidade do princípio ativo por um período mínimo de 1 anos. A estabilidade pode ser definida como a ausência de degradação em limites legalmente aceitáveis, isto é, apresentando teor de princípio ativo de 90 a 110% em um período de no mínimo 1 ano.

A Figura 18 mostra o comportamento dos ativos atorvastatina, losartana e hidroclorotiazida durante a estabilidade de 12 meses. A atorvastatina mantém o teor acima de 98%, sendo permitidos 2,0% de impurezas e degradantes. A losartana e hidroclorotiazida apresentam impurezas máximas de: benzotiadiazine abaixo de 1%, 1-H dimer abaixo de 0,5% e 2-H dimer abaixo de 0,5%, totalizando máximo de 2% para os dois ativos combinados, mensurados por cromatografia liquida de alta performance.

Sabe-se que o técnico no assunto, com o auxílio das informações e dos exemplos contidos neste documento podem fazer realizações particulares da invenção não expressamente descritas, mas que apesar de forma distinta, visam à mesma função para atingir o mesmo resultado. Tais realizações equivalentes estão cobertas pelas reivindicações anexas.

EXEMPLOS

Apresenta-se a seguir um exemplo de realização da presente invenção, relativa a comprimidos revestidos em dupla camada com separação de granulados. Tal exemplo é meramente ilustrativo de uma realização particular da

invenção, sem que por esse motivo imponha qualquer limitação além do que está contido nas reivindicações mais além.

CAMADA 1

Atorvastatina amorfa - 10 mg
Celulose microcristalina (Avicel® PH 302) - 50 mg
Lactose - 50 mg
Fosfato dissódico - 65mg
Croscarmelose - 12,5
Estearato de Magnésio -1,5 mg
PROCESSO
Todos os itens acima são misturados em misturador V por 15 minutos, em mistura simples.

CAMADA 2

Losartana potássica - 50 mg
Hidroclorotiazida - 12,5 mg
Dióxido de silício - 6 mg
Celulose microcristalina 200 - 75 mg
Lactose monoidratada 11 SD ("spray dried") - 134 mg
Amido de milho totalmente pré-gelatinizado - 18 mg
Estearato de magnésio- 4,5 mg

PROCESSO

A losartana potássica, a hidroclorotiazida e dióxido de silício coloidal foram passados através de malha 1,0 mm, transferidos para o misturador e homogeneizados por 5 minutos. Foram adicionados ao misturador a celulose microcristalina 200 e o amido totalmente pré-gelatinizado previamente passados em malha 1,0 mm. Homogeneizou-se por 10 minutos. Adicionou-se ao misturador a lactose 11SD, previamente passada em malha 1,0 mm. Homogeneizou-se por 10 minutos. Adicionou-se ao misturador o estearato de magnésio vegetal previamente passado por malha 0,250 mm. Misturou-se por 5 minutos.

Após compressão em dupla camada das camadas 1 e 2, foi realizado o revestimento através de equipamento circular de caçamba perfurada tipo Accela-Cota.

O revestimento usado foi uma mistura comercial da empresa Colorcon, denominado Opadry II, composto de álcool poli-vinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

Os componentes do comprimido acima descrito foram avaliados quanto à eficiência de dissolução, conforme descrito abaixo, em aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31):

- Atorvastatina, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 900 mL entre 65% e 95% - Figura 8;

- Hidroclorotiazida, em meio HCl 0,1N com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 15% e 25% - figura 9;

- Hidroclorotiazida em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 45% e 75% - figura 10;

- Hidroclorotiazida em água purificada, aparato com cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 60% e 80% - figura 11;

- Hidroclorotiazida em meio Fessif, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 45% e 65% - figura 12;

- Losartana, em meio HCl 0,1N aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 10% e 25% - figura 13;

- Losartana, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 65% e 85% - figura 14;

- Losartana, em água purificada, aparato com cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 75% e 95% -

figura 15;

- Losartana, em meio Fessif, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 40% e 60% - figura 16.

- Atorvastatina curva obtida com o produto Citalor 10 mg da empresa Pfizer, que contém apenas esse ativo - em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 900 mL - figura 17

As curvas de dissolução representam a expressão do mecanismo de liberação dos ativos do interior da forma farmacêutica. Assim, é possível modular a liberação para proteção do ativo farmacêutico, além de melhorar as condições de solubilização. Os excipientes têm como função exatamente a otimização do comportamento do ativo farmacêutico. Para a presente invenção, os ativos atorvastatina e hidroclorotiazida são ativos insolúveis em água e a losartana francamente solúvel.

As curvas de dissolução expressam, como demonstrado nas figuras de 8 a 16, a interação entre ativos e excipientes - a eficiência da dissolução é expressão, portanto, da composição farmacêutica *per si*, e processo de fabricação. Como exemplo, a hidroclorotiazida isolada, sem a presença dos excipientes, apresenta solubilidade aproximada de zero.

Verifica-se que a composição, objeto desta invenção, propicia dissolução semelhante dos ativos tanto na forma combinada quanto em comprimidos individuais. Compare-se por exemplo as curvas de dissolução observado nas figuras 8 e 17, para a atorvastatina no comprimido referência (Citalor, da empresa Pfizer, de 10 mg) e para forma combinada de ativos da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma farmacêutica oral para a prevenção de doenças vasculares caracterizada por compreender (a) um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis (b) um ou mais antagonistas dos receptores de angiotensina II ou seus sais farmacologicamente aceitáveis e (c) um ou mais diuréticos da classe das tiazidas, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que (a) não está em contato físico substancial com (b) ou (c).

2. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que (b) e (c) estão misturadas ou associadas entre si.

3. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que (a) um ou mais inibidores de HMG-CoA redutase são estatinas ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, estabilizadas com agentes alcalinizantes.

4. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que ditos inibidores de HMG-CoA redutase são uma ou mais estatinas escolhidas entre atorvastatina, sinvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, cerivastatina e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

5. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 3 caracterizada pelo fato de que dito a uma ou mais estatina é estabilizada por um ou mais agentes alcalinos escolhidos entre carbonato de cálcio, hidróxido de sódio, fosfato de sódio, hidróxido de potássio, fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, hidróxido de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio, hidróxido de alumínio

magnésio.

6. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 3 caracterizada pelo fato de que a estatina é atorvastatina ou seus sais farmacologicamente aceitáveis nas formas cristalina ou amorfa.

7. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que ditos antagonistas dos receptores de angiotensina II são um ou mais dentre losartana, irbesartana, valsartana, olmesartana, telmisartana, azilsartana, eprosartana, candesartana e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

8. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 7 caracterizada pelo fato de que o antagonista dos receptores de angiotensina II é losartana ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

9. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que ditos diuréticos da classe das tiazidas são um ou mais entre ciclotiazida, triclorometiazida, ciclopentiazida, politiazida, bendroflumetiazida, hidroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, benzotiazida, flumetiazida, metilciclotiazida, butiazida, penflutizida, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

10. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 9 caracterizada pelo fato de que o dito diurético é a hidroclorotiazida ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

11. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que compreende entre 2 e 50 mg de atorvastina, entre 5 e 120 mg de losartana e entre 5 e 75 mg de hidroclorotiazida.

12. Comprimido como forma farmacêutica de uma das reivindicações 1 a 11 caracterizado pelo fato de ser dotado

de duas camadas, uma primeira camada compreendendo atorvastatina e excipientes, e a outra camada compreendendo losartana e hidroclorotiazida e excipientes.

13. Comprimido de acordo com a reivindicação 12 caracterizado pelo fato de compreender atorvastina entre 2 e 50 mg, losartana entre 5 e 120 mg e hidroclorotiazida entre 5 e 75 mg.

14. Comprimido de acordo com a reivindicação 12 caracterizado pelo fato de ser dotado de três camadas, sendo uma primeira camada de atorvastatina e excipientes, uma segunda camada de losartana e excipientes e a terceira de hidroclorotiazida e excipientes em qualquer ordem de compressão.

15. Comprimido de acordo com a reivindicação 12 caracterizado pelo fato de ser comprimido monobloco com separação de granulados, sendo um granulado de atorvastatina, outro de losartana e um terceiro de hidroclorotiazida.

16. Comprimido de acordo com reivindicação 11 caracterizado pelo fato de conter unidades multiparticuladas ("pellets") de atorvastatina com separação física de atorvastatina em relação à hidroclorotiazida e losartana e excipientes.

17. Comprimido de acordo com uma das reivindicação 12 a 16 caracterizado pelo fato de ser um comprimido revestido.

18. Comprimido de acordo com reivindicação 17 caracterizado pelo fato do revestimento conter atorvastatina.

19. Comprimido de acordo com reivindicação 17 caracterizado pelo fato do revestimento conter losartana e/ou hidroclorotiazida

20. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12

a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da atorvastatina, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 900 mL entre 65% e 95%.

21. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida, em meio HCl 0,1N aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 15% e 25%.

22. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 45% e 75%

23. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida em água purificada, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 60% e 80%.

24. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida em meio Fessif, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 45% e 65%.

25. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em meio HCl 0,1N aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 10% e 25%.

26. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em

rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 65% e 85%.

27. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em água purificada, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 75% e 95%.

28. Comprimido de acordo com uma das reivindicações 12 a 19 caracterizado por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em meio Fessif, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 40% e 60%.

29. Cápsula gelatinosa como forma farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 11 caracterizada pelo fato de conter pellets dos ativos (a), (b) e (c), e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

30. Cápsula de acordo com a reivindicação 29 caracterizada por compreender atorvastatina entre 2 e 50 mg por cápsula, losartana entre 5 e 120 mg por cápsula e hidroclorotiazida ser entre 5 e 75 mg por cápsula.

31. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da atorvastatina, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 900 mL entre 65% e 95%.

32. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida, em meio HCl 0,1N aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 15% e 25%.

33. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em

rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 45% e 75%

34. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida em água purificada, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 60% e 80%.

35. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da hidroclorotiazida em meio Fessif, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 45% e 65%.

36. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em meio HCl 0,1N aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, à 37° graus, em 1000 mL entre 10% e 25%.

37. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em meio tampão fosfato pH 6,8, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) com pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 65% e 85%.

38. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em água purificada, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) cesta, em rotação 100 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 75% e 95%.

39. Cápsula de acordo com uma das reivindicações 29 ou 30 caracterizada por apresentar eficiência de dissolução da losartana, em meio Fessif, aparato farmacopeico (Farmacopeia Americana número 31) pás, em rotação 50 rpm, a 37° graus, em 1000 mL entre 40% e 60%.

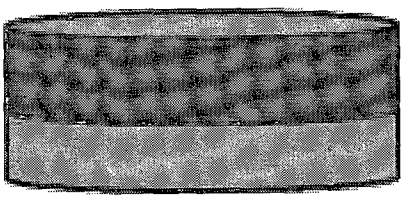


FIGURA 1

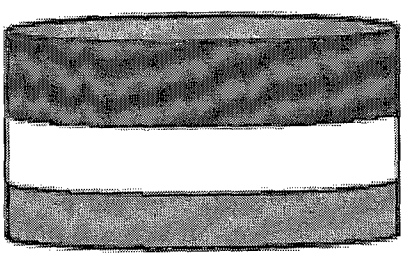


FIGURA 2

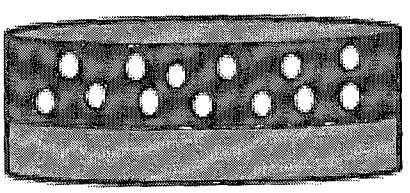


FIGURA 3

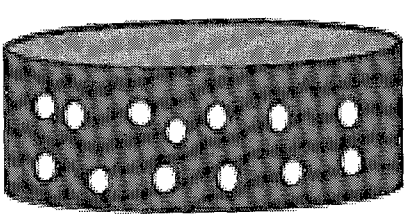


FIGURA 4

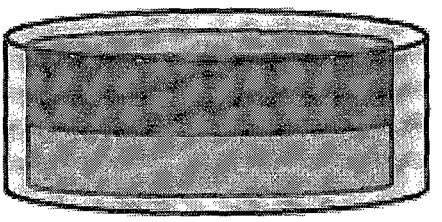


FIGURA 5

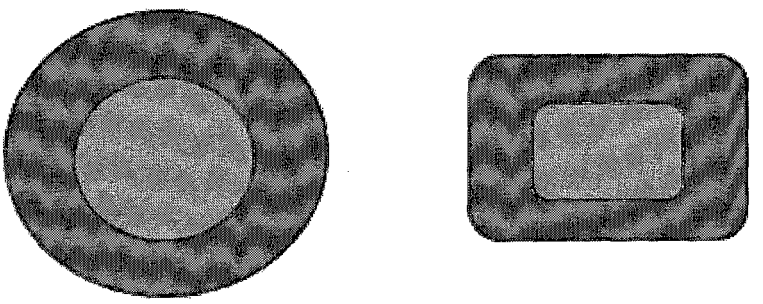


FIGURA 6

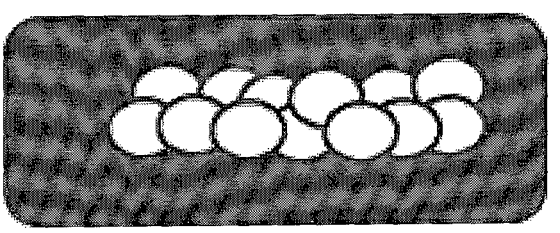


FIGURA 7

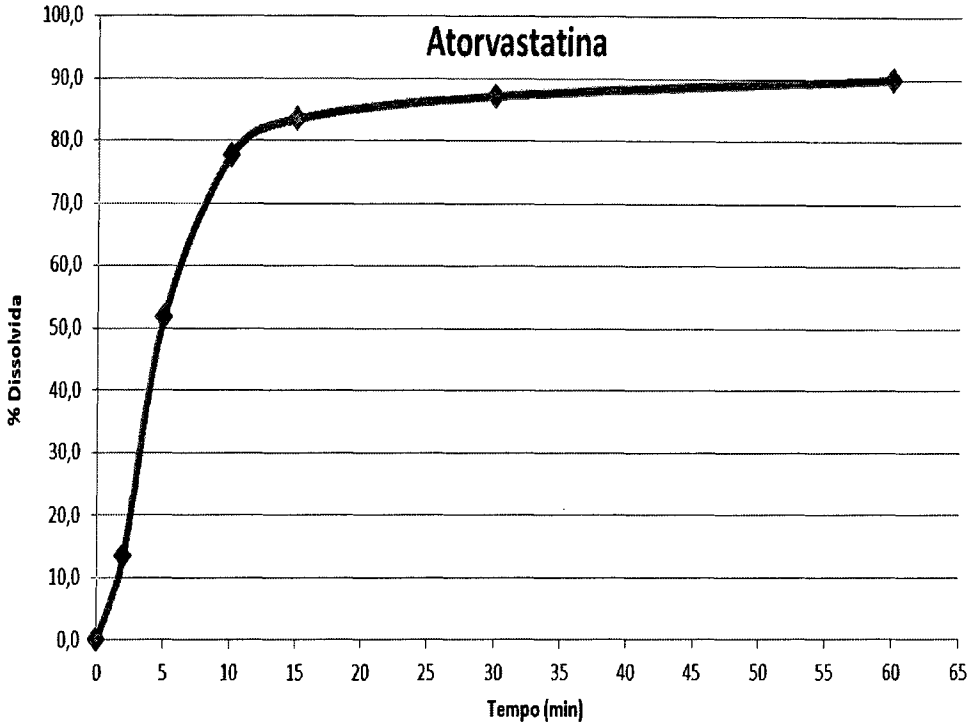


FIGURA 8

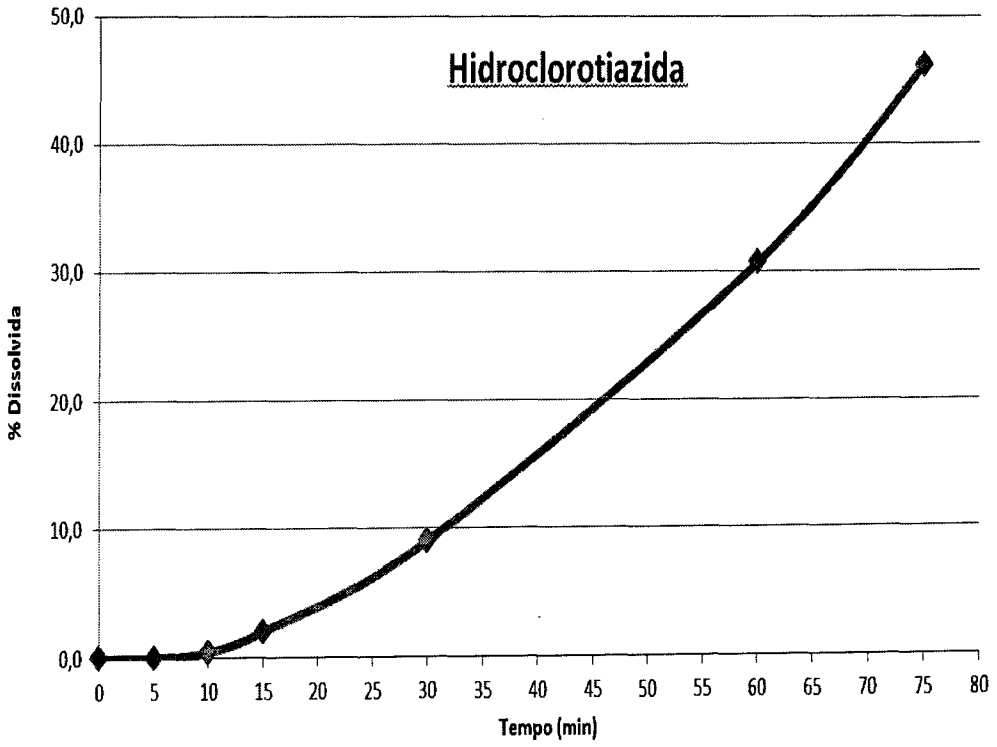


FIGURA 9

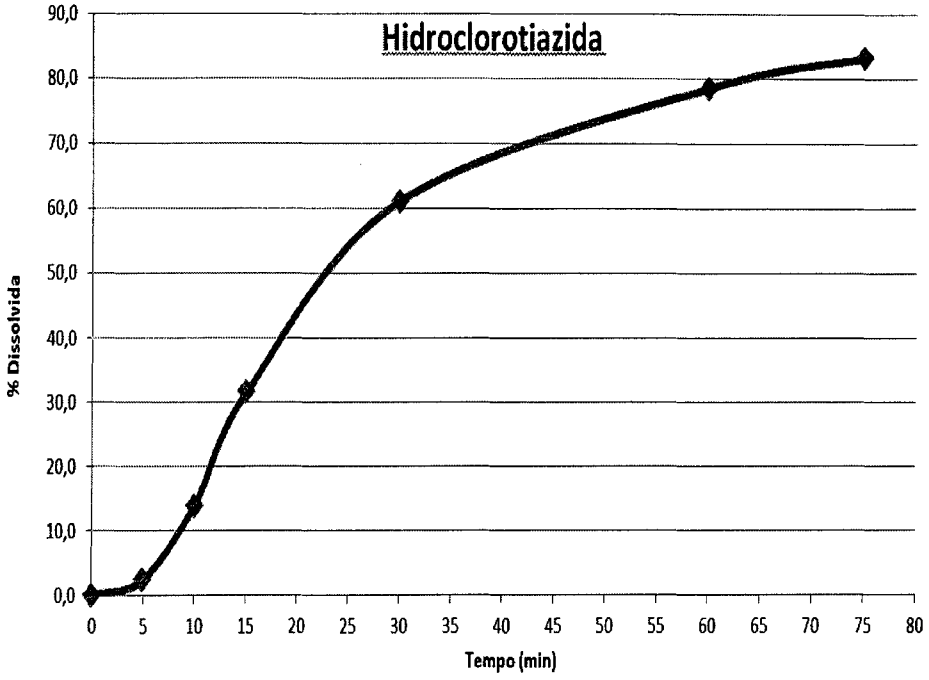


FIGURA 10

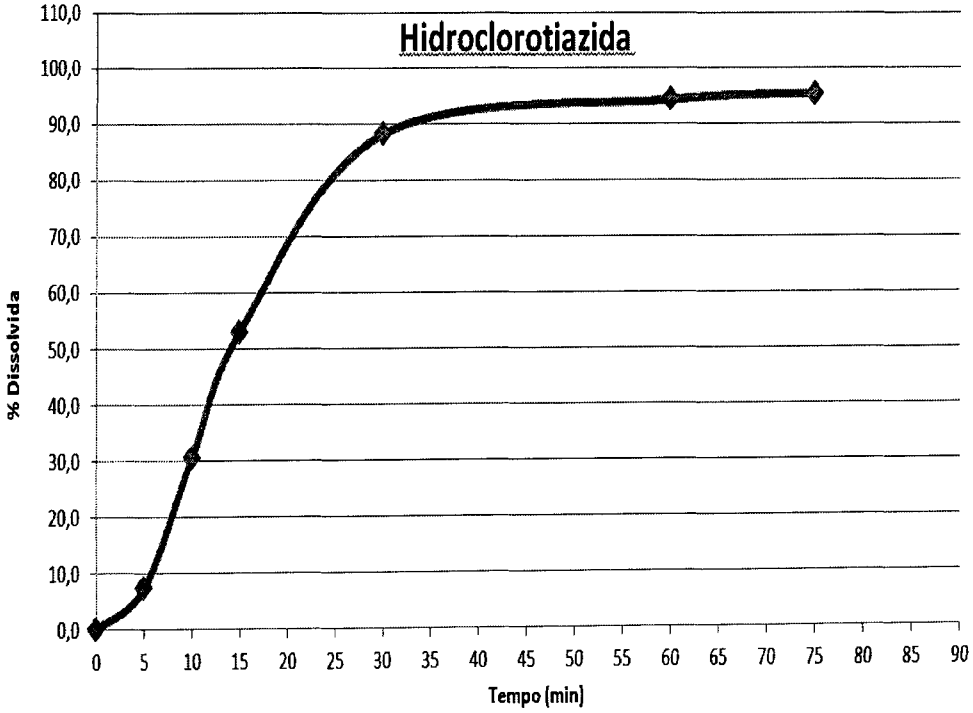


FIGURA 11

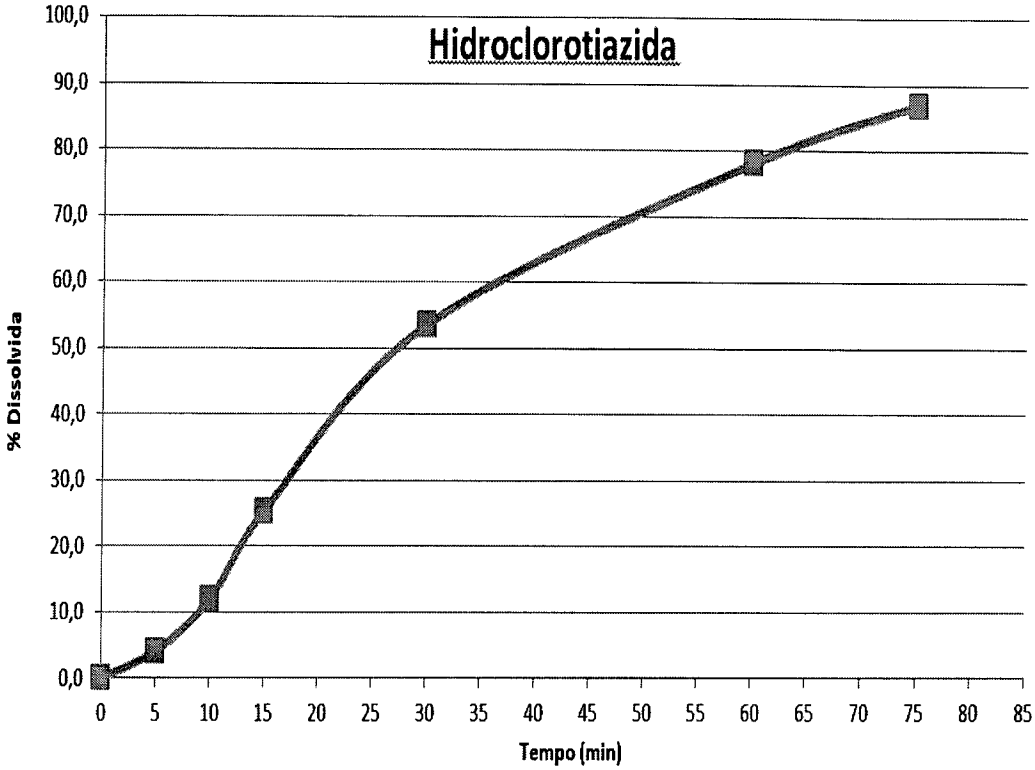


FIGURA 12

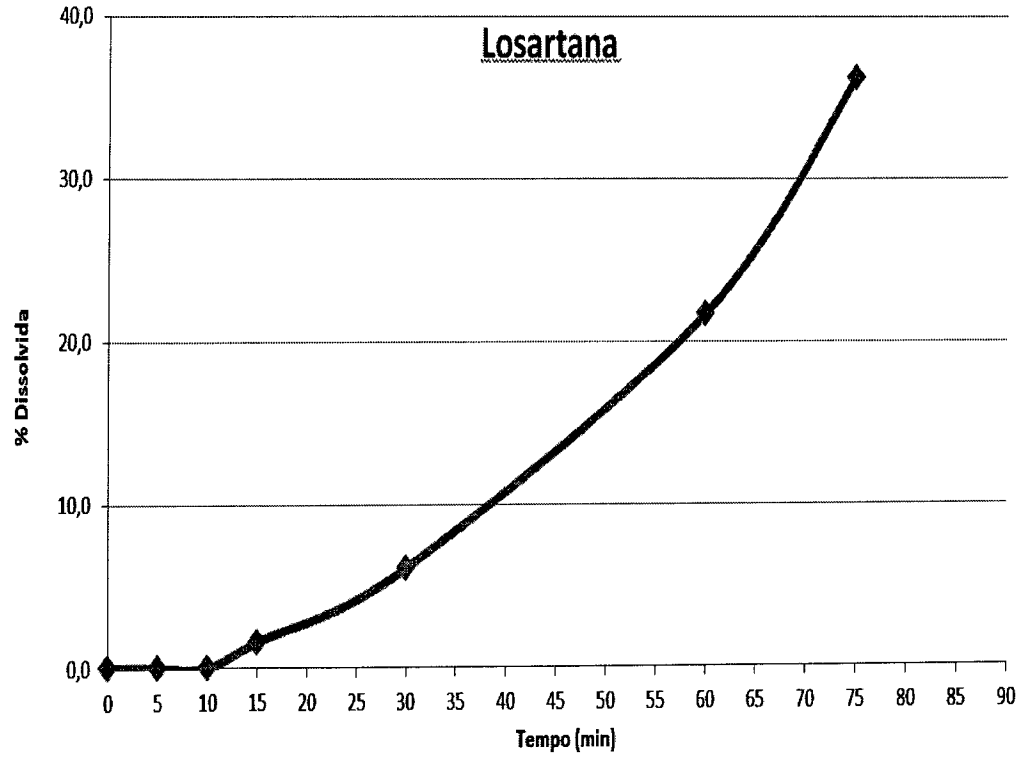


FIGURA 13

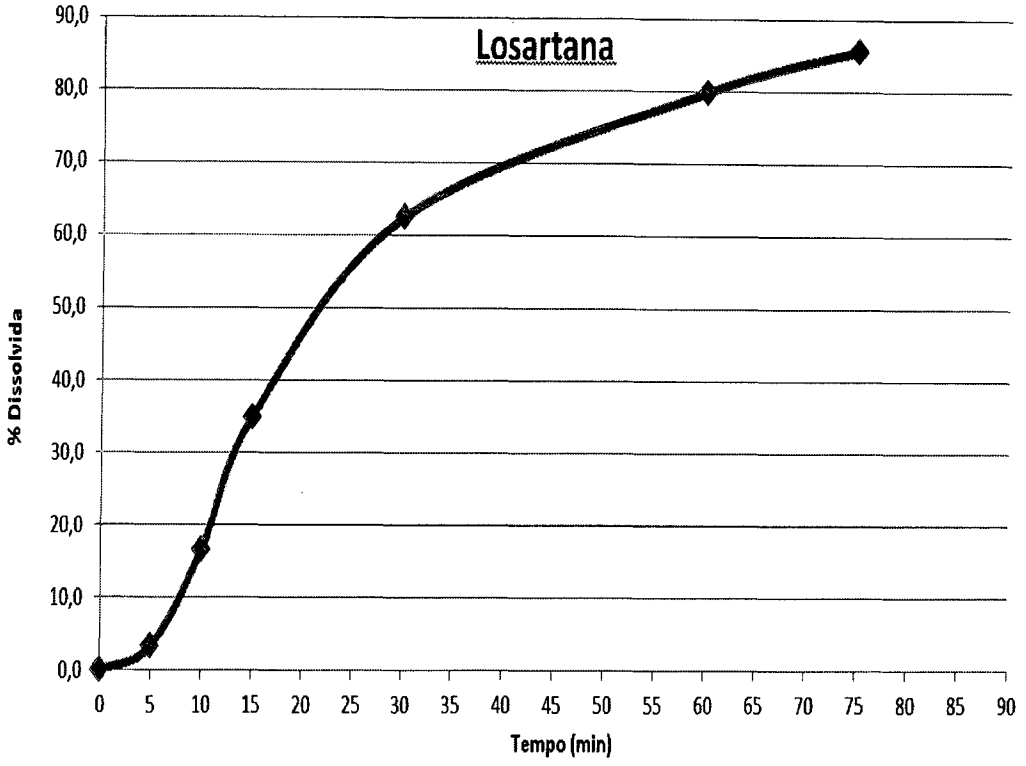


FIGURA 14

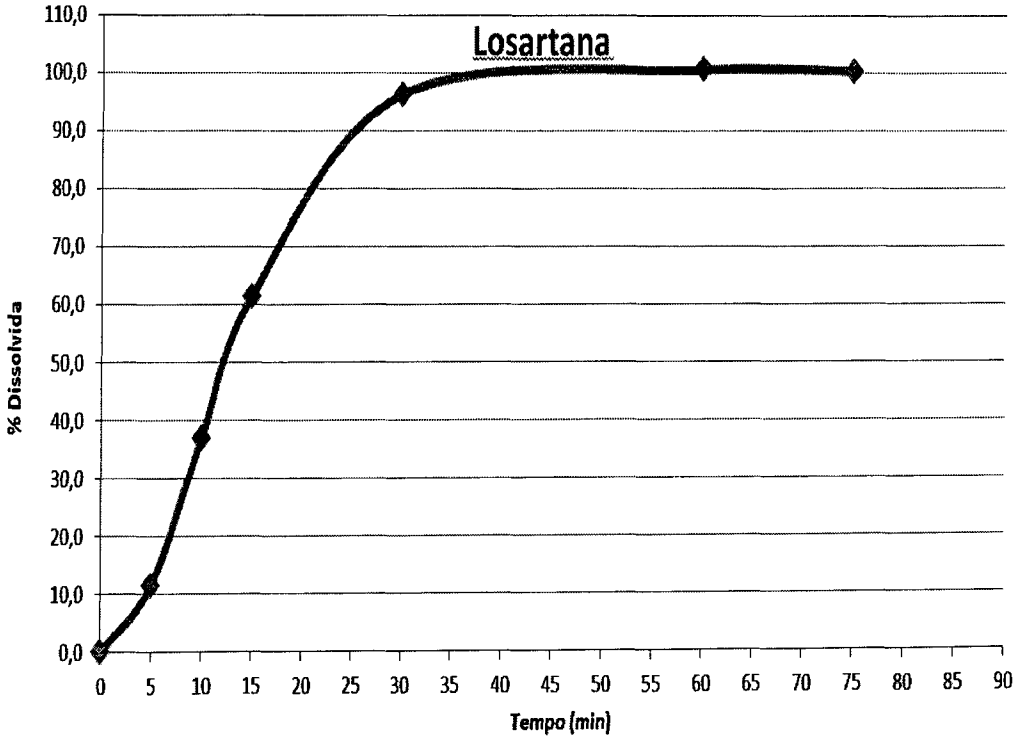


FIGURA 15

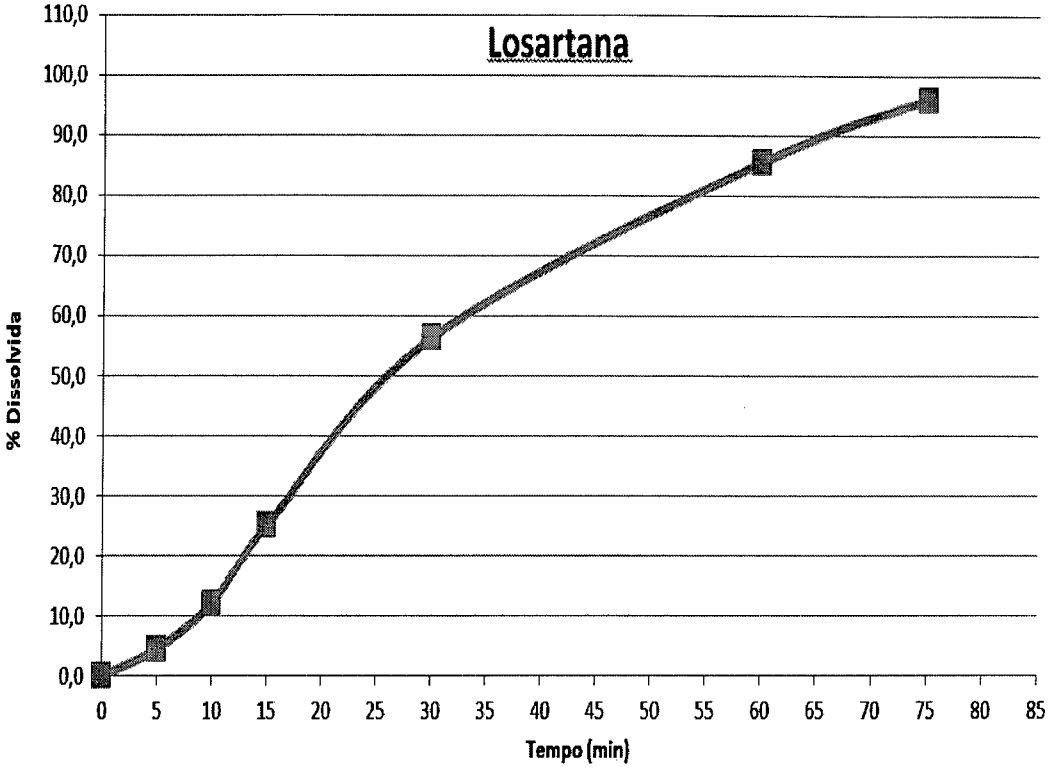


FIGURA 16

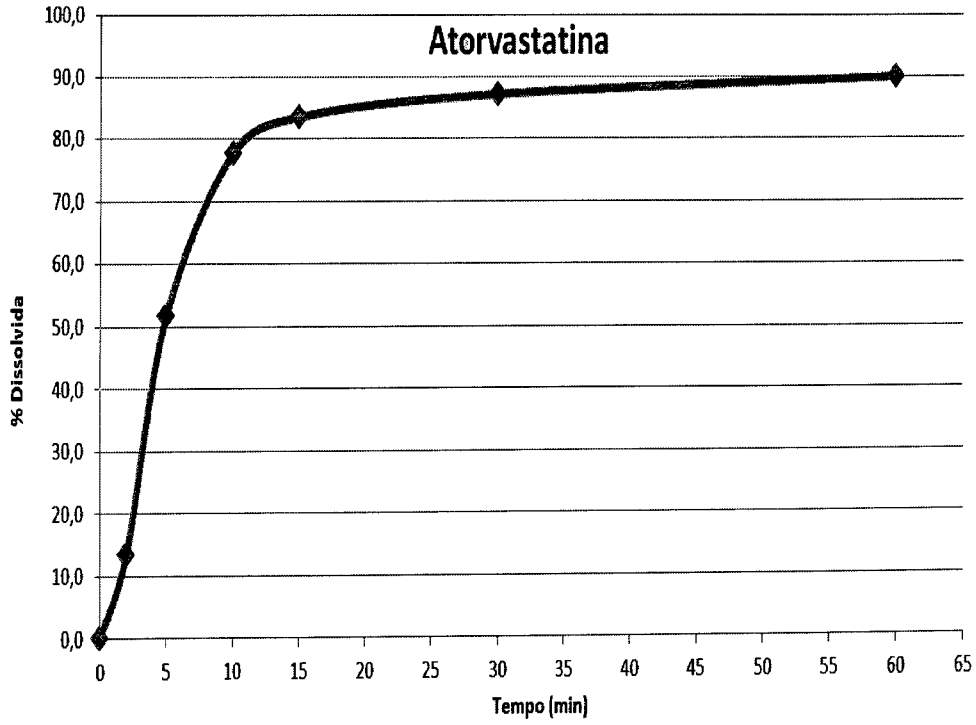


FIGURA 17

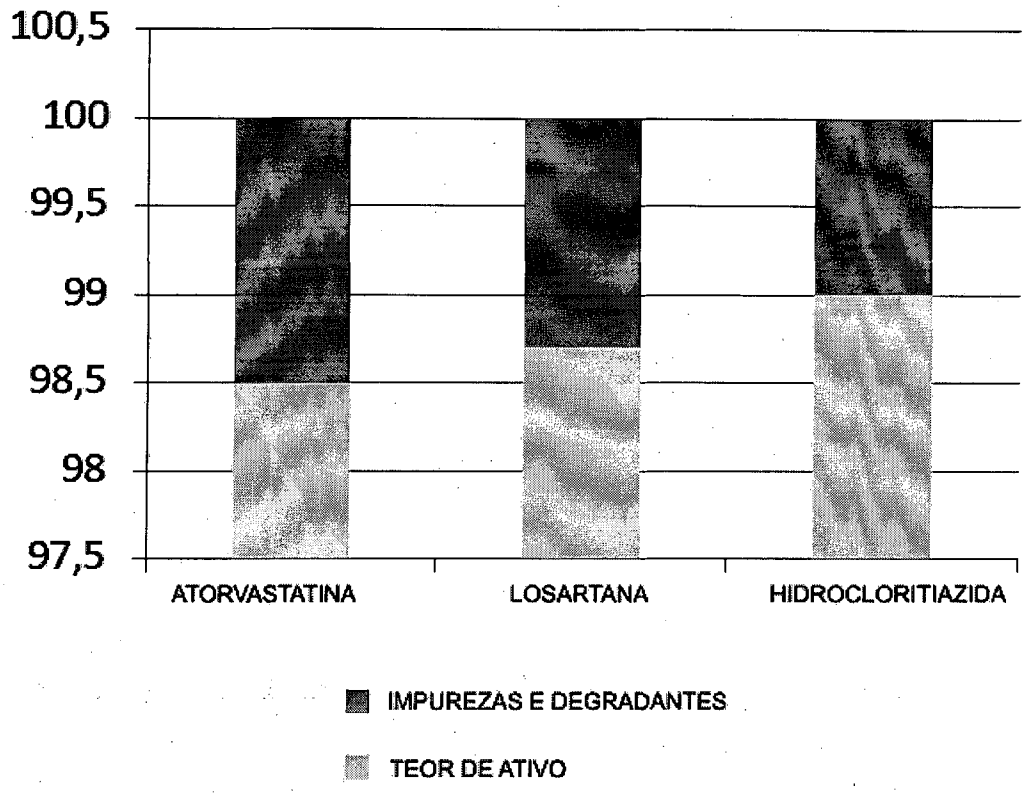

100,5
100
99,5
99
98,5
98
97,5
ATORVASTATINA
LOSARTANA
HIDROCLORITIAZIDA
IMPUREZAS E DEGRADANTES
TEOR DE ATIVO

FIGURA 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2013/000129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/41 (2006.01), A61K 31/4164 (2006.01), A61K 31/4178 (2006.01), A61K 31/4184 (2006.01), A61K 31/4188 (2006.01), A61K 31/433 (2006.01), A61K 31/40 (2006.01), A61K 31/403 (2006.01), A61P 9/12 (2006.01), A61P 3/06 (2006.01), A61P 7/10 (2006.01), A61K 9/24 (2006.01), A61K 9/28 (2006.01), A61K 9/48 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, Derwent, PubMed, IMS R&D Focus, Embase, International Pharmaceutical Abstracts

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005039637 A2 (KSANDER GARY MICHAEL [US]) 06 may 2005 (2005-05-06), Pages 1, 3, 6, 18, e exemplo 2.	1 – 39
Y	WO 2005053687 A1 (SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US]) 16 june 2005 (2005-06-16), Pages 1, 4-6, 9 e 10.	1 – 39
Y	WO 2010092450 A1 (MODI RAJIV INDRAVADAN [IN]) 19 august 2010 (2010-08-19), Page 1, e exemplos 4 e 9.	1 – 39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04/07/2013	08/07/2013
Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2013/000129

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Ruilope LM; Heintz D; Malacco E; Kandra A; Brandao A A; Khder Y. Fixed-dose valsartan+HCTZ combination vs amlodipine monotherapy in hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors with and without concomitant use of statins. J.Hypertens. 24, Suppl. 4, AbsP11-19, 2006. The whole document .	1 – 39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/BR2013/000129

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 2005039637 A2	2005-05-06	US 2007123498 A1	2007-05-31
		US 2010204190 A1	2010-08-12
		WO 2005039637 A3	2005-11-24
WO 2005053687 A1	2005-06-16	Nenhum	
WO 2010092450 A1	2010-08-19	AU 2010212580 A1	2011-09-29
		CA 2754134 A1	2010-08-19
		CN 102480954 A	2012-05-30
		EP 2395838 A1	2011-12-21
		GB 201115576 D0	2011-10-26
		GB 2482432 A	2012-02-01
		US 2012027849 A1	2012-02-02
		WO 2010092450 A8	2011-11-10

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº
PCT/BR2013/000129

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K 31/41 (2006.01), A61K 31/4164 (2006.01), A61K 31/4178 (2006.01), A61K 31/4184 (2006.01), A61K 31/4188 (2006.01), A61K 31/433 (2006.01), A61K 31/40 (2006.01), A61K 31/403 (2006.01), A61P 9/12 (2006.01), A61P 3/06 (2006.01), A61P 7/10 (2006.01), A61K 9/24 (2006.01), A61K 9/28 (2006.01), A61K 9/48 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

IPC: A61K; A61P

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC, Derwent, PubMed, IMS R&D Focus, Embase, International Pharmaceutical Abstracts

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
Y	WO 2005039637 A2 (KSANDER GARY MICHAEL [US]) 06 maio 2005 (2005-05-06), páginas 1, 3, 6, 18, e exemplo 2.	1 – 39
Y	WO 2005053687 A1 (SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US]) 16 junho 2005 (2005-06-16), páginas 1, 4-6, 9 e 10.	1 – 39
Y	WO 2010092450 A1 (MODI RAJIV INDRAVADAN [IN]) 19 agosto 2010 (2010-08-19), página 1, e exemplos 4 e 9.	1 – 39

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C ☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional	Data do envio do relatório de pesquisa internacional:
04/07/2013	08 07 13
Nome e endereço postal da ISA/**BR** INPI INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL Rua Sao Bento nº 1, 17º andar cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ Nº de fax: +55 21 3037-3663	Funcionário autorizado **Alexandre Godinho Silva** Nº de telefone: +55 21 3037-3984/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
Y	Ruilope LM; Heintz D; Malacco E; Kandra A; Brandao A A; Khder Y. Fixed-dose valsartan+HCTZ combination vs amlodipine monotherapy in hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors with and without concomitant use of statins. J.Hypertens. 24, Suppl. 4, AbsP11-19, 2006. Todo documento.	1 – 39

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional Nº
PCT/BR2013/000129

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 2005039637 A2	2005-05-06	US 2007123498 A1	2007-05-31
		US 2010204190 A1	2010-08-12
		WO 2005039637 A3	2005-11-24
WO 2005053687 A1	2005-06-16	Nenhum	
WO 2010092450 A1	2010-08-19	AU 2010212580 A1	2011-09-29
		CA 2754134 A1	2010-08-19
		CN 102480954 A	2012-05-30
		EP 2395838 A1	2011-12-21
		GB 201115576 D0	2011-10-26
		GB 2482432 A	2012-02-01
		US 2012027849 A1	2012-02-02
		WO 2010092450 A8	2011-11-10