

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE INHIBIDORES DE LA HMG-CoA-REDUCTASA Y FENOFIBRATO"

APLICACIONES RELACIONADAS

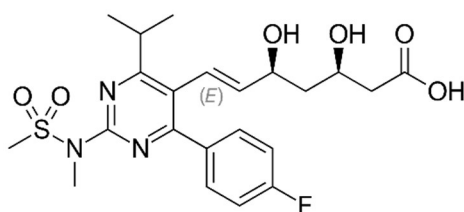
Esta solicitud está relacionada con la Solicitud Provisional India N.º IN201921030870 presentada el 31 de julio de 2019 y la Solicitud Provisional EP N.º EP19201186.4 presentada el 2 de octubre de 2019 se incorporan a la presente en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, en concreto una capa de fenofibrato y una capa de rosuvastatina, donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la capa de fenofibrato comprende fenofibrato micronizado. Además, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa y tiene una actividad hipolipemiante. El nombre químico de rosuvastatina es ácido bis[(E)-7-[4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico]. La rosuvastatina corresponde al compuesto con la siguiente estructura (Fórmula I):



Fórmula I

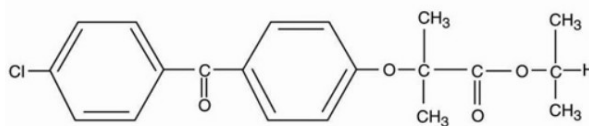
La rosuvastatina se describe, por ejemplo, en los documentos US RE37 314 E y EP 0 521 471 B1. Ambos documentos de la técnica anterior divulgan que la rosuvastatina es especialmente eficaz como inhibidor de la HMG-CoA-reductasa. Además, la rosuvastatina de calcio está comercializada como una formulación de un único fármaco con el nombre CRESTOR® en forma de comprimidos de 5 mg; 10 mg; 20 mg y 40 mg. CRESTOR® tiene dos indicaciones terapéuticas aprobadas, concretamente el tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años y la prevención de eventos cardiovasculares.

El tratamiento de la hipercolesterolemia es un tratamiento a largo plazo que puede abarcar una primera fase de tratamiento oral inicial seguida de una segunda fase de ajuste de la dosis. En particular, la dosis inicial recomendada es de 5 o 10 mg una vez al día seguida de un cambio de ajuste de la dosis a 20 o 40 mg, que se puede realizar, si es necesario, después de 4 semanas de tratamiento. Para la prevención de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada es de 20 mg.

Después de la administración oral, la rosuvastatina experimenta un metabolismo limitado. Los estudios de metabolismo *in vitro* con hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina es un sustrato inadecuado para el metabolismo basado en el citocromo P450.

El documento EP 2 306 982 B1 tiene como objetivo mejorar el perfil de disolución de CRESTOR®. Para ello, divulgan una composición farmacéutica en la que se proporciona rosuvastatina de calcio junto con un carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o una mezcla de estos. La relación molar de estos componentes es de 1: 0.43-1.75 (rosuvastatina de calcio:carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o una mezcla de estos). Se indica que esta composición tiene un perfil de disolución de rosuvastatina de calcio en un medio de HCl 0.1 N beneficioso siempre que la forma anhidra de carbonato de sodio esté presente en un intervalo de un 0.5 % a un 2 % en peso de la composición farmacéutica. La composición farmacéutica es preferentemente una forma farmacéutica oral tal como un comprimido u otra forma farmacéutica oral tal como una cápsula, una microesfera, un minicomprimido o similares.

El fenofibrato es un activador del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α). Mediante la activación de PPAR α , el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de partículas aterógenas ricas en triglicéridos al activar la lipoproteinlipasa y reducir la producción de apoproteína CIII. La activación de PPAR α también induce un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII. Desde un punto de vista químico, el fenofibrato es éster 1-metileílico del ácido 2-[4-(4-chlorobenzoyl)fenoxi]-2-metilpropanoico y tiene la siguiente estructura (Fórmula II):



Fórmula II

El fenofibrato se describe en GB 1415 295 A. Además, el fenofibrato está disponible en el mercado y se comercializa en una formulación de un único fármaco en diferentes formas farmacéuticas y dosificaciones, por ejemplo, como TRICOR® en forma de comprimidos de 54 mg y 160 mg; como SUPRALIP® en el Reino Unido o como SECALIP SUPRA® en España en forma de comprimidos de 160 mg; y como LIPANTHYL® en forma de cápsulas de 200 mg.

En el caso de SUPRALIP®/SECALIP SUPRA® como comprimidos de 160 mg, este está indicado para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave con o sin colesterol HDL bajo, para la hiperlipidemia mixta cuando no se toleran las estatinas, así como también para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes con alto riesgo cardiovascular. La dosis recomendada para dichas indicaciones es un comprimido que contiene 160 mg de fenofibrato administrado una vez al día. Después de la administración oral, el fenofibrato es hidrolizado rápidamente por esterasas al metabolito activo, ácido fenofíbrico. El ácido fenofíbrico se conjuga principalmente con ácido glucurónico y después se excreta en la orina.

El documento US 6 277 405 B1 se refiere a un método para preparar una composición con una disolución de fenofibrato supuestamente mejorada en comparación con algunos de los productos disponibles en el mercado. El método comprende los pasos de: (a) preparar una suspensión de fenofibrato en forma micronizada con un tamaño de partícula por debajo de 20 µm, en una solución de polímero hidrófilo y opcionalmente surfactante, (b) aplicar la suspensión del paso (a) a un portador inerte hidrosoluble. La composición divulgada muestra supuestamente una disolución de fenofibrato de al menos un 75 % en 30 minutos, según se mide utilizando el método de pala giratoria a 75 rpm de acuerdo con Ph. Eur. en un medio de disolución constituido por agua con un 2 % en peso de polisorbato 80 o en un medio de disolución constituido por agua con laurilsulfato de sodio 0.025 M.

El documento US 2011/ 0 311 625 A1 explica que la solubilidad de un principio farmacéutico activo influye en la biodisponibilidad de un fármaco. Además, explica que el fenofibrato es un fármaco poco soluble. Debido a su escasa hidrosolubilidad, el fenofibrato plantea el problema de una baja disolución. Se absorbe mal en el tubo digestivo y, en consecuencia, su biodisponibilidad se considera incompleta e irregular. Se afirma que las malas propiedades de disolución se mitigan proporcionando el fenofibrato en una forma específica, concretamente en forma de un comprimido que comprende un núcleo y una capa que rodea al núcleo, donde la capa que rodea al núcleo comprende el fenofibrato, un polímero hidrófilo y un portador hidrófilo.

El documento EP 0 330 532 B1 sugiere una nueva composición terapéutica, que contiene fenofibrato que ha sido comicronizado con un surfactante sólido. Se afirma que la nueva composición tiene una mejor disolución de fenofibrato y, por lo tanto, una mayor biodisponibilidad. La dosis diaria de medicamento se puede reducir de 300 mg a 200 mg y de 100 mg a 67 mg sin tener que hacer concesiones en la eficiencia de la terapia.

En lugar de formulaciones de un único fármaco, algunas referencias de la técnica anterior sugieren utilizar fenofibrato y un inhibidor de HMG-CoA combinados. Este debería ser el medio más eficaz para controlar el colesterol y los lípidos. De hecho, el tratamiento con fenofibrato a menudo se prescribe junto con una estatina, ya que los médicos parecen preferir

el uso de, por ejemplo, fenofibrato debido a sus efectos hipotrigliceridemiante y de aumento de HDL-C, mientras que se utiliza un inhibidor de HMG-CoA por sus efectos positivos para reducir LDL-C y aumentar HDL-C y/o una enfermedad relacionada. Las combinaciones de dosis fijas que incluyen un fibrato y una estatina como principios farmacéuticos activos se describen en los siguientes documentos.

El documento EP 1 185 274 B1, por ejemplo, divulgan una combinación del inhibidor de la HMG-CoA reductasa rosuvastatina con un inductor, inhibidor o sustrato de la isoenzima 3A4 de P450 para uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

El documento WO 2005/034 908 A2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un fibrato y una estatina y un vehículo común. El vehículo se selecciona del grupo que consiste en un vehículo hidrófobo, hidrófilo y miscible en agua. Al menos un 80 % p/p, pero preferentemente un 99.9 % p/p de la cantidad total del fibrato y la estatina (las sustancias activas) se disuelve en el vehículo común. Sin embargo, conseguir una solución de este tipo es difícil desde un punto de vista técnico. El fenofibrato y la estatina se tienen que disolver en una mezcla de PEG 6000 y Poloxámero 188 (70:30) o en un monoestearato de glicerilo a 70 °C y la solución se tiene que pulverizar posteriormente sobre lactosa en lecho fluido. Además, las características de liberación del fenofibrato de dicha composición son insuficientes.

El documento EP 1 853 249 A2 divulga una composición farmacéutica que comprende al menos dos principios farmacéuticos activos, concretamente fenofibrato como primer principio y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un derivado de este como segundo principio. Proporciona una única forma farmacéutica sólida para la administración oral que comprende una composición sólida de fenofibrato y una composición sólida de inhibidor de la HMG-CoA reductasa, preferentemente una composición de estatina, estando presentes las sustancias activas en entidades separadas. El documento divulga que el fibrato que está contenido en la composición está presente en forma de una solución sólida. De acuerdo con los ejemplos divulgados, el granulado de fenofibrato se preparó de una manera bastante laboriosa, concretamente de acuerdo con el método del documento WO 2005/034 920 A1. Esto nuevamente significa que el fenofibrato se debe disolver en una solución de polietilenglicol 6000 y poloxámero 188 (relación 70:30 p/p) a 75 °C y la solución homogénea se debe pulverizar posteriormente sobre lactosa. Además de este inconveniente, la separación de las sustancias activas en dos entidades, el perfil de disolución del fenofibrato de la composición farmacéutica divulgada tampoco es satisfactorio.

El documento WO 2008/075320 A2 divulga un proceso para preparar una composición farmacéutica oral que comprende fenofibrato solo o combinado con al menos otro agente antilipídico en una única forma farmacéutica que se puede administrar convenientemente

una o dos veces al día. El documento divulga un proceso para preparar una composición farmacéutica oral que comprende fenofibrato, donde el proceso comprende los pasos de preparar una solución que comprende fenofibrato, un surfactante y un polímero hidrófilo y pulverizar la solución sobre uno o más portadores inertes para preparar los gránulos. Este documento también requiere la preparación de una composición de fenofibrato preparando una solución de fenofibrato y utilizando la solución para preparar gránulos.

Kumar *et al.*, *IJPSR*, 2016; vol. 7(1): 413-23 divulga una combinación de rosuvastatina de calcio y fenofibrato como un comprimido bicapa donde la capa de rosuvastatina proporciona una liberación sostenida de rosuvastatina y la capa de fenofibrato proporciona una liberación inmediata de fenofibrato.

En resumen, la mayor parte de la técnica anterior mencionada anteriormente divulga formulaciones de un único fármaco de fenofibrato y rosuvastatina. Sólo unos pocos documentos de la técnica anterior se refieren a combinaciones de fármacos de un fibrato y una estatina en una forma farmacéutica única. En particular, sin embargo, ninguno de los documentos de la técnica anterior explica cómo se puede mejorar la disolución del fenofibrato cuando se combinan fenofibrato y rosuvastatina en una forma farmacéutica única. Además, las combinaciones de dosis fijas conocidas son inconvenientes en cuanto a su fabricación. La preparación de una solución sólida de las sustancias activas introduce un alto grado de complejidad en el proceso de fabricación. Para preparar una solución sólida de este tipo, el fabricante está obligado a utilizar un equipo de calentamiento y añadir ciertos excipientes (por ejemplo, PEG, poloxámeros, ceras).

Además, ninguno de los documentos de la técnica anterior ha mostrado ser eficaz para mejorar el cumplimiento del tratamiento al proporcionar una combinación de dosis fija de fenofibrato y rosuvastatina que sea bioequivalente *in vivo* frente a una ingesta simultánea de las monoterapias SECALIP SUPRA® y CRESTOR®.

Habida cuenta de la técnica anterior, se necesita de manera imperiosa desarrollar un nuevo producto combinado de fenofibrato y rosuvastatina que supere las desventajas conocidas de las composiciones convencionales de la técnica anterior.

OBJETO DE LA INVENCION

Por tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un producto combinado de fenofibrato y rosuvastatina que se pueda fabricar fácilmente y que tenga un perfil de disolución mejorado, al menos para el fenofibrato.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que una composición farmacéutica que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina y fenofibrato o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la composición tiene una

estructura multicapa y la rosuvastatina y el fenofibrato se encuentran en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y la capa de fenofibrato comprende fenofibrato que está en forma de fenofibrato micronizado, muestra un excelente perfil de disolución de fenofibrato.

- 5 Preferentemente, el perfil de disolución de fenofibrato se caracteriza por el hecho de que más de un 74 % del contenido de fenofibrato se disuelve en un plazo de 30 minutos cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

- Convenientemente, las composiciones de la presente invención se pueden obtener mediante procesos convencionales de granulación húmeda, es decir, a diferencia de las combinaciones de dosis fijas de la técnica anterior, no requieren la preparación de una solución sólida de fenofibrato. Por otro lado, las composiciones de la presente invención muestran una disolución más rápida de fenofibrato que las combinaciones de dosis fijas de la técnica anterior, es decir, muestran un perfil de disolución tal que más de un 74 % en peso del fenofibrato se libera en un plazo de 30 minutos cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

- La composición farmacéutica de la invención permite de forma conveniente replicar la biodisponibilidad *in vivo* de la ingesta simultánea de SECALIP SUPRA® y CRESTOR® ya comercializados en dosis equivalentes. En este sentido, los inventores han descubierto que la exposición total al fármaco mostrada después de la administración una vez al día de la combinación de dosis fija de la presente invención es bioequivalente a la exposición total al fármaco obtenida después de la administración simultánea una vez al día de un comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® y un comprimido de 20 mg de CRESTOR®. Esto significa que la combinación de dosis fija de la presente invención muestra parámetros farmacocinéticos comparables en la biodisponibilidad (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$) del ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, y rosuvastatina.

- Sorprendentemente, debido al perfil de disolución *in vitro* más rápido del fenofibrato de la composición farmacéutica multicapa de la invención en comparación con las composiciones farmacéuticas monocapa de la técnica anterior, la composición farmacéutica multicapa de la invención es capaz de replicar la biodisponibilidad *in vivo* de SECALIP SUPRA®.

- Además, los inventores han descubierto que la composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina y fenofibrato, o sus sales farmacéuticamente aceptables, muestra una buena estabilidad de ambos principios activos a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa de un 75 % durante períodos de tiempo de 1 mes, 2 meses y 3 meses.

Por tanto, la composición farmacéutica multicapa de la invención que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina y fenofibrato, o sus sales farmacéuticamente aceptables, representa una mejora relevante respecto a las correspondientes monoterapias, ya que aporta los dos principios activos dentro de un único comprimido para tratamiento una vez al día y reduce así el número de pastillas del paciente. Por tanto, la combinación de dosis fija es conveniente para pacientes con dislipidemia mixta que actualmente necesitan tomar las dos monoterapias por separado y, por tanto, resuelve una necesidad médica no satisfecha y proporciona una mejora para asegurar el cumplimiento y la adhesión al tratamiento.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra la concentración plasmática media (CPM) de fenofibrato, expresada como concentración plasmática media de su metabolito ácido fenofíbrico, durante 96 h después de una administración oral de dosis única de: a) la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención, en forma de comprimido bicapa de rosuvastatina y fenofibrato del Ejemplo 4c (Prueba, los puntos se representan en forma de cuadrados); b) el comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® (Referencia, los puntos se representan como círculos). CPM significa concentración plasmática media ($\mu\text{g/mL}$) y T se refiere al tiempo expresado en horas.

La Fig. 2 muestra la concentración plasmática media (CPM) de rosuvastatina, durante 96 h después de una administración oral de dosis única de: a) la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención, en forma de comprimido bicapa de rosuvastatina y fenofibrato del Ejemplo 4c (Prueba, los puntos se representan en forma de cuadrados); b) el comprimido de 20 mg de CRESTOR® (Referencia, los puntos se representan como círculos). CPM significa concentración plasmática media (ng/mL) y T se refiere al tiempo expresado en horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los términos de esta memoria descriptiva tengan su significado corriente en la técnica relevante.

La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que incluyen, sin carácter limitante, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía, cardiopatía congénita, aterosclerosis, isquemia/reperfusión, hipertensión, reestenosis, fiebre reumática aguda, cardiopatía reumática e inflamación arterial.

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas con efecto sinérgico del uso combinado de un fenofibrato con una estatina. Dichas formulaciones se presentan en múltiples formas farmacéuticas producidas formulando los dos principios activos por separado. Los excipientes utilizados en las formulaciones se seleccionan de manera que se minimice la interacción entre ellos y los agentes activos, y las formulaciones se preparan en consonancia.

Se pueden producir múltiples formas farmacéuticas preparadas de esta manera de manera que los dos agentes activos puedan tener características de liberación idénticas y/o diferentes.

Como se ha mencionado anteriormente, los agentes activos del grupo fenofibrato y estatina tienen problemas de solubilidad/disolución. Se sabe que es muy difícil desarrollar una forma farmacéutica que tenga una velocidad de disolución elevada de un fármaco que apenas se disuelve. Sin embargo, los inventores han logrado producir una composición multicapa que comprende rosuvastatina y fenofibrato o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en la que la disolución de fenofibrato después de 60 minutos es al menos un 20 % mayor en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El término "rosuvastatina", tal como se utiliza en la presente, define la molécula representada por la fórmula estructural (I) pero también las sales farmacéuticamente aceptables de esta. La composición multicapa de la invención comprende una cantidad de rosuvastatina de calcio o, como alternativa, una cantidad de otra sal farmacéuticamente aceptable equivalente a la cantidad de rosuvastatina de calcio. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de bario, sales de estroncio, sales de zinc, sales de cesio, sales de cadmio, sales de magnesio, sales de sodio y sales de amonio.

El término "fenofibrato", tal como se utiliza en la presente, se define como la molécula representada por la fórmula estructural (II) pero también como las sales farmacéuticamente aceptables de esta.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un proceso para la preparación de dicha composición multicapa.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la composición multicapa es un comprimido bicapa de liberación inmediata.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa que comprende una combinación de dosis fija es al menos un 20 % superior en comparación con una composición que comprende una

monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa que comprende una combinación de dosis fija es al menos un 20 % superior en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y la capa de fenofibrato comprende fenofibrato micronizado, y la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa que comprende una combinación de dosis fija es al menos un 20% superior en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona un comprimido bicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde, la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir del comprimido bicapa que comprende una combinación de dosis fija es al menos un 20 % superior en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad de 5 mg a 50 mg y el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de 100 mg a 200 mg.

5 En una realización preferida, la presente invención proporciona un comprimido bicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad de 5 mg a 20 mg y el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad
10 de 140 mg a 180 mg.

 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde (1) la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en
15 una cantidad de 5 mg a 20 mg, y el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de 140 mg a 180 mg y (2) la rosuvastatina y el fenofibrato no se mezclan entre sí, (3) el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y (4) la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa es al menos un 20 % superior en
20 comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

25 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la composición multicapa comprende de 5 a 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y 160 mg de fenofibrato, donde (1) la rosuvastatina y el
30 fenofibrato no se mezclan entre sí, (2) el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y (3) la disolución de fenofibrato después de 15 minutos es más de un 67 % p/p del contenido de fenofibrato total y (4) la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa es al menos un 20% superior en comparación con una composición que comprende una monocapa
35 de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II

USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona un comprimido bicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la
5 rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad de 5 mg a 20 mg, y el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de 140 mg a 180 mg y donde la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir del comprimido bicapa es al menos un 20 % superior en comparación con una
10 composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En una realización, la presente invención proporciona un comprimido bicapa que
15 comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el comprimido bicapa comprende de 5 mg a 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable y 160 mg de fenofibrato y/o donde la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir del comprimido bicapa es al menos un 20 % superior en comparación con una
20 composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona un comprimido bicapa que
25 comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde (1) la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad de 5 mg a 20 mg, y el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable de este está presente en una cantidad de 140 mg a 180 mg y (2) tanto la rosuvastatina como el fenofibrato no se mezclan
30 entre sí, (3) el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y/o (4) la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir del comprimido bicapa es al menos un 20 % superior en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide
35 en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un comprimido bicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el comprimido bicapa comprende de 5 a 20 mg de rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta y 160 mg de fenofibrato, donde (1) tanto la rosuvastatina como el fenofibrato no se mezclan entre sí (es decir, no una monocapa), (2) el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y (3) la disolución de fenofibrato después de 15 minutos es más de un 67 % p/p del contenido de fenofibrato y/o (4) la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir del comprimido bicapa es al menos un 20% superior en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado. En una realización preferida, el fenofibrato micronizado tiene un diámetro mediano volumétrico $D(v, 50)$ superior a 0.02 μm e inferior o igual a 20 μm , preferentemente superior a 0.04 μm e inferior o igual a 10 μm , más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 7 μm , incluso más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 5 μm , de la manera más preferente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 4 μm .

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente. En una realización preferida, el fenofibrato micronizado tiene un diámetro mediano volumétrico $D(v, 50)$ superior a 0.02 μm e inferior o igual a 20 μm , preferentemente superior a 0.04 μm e inferior o igual a 10 μm , más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 7 μm , incluso más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 5 μm , de la manera más preferente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 4 μm .

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y la

5 disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa que comprende una combinación de dosis fija es al menos un 20 % superior en comparación con una composición que comprende una monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este; cuando se mide

10 en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En una realización preferida, el fenofibrato micronizado tiene un diámetro mediano volumétrico $D(v, 50)$ superior a 0.02 μm e inferior o igual a 20 μm , preferentemente superior a 0.04 μm e inferior o igual a 10 μm , más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 7 μm , incluso más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 5 μm , de la manera

15 más preferente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 4 μm .

En otra realización, el fenofibrato micronizado tiene una distribución de tamaño de partícula (DTP) tal que $D(v, 10)$ es superior a 0.02 μm e inferior o igual a 7 μm , superior a 0.04 μm e inferior o igual a 5 μm , más preferentemente superior a 0.04 μm e inferior o igual a 4 μm , incluso más preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 3 μm , incluso más

20 preferentemente superior a 0.05 μm e inferior o igual a 2 μm ; y/o $D(v, 50)$ es superior a 0.04 μm e inferior o igual a 20 μm , preferentemente superior a 0.08 μm e inferior o igual a 10 μm , más preferentemente superior a 0.1 μm e inferior o igual a 7 μm , incluso más preferentemente superior a 0.1 μm e inferior o igual a 5 μm , incluso más preferentemente superior a 0.1 μm e inferior o igual a 4 μm ; y/o $D(v, 90)$ es superior a 0.05 μm e inferior o igual a 47 μm ,

25 preferentemente superior a 0.1 μm e inferior o igual a 25 μm , más preferentemente superior a 0.2 μm e inferior o igual a 18 μm , incluso más preferentemente superior a 0.4 μm e inferior o igual a 13 μm , incluso más preferentemente superior a 0.5 μm e inferior o igual a 10 μm .

La anchura de la distribución del tamaño de partícula del fenofibrato micronizado, expresada como un intervalo, puede ser de 1.2 a 3, preferentemente de 1.3 a 2.5, más

30 preferentemente de 1.6 a 2.3. De acuerdo con Chew *et al.*, *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002, 5, 162-168, el "intervalo" corresponde a la siguiente relación: $[D(v, 0.9) - D(v, 0.1)]/D(v, 0.5)$.

Los parámetros de DTP ($D(v, 0.9)$, $D(v, 0.5)$ y $D(v, 0.1)$) del fenofibrato micronizado se determinan midiendo el diámetro esférico equivalente característico, conocido como diámetro volumétrico, por difracción láser.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal

farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato no está en forma de una solución sólida o una dispersión sólida. En este contexto, el hecho de que el fenofibrato no esté en forma de una solución sólida o una dispersión sólida significa que la capa de fenofibrato comprende menos de un 20 % p/p o está exenta de un excipiente o portador seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polioxietilenos, polioxipropilenos, poloxámeros, hidrocarburos saturados de cadena lineal, ésteres de sorbitán, parafinas, grasas, aceites y mezclas de estos y tiene un punto de fusión inferior a 100 °C. Preferentemente, la capa de fenofibrato comprende menos de un 20 % p/p o está exenta de excipientes o portadores con un punto de fusión inferior a 100 °C independientemente de la clase de compuestos de los que se seleccionen los excipientes o portadores. En una realización preferida, las composiciones de la invención comprenden una capa de fenofibrato que comprende menos de un 20 % p/p o están exentas de excipiente o portador con un punto de fusión inferior a 75 °C, preferentemente inferior a 80 °C, más preferentemente inferior a 90 °C, incluso más preferentemente inferior a 100 °C.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y donde la composición muestra un perfil de disolución según el cual más de un 74 % p/p de fenofibrato se disuelve en un plazo de 30 minutos, preferentemente más de un 77 % p/p, más preferentemente más de un 80 % p/p, incluso más preferentemente más de un 83 % p/p; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, las composiciones de la invención muestran un perfil de disolución según el cual: hasta 48 % p/p de fenofibrato se disuelve en 5 minutos, de un 49 a un 79 % p/p de fenofibrato se disuelve en 10 minutos, de un 65 a un 95 % p/p de fenofibrato se disuelve en 15 minutos, de un 68 a un 98 % p/p de fenofibrato se disuelve en 20 minutos, de un 74 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 30 minutos, de un 79 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 45 minutos, y de un 80 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 60 minutos; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto. En otra realización preferida, las composiciones de la invención muestran un perfil de disolución según el cual: hasta 43 % p/p de fenofibrato se disuelve en 5 minutos, de un 54 a un

74 % p/p de fenofibrato se disuelve en 10 minutos, de un 70 a un 90 % p/p de fenofibrato se disuelve en 15 minutos, de un 73 a un 93 % p/p de fenofibrato se disuelve en 20 minutos, de un 78 a un 98 % p/p de fenofibrato se disuelve en 30 minutos, de un 84 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 45 minutos, y de un 85 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 60 minutos; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto. En otra realización más preferida, las composiciones de la invención muestran un perfil de disolución según el cual: hasta 38 % p/p de fenofibrato se disuelve en 5 minutos, de un 59 a un 69 % p/p de fenofibrato se disuelve en 10 minutos, de un 75 a un 85 % p/p de fenofibrato se disuelve en 15 minutos, de un 78 a un 88 % p/p de fenofibrato se disuelve en 20 minutos, de un 83 a un 93 % p/p de fenofibrato se disuelve en 30 minutos, de un 89 a un 99 % p/p de fenofibrato se disuelve en 45 minutos, y de un 90 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 60 minutos; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado, y donde el fenofibrato no está en forma de una dispersión sólida.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado, donde el fenofibrato no está en forma de una dispersión sólida, y donde la composición muestra un perfil de disolución según el cual más de un 74 % p/p de fenofibrato se disuelve en un plazo de 30 minutos; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de

este, donde el fenofibrato y la rosuvastatina están presentes en capas separadas y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente, y donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado, donde el fenofibrato no está en forma de una dispersión sólida, y donde la composición muestra un perfil de disolución según el cual hasta un 48 % p/p de fenofibrato se disuelve en 5 minutos, de un 49 a un 79 % p/p de fenofibrato se disuelve en 10 minutos, de un 65 a un 95 % p/p de fenofibrato se disuelve en 15 minutos, de un 68 a un 98 % p/p de fenofibrato se disuelve en 20 minutos, de un 73 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 30 minutos, de un 79 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 45 minutos y de un 80 a un 100 % p/p de fenofibrato se disuelve en 60 minutos; cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 6.500 µg/mL a 12.500 µg/mL, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 8.000 µg/mL a 11.000 µg/mL, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización más preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 9.000 µg/mL a 10.000 µg/mL, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. El término $C_{\text{máx}}$ se refiere a la concentración máxima del metabolito ácido fenofíbrico en la sangre después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 9.000 ng/mL a 29.000 ng/mL. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una

concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 13.000 ng/mL a 23.000 ng/mL. En una realización más preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una

5 concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 17.000 ng/mL a 19.000 ng/mL. El término " $C_{\text{máx}}$ " se refiere a la concentración máxima de rosuvastatina en la sangre después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación

10 de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) de 1.5 h a 7 h, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente

15 invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) de 5 h a 6 h, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización más preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones

20 posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) de 5.25 h a 5.75 h, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. El término " $T_{\text{máx}}$ " se refiere al tiempo en horas en el que se alcanza la $C_{\text{máx}}$ después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en

25 condiciones posprandiales.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) de 1 h a 7 h. En una realización preferida,

30 después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) de 4 h a 7 h. En una realización más preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente

35 invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra un tiempo hasta la

concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de 5.25 h a 5.75 h. El término " $T_{m\acute{a}x}$ " se refiere al tiempo en horas en el que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una curva de tiempo/concentración plasmática desde tiempo 0 hasta 96 horas (ABC (0-t)) de 80.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ a 310.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una curva de tiempo/concentración plasmática desde tiempo 0 hasta 96 horas (ABC (0-t)) de 122.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ a 222.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización más preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fijas de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una curva de tiempo/concentración plasmática desde tiempo 0 hasta 96 horas (ABC (0-t)) de 147.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ a 197.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. El término "ABC" se refiere al área bajo la curva de tiempo/concentración plasmática después de una administración oral de dosis única de la composición de la presente invención. El ABC 0-infinito indica el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito y el ABC_{0-t} indica el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo t.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una curva de tiempo/concentración plasmática desde tiempo 0 hasta 96 horas (ABC (0-t)) de 76.000 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ a 210.000 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una curva de tiempo/concentración plasmática desde tiempo 0 hasta 96 horas (ABC (0-t)) de 101.000 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ a 171.000 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$. En una realización más preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una curva

de tiempo/concentración plasmática desde tiempo 0 hasta 96 horas ($ABC(0-t)$) de 126.000 ng·h/mL a 146.000 ng·h/mL. El término “ABC” se refiere al área bajo la curva de tiempo/concentración plasmática después de una administración oral de dosis única de la composición de la presente invención. El $ABC_{0-\infty}$ indica el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito y el ABC_{0-t} indica el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo t.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una semivida ($T_{1/2}$) de 12 h a 40 h, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una semivida ($T_{1/2}$) de 19 h a 25 h, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico. El término “semivida ($T_{1/2}$)” se refiere al tiempo que tarda el fenofibrato en perder la mitad de su actividad farmacológica.

En una realización, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una semivida ($T_{1/2}$) de 6 h a 44 h. En una realización preferida, después de una administración oral de dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una semivida ($T_{1/2}$) de 10 h a 16 h. El término “semivida ($T_{1/2}$)” se refiere al tiempo que tarda la rosuvastatina en perder la mitad de su actividad farmacológica.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos después de una sola dosis única de la combinación de dosis fija de la presente invención en condiciones posprandiales como se ha mencionado anteriormente (es decir, $C_{\max}$, $T_{\max}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$) indican que la administración una vez al día de la combinación de dosis fija de la presente invención es bioequivalente a la exposición total al fármaco obtenida después de la administración una vez al día de la ingesta simultánea de un comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® y un comprimido de 20 mg de CRESTOR®. El intervalo de confianza de un 90 % para la relación de los parámetros farmacocinéticos de la combinación de dosis fija de la presente invención y la composición comparativa que está fuera del alcance de la presente invención está contenido dentro del

intervalo de aceptación de un 80.00-125.00 % de acuerdo con las Directrices de la EMA sobre la investigación de bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr, 2010).

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la impureza-B de fenofibrato está por debajo del límite de cuantificación en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde el ensayo de fenofibrato no es inferior a un 99.00 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la cantidad total de impurezas relacionadas con el fenofibrato es inferior a un 0.100 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la impureza antiisomérica de rosuvastatina es inferior

a un 0.250 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la impureza de tipo 5-oxo de rosuvastatina es inferior a un 0.300 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la impureza de tipo lactona de rosuvastatina es inferior a un 0.150 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde el ensayo de rosuvastatina no es inferior a un 99.00 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, y donde la cantidad total de impurezas relacionadas con la

rosuvastatina es inferior a un 0.700 % en las condiciones de almacenamiento de 40 °C de temperatura y un 75 % de humedad relativa después de un período de tiempo de 3 meses.

En aspectos más detallados, la presente invención proporciona una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre uno o más rellenos o diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes, uno o más agentes de recubrimiento con película, uno o más pigmentos o plastificantes y similares.

A efectos de esta memoria descriptiva, la expresión "liberación inmediata" se refiere a una composición o componente o capa o unidad que comprende rosuvastatina y fenofibrato que libera rosuvastatina y fenofibrato de la composición o componente o capa o unidad inmediatamente, es decir, no de acuerdo con un mecanismo de liberación retardada o prolongada. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la presente invención proporciona una liberación inmediata de fenofibrato y rosuvastatina de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente.

Los excipientes farmacéuticos para la presente invención se seleccionan entre uno o más rellenos, uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes, uno o más deslizantes, uno o más surfactantes/agentes humectantes, uno o más agentes de recubrimiento con película, uno o más pigmentos o plastificantes y similares.

De acuerdo con la presente invención, las cargas o diluyentes pueden incluir, sin carácter limitante, alginato de amonio, carbonato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa silicificada microcristalina, acetato de celulosa, almidón de maíz y almidón pregelatinizado, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomalt, caolín, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, lactosa monohidratada y almidón de maíz, lactosa monohidratada y povidona, lactosa monohidratada y lactosa secada por pulverización, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, manitol, polidextrosa, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, almidón de maíz esterilizable, sacarosa, azúcar comprimible, azúcar de confitería, esferas de azúcar, éter sulfobutílico de b-ciclodextrina, aceite de girasol, talco, goma tragacanto, trehalosa, xilitol y mezclas de estos.

De acuerdo con la presente invención, los aglutinantes pueden incluir, sin carácter limitante, goma arábica, agar, ácido algínico, carbonato de calcio, fosfato de calcio tribásico,

lactato de calcio, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, carragenina, acetato-ftalato de celulosa, ceratonia, celulosa microcristalina, quitosano, copovidona, aceite de semilla de algodón, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, behenato de glicerilo, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, 5 hidroxipropilalmidón, lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hipromelosa, inulina, lactosa monohidratada, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, pectina, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato de sodio, almidón pregelatinizado, almidón, sacarosa, aceite de girasol, aceite vegetal hidrogenado, vitamina e, succinato de polietilenglicol, 10 zeína, tragacanto, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, tricaprilina y mezclas de estos.

De acuerdo con la presente invención, los disgregantes pueden incluir, sin carácter limitante, ácido algínico, alginato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, quitosano, dióxido de silicio 15 coloidal, almidón de maíz y almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio, crospovidona, docusato de sodio, glicina, goma guar, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, hidroxipropilalmidón, lactosa, monohidratada y almidón de maíz, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, polacrilina de potasio, povidona, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de estos.

De acuerdo con la presente invención, los lubricantes pueden incluir, sin carácter limitante, estearato de calcio, aceite de canola, aceite de ricino, hidrogenado, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ácido láurico, leucina, estearato de magnesio, aceite de vaselina fluido, aceite de vaselina, laurilsulfato de magnesio, ácido mirístico, octildodecanol, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, alcohol polivinílico, 25 benzoato de potasio, benzoato de sodio, hialuronato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, lactosa secada por pulverización, almidón de maíz esterilizable, ácido esteárico, talco, tricaprilina, aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc, cloruro de sodio y mezclas de estos.

De acuerdo con la presente invención, los deslizantes pueden incluir, sin carácter limitante, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal hidrófoba, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio, dióxido de silicio, talco y mezclas de estos. 30

De acuerdo con la presente invención, los surfactantes/agentes humectantes pueden incluir, sin carácter limitante, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato de sodio, glicina, glicofurol, hipromelosa, poloxámero, fosfolípidos, éteres 35 polioxietilentalquilo, derivados de aceite de ricino polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos y

polioxietilensorbitán, estearatos de polioxietileno, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán (ésteres de ácidos grasos y sorbitán), tricaprilina y mezclas de estos.

La dosis y la relación posológica de rosuvastatina de calcio y fenofibrato se pueden adaptar en función de diversos factores, tales como los síntomas, la edad y el peso corporal de los pacientes. De acuerdo con la presente invención, la dosificación de rosuvastatina de calcio es normalmente de 0.1 a 100 mg, en particular de 1 a 50 mg. Más en particular, las concentraciones de dosificación unitaria de rosuvastatina de calcio para su inclusión en una composición farmacéutica multicapa de la presente invención son de 5, 10 o 20 mg.

De acuerdo con la presente invención, las concentraciones de dosificación unitaria de fenofibrato para su uso en la presente invención pueden ser de 10 mg a 500 mg, preferentemente de 50 mg a 350 mg. Más en particular, la concentración de dosificación unitaria de fenofibrato para su inclusión en una composición farmacéutica multicapa de la presente invención de la presente invención es de 160 mg.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija se puede administrar al paciente una o dos veces al día.

En un aspecto más preferido de la invención; la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina de calcio, fenofibrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que se describen/ejemplifican en la presente.

En una realización preferida particular, la forma farmacéutica de la presente invención es una forma farmacéutica sólida tal como un comprimido, una cápsula, un polvo y un sobre, pero preferentemente un comprimido.

La composición farmacéutica descrita en la presente se puede preparar mediante tecnología convencional muy conocida por los expertos en la técnica.

Un comprimido bicapa típico (rosuvastatina de calcio y fenofibrato) de esta invención comprende una o más cargas o diluyentes (tales como, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina), uno o más aglutinantes (tales como, por ejemplo, povidona, celulosa microcristalina, lactosa, etc.), uno o más más disgregantes (tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona) uno o más lubricantes (tales como, por ejemplo, estearato de magnesio), uno o más deslizantes (tales como, por ejemplo, fosfato de calcio tribásico, dióxido de silicio coloidal y óxido de magnesio) y/o uno o más surfactantes (tales como, por ejemplo, laurilsulfato de sodio).

De acuerdo con la presente invención, una “composición farmacéutica multicapa” es un comprimido multicapa. El comprimido multicapa puede ser, por ejemplo, un comprimido bicapa.

De acuerdo con la presente invención, "comprimido bicapa" se refiere a un comprimido que comprende rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato, donde la rosuvastatina y el fenofibrato están presentes en capas separadas (es decir, la rosuvastatina y el fenofibrato no se mezclan durante la preparación de la composición).

De acuerdo con la presente invención, la "granulación húmeda" conlleva la adición de un fluido de granulación, habitualmente agua, que actúa como líquido de granulación, a un polvo agitado que comprende los materiales que se van a granular.

De acuerdo con la presente invención, la "compresión directa" conlleva un método de producción de comprimidos en el que los ingredientes secos se mezclan exhaustivamente y a continuación se comprimen en comprimidos.

Según la presente invención, "disolución" se refiere a la velocidad de liberación del fármaco desde una forma farmacéutica que se puede medir mediante métodos estandarizados.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "composición farmacéutica multicapa" se refiere a una composición farmacéutica que tiene al menos dos capas. Los ejemplos de una composición farmacéutica multicapa son, sin carácter limitante: comprimidos multicapa, tales como comprimidos bicapa, comprimidos tricapa, comprimidos con múltiples recubrimientos, microesferas comprimidas, microesferas recubiertas comprimidas, sistema de microesferas unitarias múltiples (SMUM), comprimidos en comprimidos, comprimidos en cápsulas, comprimidos recubiertos por compresión y similares.

A continuación, se explicará en detalle el proceso de fabricación de la composición farmacéutica de la presente invención:

EJEMPLOS

Con el fin de ilustrar aún más la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos con el propósito de facilitar la comprensión. Sin embargo, no se pretende de ninguna manera limitar el alcance de la presente invención y es sumamente evidente para los expertos en la técnica tras la lectura del contenido de esta invención que se pueden realizar ciertos cambios y modificaciones en esta sin apartarse de la alcance de la invención.

PREPARACIÓN DE FENOFIBRATO (MICRONIZADO):

Para el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos 2 - 4, el fenofibrato se ha micronizado para tener una distribución de partículas caracterizada por los parámetros de DTP enumerados en la tabla 1 a continuación.

TABLA 1: PARÁMETROS DE DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DE FENOFIBRATO MICRONIZADO, DONDE NMD SIGNIFICA "NO MÁS DE".

Parámetro	Límites
D(v, 10)	NMD 2 μ m

D(v, 50)	NMD 4 µm
D(v, 90)	NMD 10 µm

EJEMPLO COMPARATIVO 1: COMPRIMIDOS MONOCAPA DE ROSUVASTATINA Y FENOFIBRATO (NO DE ACUERDO CON LA INVENCIÓN)

5 TABLA 2: COMPOSICIÓN DE UN COMPRIMIDO MONOCAPA CONVENCIONAL DE ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO CON UNA DOSIS COMBINADA DE 5+160 MG/COMPRIMIDO.

10		Concentración	5+160 mg/comprimido
	N.º ser.	Ingredientes	mg/comp
	1	Fenofibrato (micronizado)	160.00
	2	Lactosa	138.00
15	3	Celulosa microcristalina	217.00
	4	Croscarmelosa de sodio	23.00
	5	Crospovidona	11.00
	6	Laurilsulfato de sodio	6.00
20	7	Óxido férrico rojo	1.50
	8	Povidona k30	21
	9	Agua purificada**	c.s.
	10	Alcohol isopropílico**	c.s.
25	11	Rosuvastatina de calcio	5.21*
	12	Celulosa microcristalina	137.29
	13	Crospovidona	7.00
	14	Óxido de magnesio ligero	8.00
30	15	Sílice coloidal anhidra	7.00
	16	Estearilfumarato de sodio	8.00
	17	Opadry II para revestimiento con película	22.5
		Peso total del comprimido en mg	772.5

* - 5.21 mg rosuvastatina de calcio equivalen a 5 mg de rosuvastatina.

** - No presente en la composición final.

PROCESO DE FABRICACIÓN:

Los gránulos de fenofibrato se prepararon mediante un proceso de granulación húmeda
 35 utilizando los ingredientes enumerados anteriormente con los números de serie N.º ser. de 1 a
 9. Se preparó una combinación de rosuvastatina mezclando rosuvastatina de calcio con celulosa

microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra y óxido de magnesio ligero. Posteriormente, los gránulos de fenofibrato y la combinación de rosuvastatina se mezclaron de forma homogénea. Se añadió estearilfumarato de sodio a la mezcla de los gránulos de fenofibrato y la combinación de rosuvastatina y la mezcla lubricada se comprimió utilizando herramientas adecuadas con un dispositivo de compresión en monocapa. El comprimido de monocapa obtenido se recubrió con una película utilizando Opadry.

EJEMPLO 2: COMPRIMIDOS BICAPA DE ROSUVASTATINA Y FENOFIBRATO (DE ACUERDO CON LA PRESENTE INVENCION)

TABLA 3: RELACIONES EN PESO DE LOS INGREDIENTES EN DOS CAPAS DEL COMPRIMIDO MULTICAPA DE ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO DE LA INVENCION. EL COMPRIMIDO MULTICAPA DE LA INVENCION SE PUEDE ADQUIRIR, POR EJEMPLO, EN UNA DOSIS COMBINADA DE 5+160 MG/COMPRIMIDO, 10+160 MG/COMPRIMIDO O 20+160 MG/COMPRIMIDO.

N.º ser.	Ingredientes	
	Capa 1 Capa de fenofibrato	% p/p
1	Fenofibrato (micronizado)	5-50 %
2	Lactosa monohidratada	5-50 %
3	Celulosa microcristalina	2-80%
4	Croscarmelosa de sodio	2-15%
5	Crospovidona	0.2-9%
6	Laurilsulfato de sodio	0.2-3%
7	Óxido férrico rojo	0.001-1%
8	Povidona k-30	0.5-5%
9	Agua purificada (80 %)**	c.s.
10	Alcohol isopropílico (20 %)**	c.s.
11	Crospovidona	0.2-9%
12	Croscarmelosa de sodio	2-15%
13	Sílice coloidal anhidra	0.001-1%
14	Estearilfumarato de sodio	0.1-5%

Capa 2 Capa de rosuvastatina		
1	Rosuvastatina de calcio	0.1-10%
2	Lactosa anhidra	5-50%
3	Celulosa microcristalina	2-50%
4	Crospovidona	0.2-5%
5	Óxido de magnesio ligero	0.001-5%
6	Estearato de magnesio	0.001-1%

** - No presente en la composición final.

PROCESO DE FABRICACIÓN:

El proceso de fabricación es el mismo que se describe más adelante en el Ejemplo 3:

EJEMPLO 3: COMPRIMIDOS BICAPA DE ROSUVASTATINA Y FENOFIBRATO (DE

ACUERDO CON LA PRESENTE INVENCION)

TABLA 4: CANTIDADES ABSOLUTAS DE LOS INGREDIENTES EN DOS CAPAS DE
COMPRIMIDOS MULTICAPA DE ROSUVASTATINA/FENOFIBRATO DE LA INVENCION

CON DIFERENTES DOSIS.

N.º ser.	Ingredientes	<i>mg/comp</i>		
Concentración		5+160	10+160	20+160
Capa 1 Capa de fenofibrato		Ejemplo 3a	Ejemplo 3b	Ejemplo 3c
1	Fenofibrato (micronizado)	160.00	160.00	160.00
2	Lactosa monohidratada	138.00	138.00	138.00
3	Celulosa microcristalina PH101	205.00	205.00	205.00
4	Croscarmelosa de sodio	16.00	16.00	16.00
5	Crospovidona	11.00	11.00	11.00
6	Laurilsulfato de sodio	6.00	6.00	6.00
7	Óxido férrico rojo	1.50	1.50	1.50
8	Povidona K-30	21.00	21.00	21.00
9	Agua purificada**	c.s.	c.s.	c.s.
10	Alcohol isopropílico**	c.s.	c.s.	c.s.
11	Celulosa microcristalina PH102	104.00	104.00	104.00
12	Crospovidona	11.00	11.00	11.00
13	Croscarmelosa de sodio	16.00	16.00	16.00

14	Sílice coloidal anhidra	3.50	3.50	3.50
15	Estearilfumarato de sodio	7.00	7.00	7.00
Peso total de la Capa 1 (mg)		700.00	700.00	700.00
Capa 2 Capa de rosuvastatina				
1	Rosuvastatina de calcio	5.21*	10.42*	20.84*
2	Lactosa anhidra	243.63	238.42	228.00
3	Celulosa microcristalina PH112	100.66	100.66	100.66
4	Celulosa microcristalina PH113	45.00	45.00	45.00
5	Crospovidona	16.00	16.00	16.00
6	Óxido de magnesio ligero	4.00	4.00	4.00
7	Estearato de magnesio	5.50	5.50	5.50
Peso total de la Capa 2 (mg)		420.00	420.00	420.00
Peso total de las Capas 1+2(mg)		1120.00	1120.00	1120.00
Recubrimiento con película				
Opadry II 39K540032 Rosa (6 % p/p)		33.6	33.6	33.6
Alcohol isopropílico (60 %)**		c.s.	c.s.	c.s.
Diclorometano (40 %)**		c.s.	c.s.	c.s.
Peso total del comprimido recubierto con película		1153.60	1153.60	1153.60

** - No presente en la composición final.

* - 5.21/10.42/20.84 mg de rosuvastatina de calcio equivale a 5/10/20 mg de rosuvastatina.

PROCESO DE FABRICACIÓN:

CAPA-1 (CAPA DE FENOFIBRATO):

Se preparó una mezcla de fenofibrato tamizando los ingredientes intragranulares enumerados anteriormente con los números de serie N.º ser. de 1 a 7 a través de un tamiz adecuado y cargándolos en un granulador adecuado. Se preparó una solución de aglutinante disolviendo povidona (N.º ser. 8) en agua purificada y añadiendo alcohol isopropílico para obtener una mezcla adecuada. Los gránulos de fenofibrato se obtuvieron granulando la combinación de fenofibrato (N.º ser. 1-7) con el disolvente de granulación en el granulador adecuado. Posteriormente, los gránulos obtenidos y los ingredientes extragranulares enumerados anteriormente con los números de serie N.º ser. de 11 a 14 se mezclaron de

manera homogénea. Finalmente, se añadió estearilfumarato de sodio (N.º ser. 15) a la mezcla para obtener una combinación para la capa de fenofibrato lubricada.

CAPA-2 (CAPA DE ROSUVASTATINA):

Se preparó una combinación de rosuvastatina mezclando rosuvastatina de calcio, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona y óxido de magnesio ligero en un mezclador. Se mezcló estearato de magnesio tamizado con la combinación de rosuvastatina preparada anteriormente para obtener una combinación lubricada.

COMPRIMIDO BICAPA:

Las combinaciones lubricadas de fenofibrato y rosuvastatina se comprimieron utilizando herramientas adecuadas con un dispositivo de compresión en bicapa. El comprimido de bicapa obtenido se recubrió con una película utilizando Opadry.

ESTUDIO DE DISOLUCIÓN:

Se realizaron estudios de disolución para:

- Muestra innovadora de fenofibrato (Supralip®), un comprimido recubierto con película de 160 mg
- Ejemplo comparativo 1, comprimido monocapa - no de acuerdo con la invención
- Ejemplo 3a, comprimido bicapa - de acuerdo con la invención

Los estudios de disolución se llevaron a cabo utilizando los siguientes parámetros:

Medio: SLS 0.05M en agua, Aparato: Tipo de pala, Volumen: 1000 mL, Velocidad: 50 RPM (revoluciones por minuto)

Los resultados obtenidos del perfil de disolución del fenofibrato se muestran en la tabla 5 a continuación.

TABLA 5: RESULTADOS DEL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DEL FENOFIBRATO DEL EJEMPLO 3A

Parámetros	Supralip® (Innovador) % de liberación fármaco (Fenofibrato)	Ejemplo comparativo (Comprimido monocapa)	Ejemplo 3a (Comprimido bicapa)	% de diferencia en disolución
Puntos temporales				
5	20	30	33	+ 10.00
10	54	52	64	+ 23.08
15	81	62	80	+ 29.03
20	92	68	83	+ 22.06
30	94	71	88	+ 23.94
45	99	74	94	+ 27.03
60	102	75	95	+ 26.67

* - La diferencia en la disolución es entre el Ejemplo comparativo 1 y el Ejemplo 3a.

Los datos de disolución anteriores proporcionan prueba de que la disolución de fenofibrato después de 60 minutos es al menos un 20 % mayor para el comprimido bicapa con fenofibrato micronizado que para el comprimido monocapa del Ejemplo comparativo 1. Por tanto, la presente invención hace posible proporcionar una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina de calcio y fenofibrato que tiene una mayor disolución de fenofibrato después de 60 minutos que las composiciones monocapa convencionales.

EJEMPLO 4: COMPRIMIDOS BICAPA DE ROSUVASTATINA Y FENOFIBRATO (DE ACUERDO CON LA PRESENTE INVENCION)

10	Concentración	<i>5/160 mg</i>	<i>10/160 mg</i>	<i>20/160 mg</i>
	Capa 1 Capa de fenofibrato	Ejemplo 4a	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c
	Fenofibrato Ph. Eur.	160	160	160
	Lactosa monohidratada	138	138	138
15	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	205.3	205.3	205.3
	Croscarmelosa de sodio	21	21	21
	Crospovidona	11	11	11
	Óxido férrico rojo	1.5	1.5	1.5
	Laurilsulfato de sodio	5.7	5.7	5.7
20	Povidona K30	40	40	40
	Agua purificada**	c.s.	c.s.	c.s.
	Alcohol isopropílico**	c.s.	c.s.	c.s.
	Lactosa anhidra	92	92	92
	Crospovidona	8	8	8
25	Croscarmelosa de sodio	7	7	7
	Sílice coloidal anhidra	3.5	3.5	3.5
	Estearilfumarato de sodio	7	7	7
	Peso total de la Capa 1 (mg)	700	700	700
30	Capa 2 Capa de rosuvastatina			
	Rosuvastatina de calcio Ph. Eur.	5.21	10.42	20.84
	Lactosa anhidra	210	204.79	194.37
	Celulosa microcristalina (Avicel PH112)	129.29	129.29	129.29
35	Celulosa microcristalina (Avicel PH113)	50	50	50

	Crospovidona	16	16	16
	Óxido de magnesio ligero	4	4	4
	Estearato de magnesio	5.5	5.5	5.5
	Peso total de la Capa 2 (mg)	420	420	420
5	Peso total de las Capas 1+2 (mg)	1120	1120	1120
	Recubrimiento con película			
	Opadry II 39K565030 Pardo	33.6	---	---
	Opadry II 39K565027 Pardo	---	33.6	---
10	Opadry II 39K540032 Rosa	---	---	33.6
	Alcohol isopropílico**	c.s.	c.s.	c.s.
	Diclorometano**	c.s.	c.s.	c.s.
15	Peso total del comprimido recubierto con película	1153.6	1153.6	1153.6

** - No presente en la composición final.

* - 5.21/10.42/20.84 mg de rosuvastatina de calcio equivale a 5/10/20 mg de rosuvastatina.

PROCESO DE FABRICACIÓN:

El proceso de fabricación es similar al descrito en el Ejemplo 3:

20 Estudio de disolución: Los estudios de disolución se llevaron a cabo utilizando los mismos parámetros proporcionados anteriormente en el Ejemplo 3.

TABLA 6: RESULTADOS DEL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DEL FENOFIBRATO DEL EJEMPLO 4B Y DEL EJEMPLO 4C

25	Puntos temporales	Ejemplo comparativo 1 (Comprimido monocapa)	Ejemplo 4b (Comprimido bicapa)	% de diferencia* en disolución	Ejemplo 4c (Comprimido bicapa)	% de diferencia* en disolución
	5	30	25	-16.67	33	10.00
	10	52	53	1.92	68	30.77
30	15	62	72	16.13	83	33.87
	20	68	81	19.12	89	30.88
	30	71	88	23.94	95	33.80
	45	74	93	25.68	99	33.78
35	60	75	94	25.33	100	33.33

* - La diferencia en la disolución es entre el Ejemplo comparativo 1 y los Ejemplos 4b/4c.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD:

Se llevó a cabo el estudio de estabilidad para comprimidos bicapa obtenidos en el Ejemplo 4a, Ejemplo 4b y Ejemplo 4c a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa de un 75 % durante períodos de tiempo de 1 mes, 2 meses y 3 meses. Los resultados del estudio de estabilidad obtenidos se muestran en la Tabla 7a y la Tabla 7b a continuación.

TABLA 7A: RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA ROSUVASTATINA

Ejemplos	Cronograma	Disolución de rosuvastatina a los 30 minutos	Ensayo de rosuvastatina	Sustancias relacionadas con rosuvastatina				
				% de antiisómero (NMD un 0.5 %)	% de impureza de tipo 5-oxo (NMD un 0.5 %)	% de impureza de tipo lactona (NMD un 0.5 %)	% de impureza desconocida máxima (NMD un 0.2 %)	% de impurezas totales (NMD un 1.5 %)
Ejemplo 4a	Inicial	103 %	100.30 %	0.001	0.116	ND	0.037	0.340
	1 mes	99%	100.90%	ND	0.166	0.017	0.033	0.404
	2 meses	100%	100.50%	0.101	0.125	0.043	0.046	0.455
	3 meses	102%	100.90%	0.141	0.132	0.046	0.041	0.419
Ejemplo 4b	Inicial	103%	100.10%	0.140	ND	ND	0.020	0.354
	1 meses	101%	97.90%	0.115	0.134	0.047	0.030	0.424
	2 meses	99%	100.10%	0.139	0.166	0.040	0.039	0.480
	3 meses	101%	99.50%	0.219	0.175	0.025	0.028	0.519
Ejemplo 4c	Inicial	97%	99.10%	0.227	0.040	ND	0.038	0.446
	1 meses	98.00%	99.70%	0.102	0.201	0.035	0.053	0.428
	2 meses	97.00%	99.10%	0.106	0.203	0.050	0.044	0.467
	3 meses	100%	100.20%	0.132	0.248	0.098	0.040	0.618

TABLA 7B: RESULTADOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA FENOFIBRATO

5	Ejemplos		Disolución de fenofibrato a los 30 minutos	Ensayo de fenofibrato	Sustancias relacionadas con el fenofibrato		
10					% de impureza B (NMD un 0.2 %)	% de impureza desconocida máx única (NMD un 0.2 %)	% de impurezas totales (NMD un 1.0 %)
15	Ejemplo 4a	Inicial	87%	101.50%	ND	0.011	0.014
		1 meses	91%	100.50%	0.001	0.011	0.016
		2 meses	92%	99.80%	ND	0.010	0.013
		3 meses	92%	100.50%	ND	0.011	0.015
20	Ejemplo 4b	Inicial	88%	101.40%	0.002	0.011	0.020
		1 meses	94%	99.10%	ND	0.010	0.010
		2 meses	89%	101.70%	ND	0.012	0.020
		3 meses	91%	99.50%	ND	0.011	0.020
25	Ejemplo 4c	Inicial	95%	101.40%	ND	0.011	0.014
		1 meses	91%	101.70%	0.002	0.011	0.017
		2 meses	90%	101.60%	ND	0.011	0.014
		3 meses	91%	100.30%	ND	0.011	0.015
30							

A partir de los datos de estabilidad proporcionados en la Tabla 7a y la Tabla 7b, se puede concluir que se ha observado que la composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de la presente invención es estable.

EJEMPLO 5: PRUEBA DE BIODISPONIBILIDAD (DE ACUERDO CON LA PRESENTE INVENCION)

Se estudió la biodisponibilidad de la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención, en forma de comprimidos bicapa de rosuvastatina y fenofibrato.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio de bioequivalencia se llevó a cabo según las directrices de bioequivalencia de la Agencia Europea de Medicamentos existentes.

MUESTRAS

Las muestras utilizadas en la prueba de biodisponibilidad son las siguientes:

a) Muestra de prueba: La combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención, en forma de comprimidos bicapa de rosuvastatina y fenofibrato de 4c.

b) Muestra de referencia: Comprimido de SECALIP SUPRA® de 160 mg y comprimido de CRESTOR® de 20 mg.

DETERMINACIONES

El método conllevó la medición de la concentración plasmática de ácido fenofibrico, el metabolito activo del fenofibrato, y rosuvastatina, durante 96 horas en puntos temporales predeterminados.

Se determinó la concentración plasmática media del metabolito ácido fenofibrico y de rosuvastatina. Se resumen los valores de concentración de ácido fenofibrico y concentración de rosuvastatina después de la administración una vez al día de la muestra de prueba de la presente invención en la Tabla 8. Adicionalmente, también se muestran los valores de concentración de ácido fenofibrico y concentración de rosuvastatina después de la administración una vez al día de la muestra de referencia en la Tabla 8. Además, se muestra el perfil de concentración plasmática-tiempo después de la administración una vez al día de la muestra de prueba de la invención para el ácido fenofibrico y la rosuvastatina, respectivamente, en la Fig. 1 y la Fig. 2.

TABLA 8

Puntos temporales (h)	Concentración plasmática media de ácido fenofibrico después de la	Concentración plasmática media de rosuvastatina después de la ingesta una vez	Concentración plasmática media de ácido fenofibrico después de la	Concentración plasmática media de rosuvastatina después de la ingesta una vez
-----------------------	---	---	---	---

	ingesta una vez al día de la muestra de prueba (µg/mL)	al día de la muestra de prueba (ng/mL)	ingesta una vez al día del comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® (µg/mL)	al día del comprimido de 20 mg de CRESTOR® (ng/mL)
5	0.000	0.000	0.000	0.000
	0.333	0.000	0.000	0.875
	0.667	0.136	0.137	2.322
10	1.000	0.652	0.676	4.007
	1.333	1.610	1.372	5.489
	1.667	2.610	2.190	7.357
	2.000	3.464	3.161	8.765
	2.333	4.251	3.928	9.872
15	2.667	4.912	4.557	11.166
	3.000	5.474	5.452	13.310
	3.333	5.882	6.264	14.163
	3.667	6.172	6.688	14.114
	4.000	6.551	7.424	14.802
20	4.500	7.461	8.320	16.315
	5.000	8.176	9.032	16.061
	5.500	9.302	10.202	18.177
	6.000	8.812	9.335	13.704
	8.000	6.765	7.267	7.121
25	10.000	5.686	6.264	4.771
	12.000	5.158	5.608	3.624
	16.000	3.536	3.814	1.988
	20.000	2.866	3.078	1.398
30	24.000	2.530	2.644	1.008

Además, se midieron mediante el método LC-MS/MS los principales parámetros farmacocinéticos mostrados después de la administración una vez al día de la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención, en forma de comprimido bicapa de rosuvastatina y fenofibrato del Ejemplo 4c, y la administración una vez al día de los productos de muestras de referencia (comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® y comprimido de 20 mg de CRESTOR®). Especialmente, se resumen los valores de C_{máx}, T_{máx}, ABC, t_{1/2}, (semivida) y

λ_z (constante de velocidad de eliminación), así como también la desviación estándar (DE) de la muestra de prueba y la muestra de referencia en la Tabla 9.

TABLA 9.

5	Parámetros farmacocinéticos	Media $\pm$ DE (datos sin transformar)		
		Datos de ácido fenofibríco de la muestra de prueba	Datos de rosuvastatina de la muestra de prueba	Datos de ácido fenofibríco del comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA®
10	T_{máx}^(a)	5.509 (2.684-6.000) h	5.500 (1.667-6.000) h	5.500 (2.350-6.017) h
15	C_{máx}	9.519 $\pm$ 1.8611 μ g/mL	18.236 $\pm$ 5.9714 ng/mL	10.266 $\pm$ 1.9643 μ g/mL
	ABC_{0-t}	172.468 $\pm$ 69.1113 μ g.h/mL	135.959 $\pm$ 36.6152 ng.h/mL	181.135 $\pm$ 69.9180 μ g.h/mL
20	ABC_{0-∞}	185.927 $\pm$ 80.2493 μ g.h/mL	140.898 $\pm$ 36.3369 ng.h/mL	192.304 $\pm$ 77.2584 μ g.h/mL
	λ_z	0.034 $\pm$ 0.0109 1/h	0.063 $\pm$ 0.0236 1/h	0.038 $\pm$ 0.0126 1/h
25	t_{1/2}	22.363 $\pm$ 7.7019 h	13.389 $\pm$ 8.5600 h	20.161 $\pm$ 6.2812 h
	ABC_% Extrap_obs	6.178 $\pm$ 3.5430 %	3.701 $\pm$ 2.6124 %	5.339 $\pm$ 2.3882 %

(a) T_{máx} se representa en valor mediano (mínimo-máximo).

Los parámetros farmacocinéticos anteriores y los valores de la concentración plasmática media del metabolito ácido fenofibríco y rosuvastatina mostrados en las Tablas anteriores demostraron sorprendentemente que la administración una vez al día de una combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención, en forma de comprimidos bicapa de rosuvastatina y fenofibrato del Ejemplo 4c, es bioequivalente a la exposición total al fármaco obtenida después de la administración una vez al día de la ingesta simultánea de un comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® y un comprimido de 20 mg de CRESTOR®. Esto significa que la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención tiene una

biodisponibilidad comparable, porque la velocidad y el grado con que el metabolito ácido fenofíbrico, así como también la rosuvastatina, se absorben a partir de la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención y están disponibles en el sitio de acción del fármaco son los mismos que con la ingesta simultánea de las muestras de referencia. Por lo tanto, la administración una vez al día de la combinación de dosis fija de acuerdo con la presente invención se puede considerar equivalente a la administración una vez al día de la muestra de referencia de liberación inmediata, es decir, la ingesta simultánea de un comprimido de 160 mg de SECALIP SUPRA® y un comprimido de 20 mg de CRESTOR®.

Resumiendo, la composición farmacéutica multicapa de la invención que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina y fenofibrato, de acuerdo con el Ejemplo 4c, representa una mejora relevante respecto a las correspondientes monoterapias SECALIP SUPRA ® y CRESTOR®, ya que aporta los dos principios activos dentro de un único comprimido para tratamiento una vez al día y reduce así el número de pastillas del paciente. Por tanto, la combinación de dosis fija es conveniente para pacientes con dislipidemia mixta que actualmente necesitan tomar las dos monoterapias por separado y, por tanto, resuelve una necesidad médica no satisfecha y proporciona una mejora para asegurar el cumplimiento y la adhesión al tratamiento.