

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ROSUVASTATINA Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, PROCESO DE PREPARACIÓN Y USOS DE LA MISMA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención está relacionada con el campo de la industria farmacéutica y más particularmente con una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, proceso de preparación y usos de la misma.

ANTECEDENTES

Los eventos cardiovasculares representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, constituyendo un desafío de salud pública de proporciones significativas. En las últimas décadas, se ha observado un alarmante incremento en la incidencia de dichos eventos dentro de la población, lo que subraya la urgencia de implementar estrategias efectivas de prevención y tratamiento.

El uso de medicamentos como estatinas para controlar el colesterol, antihipertensivos para regular la presión arterial, y antiplaquetarios para prevenir la formación de coágulos sanguíneos, juega un papel fundamental en la reducción del riesgo cardiovascular.

Al respecto, se han publicado estudios comparativos entre varias dosis de rosuvastatina con respecto a varias dosis de otras estatinas, como atorvastatina, pravastatina y simvastatina, principalmente en cuanto al desempeño en la reducción de colesterol y eventos adversos. La rosuvastatina presentó mejor desempeño en la reducción de colesterol, inclusive a dosis menores que atorvastatina y que el resto de las estatinas indicadas.

La rosuvastatina es un fármaco de origen totalmente sintético, miembro de la familia de las estatinas, es un agente hipolipemiente cuyo nombre químico de la rosuvastatina es bis [(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil sulfonil)amino]pirimidin-5-il] (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico]. La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad que convierte la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima-A en mevalonato, un precursor del colesterol.

El ácido acetilsalicílico (ASA), comúnmente conocido como aspirina, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que pertenece a la familia de los salicilatos; su nombre químico es ácido 2-(acetiloxi)benzoico; acetato de ácido salicílico. El ASA interfiere con la producción de prostaglandinas en varios órganos y tejidos a través de la acetilación de la enzima ciclooxygenasa. Al prevenir la síntesis y liberación de prostaglandinas en procesos inflamatorios, el ASA puede evitar la sensibilización de los receptores del dolor.

Considerando los mecanismos de acción y los efectos en el cuerpo humano, se han desarrollado formulaciones que comprenden una combinación de los principios activos rosuvastatina y ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. No obstante, se sabe que el ácido

acetilsalicílico tiene propiedades ácidas, mientras que la rosuvastatina incorpora sales alcalinas, de manera que la mezcla del ácido acetilsalicílico y rosuvastatina puede resultar en la hidrólisis del ácido acetilsalicílico generando la degradación de la rosuvastatina. Las sales de rosuvastatina son particularmente inestables siendo susceptibles al calor, humedad, pH bajos y luz, por otra parte, el ácido acetilsalicílico es un éster el cual, es fácilmente hidrolizado en presencia de humedad para formar ácido salicílico. Además, de acuerdo con su clasificación biofarmacéutica tipo II, la rosuvastatina presenta alta permeabilidad y baja solubilidad, lo que pone en riesgo su estabilidad y por consiguiente la composición o forma farmacéutica que la contenga. Para tratar de solucionar la problemática anterior, se han propuesto composiciones farmacéuticas que combinan estos principios activos en entidades separadas en una forma de dosificación sólida única, ya sean tabletas, partículas, gránulos, pellets o cápsulas.

La solicitud estadounidense US 2007/116756 A1, publicada el 24 de mayo de 2007 (DR. REDDY LAB. INC.) describe composiciones farmacéuticas estables de agentes terapéuticos cardiovasculares que comprende una combinación de dosis efectivas de un agente de reducción de colesterol o sus sales, solvatos, enantiómeros farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos en una sola forma de dosificación y aspirina. La cantidad de aspirina oscila de 25 a 600 mg. Dentro de los agentes de reducción de colesterol útiles están las estatinas, que incluyen, pero no están limitadas a atorvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, rosuvastatina, pitavastatina, dalvastatina y velostatina. Aunque la solicitud describe que las composiciones son estables, únicamente se comprueba la estabilidad para una composición que comprende lisinorpil, atenolol y aspirina y se realiza por 4 semanas. En contraste, para la composición de la presente invención que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, se ha comprobado su estabilidad por 6 meses.

La solicitud internacional WO 2012/081905 publicada el 21 de junio de 2012 (HANMI HOLDING, CO) describe una formulación compuesta para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares que comprende una primera partícula que comprende un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un aditivo básico, y una segunda partícula que comprende un núcleo de aspirina y una capa de recubrimiento entérico, donde la diferencia entre los diámetros promedio de dichas primera y segunda partículas es 100 μm a 800 μm . Ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa son rosuvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, simvastatina, rivastatina, cerivastatina, velostatina, mevastatina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, precursores o una mezcla de las mismas. La primera partícula también puede comprender diluyentes, y otros excipientes, como desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, rellenos, modificadores de reología, retardadores de cristalización, solubilizantes, modificadores de pH, surfactantes, emulsificadores o mezclas de los mismos. La segunda partícula comprende un núcleo de aspirina y un recubrimiento entérico, el cual puede incluir excipientes como plastificantes y lubricantes. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una primera fase de rosuvastatina y una segunda fase de ácido acetilsalicílico estable, en donde

sólo una de las fases es un granulado.

También el documento de patente WO 2012/11882 A1, publicado el 26 de enero de 2012 (MAHMUT BILGIC), describe una composición farmacéutica que comprende aspirina (ácido acetilsalicílico) y atorvastatina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, enantiómeros, racematos, sales orgánicas, sales inorgánicas, ésteres, polimorfos, formas cristalinas, formas amorfas y combinaciones de las mismas. Los principios activos están en unidades separadas, presentes en una sola forma de dosificación. Las unidades pueden ser gránulos, polvo, pellet, tableta, mini tableta, micro tableta, cápsula, microcápsula y combinaciones de los mismos. Se encontró que la más alta biodisponibilidad se logra en las formas de tabletas y polvo, con preferencia hacia el polvo de atorvastatina y tableta de aspirina. En contraste, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una primera fase de rosuvastatina y una segunda fase de ácido acetilsalicílico, en donde preferentemente la primera fase de rosuvastatina es una tableta y la segunda fase de ácido acetilsalicílico es un granulado.

Por su lado, el documento US 2002/034546 A1, publicado el 21 de marzo de 2002 (ISMAT ULLAH & NEMICHAND B JAIN) describe una composición que comprende un agente de disminución de colesterol de estatina y aspirina. En algunas modalidades, cada uno de los fármacos están en unidades separadas dentro de una unidad de dosificación. Las formas separadas incluyen gránulos. Excipientes comunes en la técnica y tipos de los mismos son útiles. Sin embargo, las estatinas no incluyen rosuvastatina; y en ciertas modalidades, la aspirina se presenta como gránulos recubiertos.

El documento WO 2014/195421 A1, publicado el 11 de diciembre de 2014 (FERRER INT., SA & FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III), describe una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares que comprende ácido acetilsalicílico y un inhibidor de HMG-CoA reductasa seleccionado de atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, estando dichos principios activos en dos o más unidades independientes de dosificación recubiertas que comprenden uno o más polímeros solubles al agua en dicho recubrimiento, estando libre de polímeros insolubles al agua o un polímero entérico, en donde el recubrimiento se encuentra por encima de 6 mg/cm² y no muestra un perfil de liberación modificado; en donde las unidades independientes de dosificación recubiertas se seleccionan del grupo que consiste de tabletas, partículas, gránulos, pellets y cápsulas. La composición farmacéutica de la presente invención comprende una primera fase de rosuvastatina y una segunda fase de ácido acetilsalicílico; sin embargo, sólo una de las fases se encuentra recubierta.

El documento US2012/045505 A1, publicado el 23 de febrero de 2012 (DR. REDDY LAB. INC.) describe una formulación farmacéutica en forma de cápsula que contiene al menos una tableta, comprendiendo como ingredientes activos: un agente reductor de colesterol, aspirina, un reductor del sistema renina-angiotensina, y un agente inhibidor del receptor beta-adrenérgico o un diurético, estando los ingredientes activos o combinación de dos o más de ellos en forma de tabletas, cápsulas o partículas,

en donde el agente reductor de colesterol está físicamente separado de la aspirina. El agente reductor de colesterol puede ser lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina o pravastatina, sus sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, análogos, solvatos, hidratos, enantiómeros, polimorfos, derivados, y similares. De acuerdo con los ejemplos de este documento, la aspirina se encuentra en forma de una tableta con recubrimiento; en contraste, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una segunda fase de ácido acetilsalicílico que se encuentra en forma de granulado.

El documento de patente WO 2012/124973 A2, publicado el 20 de septiembre de 2012 (BORYUNG PHARM) describe una forma de dosificación en cápsula de una formulación de fármacos combinada para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que comprende mini-tabletas que contienen un agente reductor de colesterol, un estabilizador del mismo y excipientes, incluyendo un recubrimiento entérico en la superficie de las mismas, teniendo un diámetro de 7.5 mm o menos, y mini-tabletas o mini-pellets de un agente antitrombótico y excipientes e incluyendo un recubrimiento entérico en la superficie de las mismas que tienen un diámetro de 7.5 mm o menos. El agente reductor de colesterol puede ser rosuvastatina, rosuvastatina cálcica, atorvastatina cálcica, rivastatina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. El estabilizador puede ser fosfato de calcio. El agente antitrombótico preferido es ácido acetilsalicílico. Similar a los documentos anteriores, se describe que el ácido acetilsalicílico tiene un recubrimiento entérico, lo cual puede alterar la liberación del fármaco; en contraste, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una fase de ácido acetilsalicílico que no se encuentra recubierta.

El documento WO 2004/80488 A1, publicado el 23 de septiembre de 2004 (BAYER HEALTHCARE AG) en general describe una combinación de ácido acetilsalicílico y una estatina, en formas separadas (tabletas o cápsulas) una dentro de un material de empaquetado (blíster). Dicho documento no enseña o sugiere que los fármacos se puedan encontrar en una sola forma farmacéutica.

Por su parte, WO 2011/96665 A2, publicado el 11 de agosto de 2011 (HANMI HOLDING, CO) describe una formulación en forma de cápsula que contiene gránulos o pellets de aspirina recubierto con una barrera que contienen un aditivo hidrofóbico y gránulos o pellets de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. La aspirina está en una cantidad de 10 mg a 2 g. El inhibidor de HMG-CoA reductasa puede ser mevastatina, rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina, pravastatina, pravastatina lactona, pitavastatina, bervastatina, velostatina, simvastatina, rivastatina, fluvastatina, cerivastatina o isómeros o sales y combinaciones de las mismas. El inhibidor de HMG-CoA reductasa está en una cantidad de 5 mg a 80 mg. A diferencia de este documento, la composición farmacéutica de la presente invención comprende ácido acetilsalicílico (aspirina) sin recubrimiento entérico.

El documento CN 1965843 A, publicado el 23 de mayo de 2007 (BEIJING HUAANFO MEDICAL RES CT) describe el uso de la combinación de aspirina y un agente reductor de colesterol de estatina (simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina)

para preparar un medicamento para el tratamiento de hiperviscosidad de la sangre. La aspirina se encuentra en forma de tableta revestida, micropíldoras revestidas, o píldoras goteadas recubiertas, en donde el recubrimiento es un recubrimiento entérico. Como se indicó anteriormente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una fase de ácido acetilsalicílico que no tiene recubrimiento entérico.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica propone mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que contenga una estatina y ácido acetilsalicílico, colocando dicho AINE sin recubrimiento, a pesar de los ya conocidos problemas de susceptibilidad de las estatinas al calor, a la humedad, a ambientes con pH bajo y a la luz; o a la interacción entre fármacos que pueden originar productos de degradación, lo cual, acorta su vida útil. Por otra parte, la rosuvastatina presenta sensibilidad a la humedad y en procesos de granulación típicos, como la granulación húmeda, se tiene humedad residual que pone en riesgo la estabilidad de la rosuvastatina y por consiguiente de cualquier forma farmacéutica fabricada con dicha metodología que la contenga.

Por consecuencia de lo anterior, se ha buscado suprimir los inconvenientes relacionados con la estabilidad de composiciones farmacéuticas que comprendan rosuvastatina y ácido acetilsalicílico como principios activos, desarrollando una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, proceso de preparación y usos de la misma en la que se proporciona una única forma farmacéutica sólida, estable y de liberación inmediata. La composición propuesta y su proceso de fabricación supera los grandes inconvenientes asociados con la combinación de los principios activos, a través de su novedoso proceso de fabricación.

De este modo, la presente invención propone la combinación en una sola unidad de dosificación de los principios activos rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, solucionando un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas y a la diferencia en dosis para garantizar la obtención de un producto estable en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.

OBJETOS DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la técnica anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, en donde dicha composición farmacéutica es estable, de liberación inmediata y que es de fácil administración.

Otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico cuyo perfil de disolución es comparable con los monofármacos por separado.

Un objeto adicional de la invención es proveer un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, mejorando la estabilidad de

los principios activos.

Estos y otros objetos se logran mediante una composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, proceso de preparación y usos de la misma de conformidad con la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Para ello, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- a) una primera fase que comprende rosuvastatina; y
- b) una segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico,

en donde la primera fase que comprende rosuvastatina es una tableta recubierta y la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico es un granulado.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona un proceso de fabricación de la composición farmacéutica anteriormente descrita, en donde el proceso comprende las etapas de:

- a) proporcionar una primera fase que comprende rosuvastatina, en donde la primera fase que comprende rosuvastatina es una tableta recubierta;
- b) proporcionar una segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico, en donde la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico es un granulado; y
- c) encapsular la primera fase que comprende rosuvastatina y la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico.

Un tercer aspecto de la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de la presente invención en el tratamiento de hiperlipidemia y la prevención de al menos una enfermedad cardiovascular.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención se establecerán con particularidad en las reivindicaciones anexas. Sin embargo, algunas modalidades, características y algunos objetos y ventajas de la misma, se comprenderán mejor en la descripción detallada, cuando se lea en relación con los dibujos anexos, en los cuales:

La Figura 1 es un diagrama de flujo de una primera etapa del proceso de elaboración de una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la invención.

La Figura 2 muestra un diagrama de flujo de una segunda y tercera etapa del proceso de elaboración de una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la invención.

La Figura 3 corresponde a la gráfica de los resultados de un estudio de estabilidad acelerada en cuanto al contenido de Rosuvastatina de una composición farmacéutica de conformidad con una

modalidad de la invención.

La Figura 4 es una representación gráfica de los resultados de un estudio de estabilidad acelerada en cuanto al contenido de Ácido acetilsalicílico de una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la invención.

La Figura 5 muestra una gráfica de los resultados de un estudio de estabilidad acelerada en cuanto a la disolución de Rosuvastatina presente en una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la invención.

La Figura 6 corresponde a la gráfica de los resultados de un estudio de estabilidad acelerada en cuanto a la disolución de Ácido acetilsalicílico presente en una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la invención.

La Figura 7 muestra un diagrama del diseño del estudio de biodisponibilidad comparativa.

La Figura 8 es un perfil en escala aritmética de la concentración plasmática promedio de rosuvastatina en función del tiempo después de la administración de los medicamentos.

La Figura 9 corresponde a un perfil en escala semilogarítmica de la concentración plasmática promedio de rosuvastatina en función del tiempo después de la administración de los medicamentos.

La Figura 10 muestra un perfil en escala aritmética de la concentración plasmática promedio de ácido acetilsalicílico en función del tiempo después de la administración de los medicamentos.

La Figura 11 es un perfil en escala semilogarítmica de la concentración plasmática promedio de ácido acetilsalicílico en función del tiempo después de la administración de los medicamentos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se debe comprender que la presente invención no está limitada a las metodologías, los protocolos y los reactivos proporcionados por la descripción detallada, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología que se utiliza en el presente documento es meramente para describir modalidades particulares y no pretende limitar el alcance de la presente divulgación, la cual solo estará limitada por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que los que habitualmente entiende un experto en la materia.

Definiciones

Como se usa en la presente invención, el término "aproximadamente" se refiere a un valor medible que por la naturaleza de las técnicas empleadas para su medición puede variar. En el caso de una cantidad de peso, tiempo, dosis, etc., se entiende que abarca, por ejemplo, variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, en otro ejemplo $\pm 5\%$, en otro ejemplo $\pm 1\%$, y en otro ejemplo $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar el proceso divulgado.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente, o de otra manera, indeseables. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio.

Como se usa en la presente, el término "estabilidad" se define como la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados a lo largo de su tiempo de conservación.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas, estables, de liberación inmediata, que mantienen la disolución y biodisponibilidad, de una estatina y un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Particularmente, en las composiciones de la presente invención la estatina es rosuvastatina y el AINE es ácido acetilsalicílico. Al respecto, se sabe que la combinación de rosuvastatina y ácido acetilsalicílico representa un conjunto de importantes retos tecnológicos debido a las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, toda vez que la mezcla del ácido acetilsalicílico y rosuvastatina puede resultar en la degradación de ambos principios activos.

Con el propósito de solucionar el problema técnico descrito anteriormente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- a) una primera fase que comprende rosuvastatina; y
- b) una segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico,

en donde la primera fase que comprende rosuvastatina es una tableta recubierta y la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico es un granulado.

La composición farmacéutica además comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, los cuales se seleccionan del grupo que consiste en diluyentes, vehículos, estabilizantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, recubrimientos, aglutinantes, humectantes y adsorbentes.

Ejemplos de diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a lactosa monohidratada, derivados de celulosa como celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada; derivados de almidón como almidón pregelatinizado y almidón de maíz; fosfatos como fosfato dibásico de calcio; manitol, maltitol, dextrosa, fosfatos de calcio, o combinaciones de los mismos.

En una modalidad no limitativa, los estabilizantes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidones, manitol, maltitol, dextrosa, fosfatos de calcio o combinaciones de los mismos.

Los desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de celulosa, por ejemplo, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina; derivados de povidonas tales como crospovidona, plasdones; derivados de almidón, como almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz; o combinaciones de los mismos.

Ejemplos de deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen derivados de celulosa como son carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina; derivados de almidón, por ejemplo, almidón pregelatinizado y almidón de maíz; derivados de silicatos por ejemplo silicato de magnesio, trisilicato de magnesio y talco.

Los ejemplos de los lubricantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, derivados de estearato como por ejemplo estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearatos, estearil fumarato; derivados sulfatados como son laurilsulfato de magnesio y laurilsulfato de magnesio.

Respecto a la primera fase que comprende rosuvastatina, como se indicó anteriormente, se encuentra en forma de una tableta recubierta.

Dicha tableta de rosuvastatina adicionalmente comprende al menos uno de un diluyente, un agente estabilizante, un desintegrante, un deslizante y un lubricante.

En una modalidad no limitativa, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa monohidratada; derivados de celulosa incluyendo carboximetilcelulosa, manitol, maltitol, dextros, celulosa microcristalina, fosfato de calcio anhidro, almidones de maíz, y combinaciones de los mismos. El agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en derivados de fosfatos incluyendo fosfato de calcio dibásico anhidro, silicato de aluminio y magnesio, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidones, manitol, maltitol, dextrosa y combinaciones de los mismos. El desintegrante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, derivados de celulosa incluyendo hidroxipropilcelulosas, carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina; derivados de povidonas incluyendo plasdones; derivados de almidón incluyendo almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y almidón de maíz. El deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal; derivados de celulosa incluyendo carboximetilcelulosas, celulosa microcristalina; derivados de almidón incluyendo almidón pregelatinizado y almidón de maíz; derivados de silicato incluyendo silicato de magnesio, trisilicato de magnesio; talco; y combinaciones de los mismos. El lubricante se selecciona del grupo que consiste en derivados de estearato incluyendo estearato de zinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearatos, estearil fumarato; derivados sulfatados incluyendo laurilsulfato de magnesio y laurilsulfato de sodio; talco; y combinaciones de los mismos.

En cuanto al recubrimiento, éste tiene la funcionalidad de ser una barrera de protección entre los principios activos y como barrera contra la humedad, manteniendo la estabilidad de la composición. En una modalidad no limitativa, el recubrimiento se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa como son hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosas; derivados polivinílicos como por ejemplo acetato de polivinilo; polietilenglicol, povidonas en todos los grados K y sus derivados. En una modalidad, el recubrimiento es de acetato de polivinilo, en una modalidad preferida, el recubrimiento es opadry, como, por ejemplo, opadry AMB II blanco 88A180021. Para incorporar

el recubrimiento, tal como se describirá a continuación, se emplea agua como solvente; no obstante, se evapora en el proceso.

En una modalidad más preferida, la primera fase que comprende rosuvastatina adicionalmente comprende dos lubricantes, en donde el primer lubricante es talco y el segundo lubricante es estearato de zinc.

En una modalidad aún más preferida, la primera fase que comprende rosuvastatina adicionalmente comprende:

- rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como principio activo en una dosis de rosuvastatina 10 mg a 20 mg;
- lactosa monohidratada como diluyente en una cantidad de 40% a 80% en peso de la tableta;
- fosfato dibásico de calcio como agente estabilizante en una cantidad de 0.26% a 2% en peso de la tableta;
- croscarmelosa de sodio como desintegrante en una cantidad de 0.5% a 10% en peso de la tableta;
- dióxido de silicio coloidal como deslizante en una cantidad de 0.08% a 2% en peso de la tableta;
- talco como primer lubricante en una cantidad de 0.5% a 10% en peso de la tableta;
- estearato de zinc como segundo lubricante en una cantidad de 0.5% a 10% en peso de la tableta; y
- un recubrimiento de acetato de polivinilo en una cantidad de 0.5% a 10% en peso de la tableta.

En una modalidad preferida, la tableta de rosuvastatina comprende una dosis de 10 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente de la misma.

En otra modalidad preferida, la tableta de rosuvastatina comprende una dosis de 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Respecto a la sal farmacéuticamente aceptable de la rosuvastatina, en una modalidad preferida, se emplea rosuvastatina cálcica. En este sentido, un técnico en la materia comprenderá que se deben realizar ajustes a la cantidad de rosuvastatina cálcica empleada para obtener la dosis deseada.

Con base en lo anterior, en una modalidad preferida, la rosuvastatina de la tableta preferiblemente se encuentra en su forma cálcica, en donde 10.40 mg de rosuvastatina cálcica son equivalentes a una dosis de 10 mg de rosuvastatina.

En otra modalidad preferida, la rosuvastatina de la tableta preferiblemente se encuentra en su forma cálcica, en donde 20.80 mg de rosuvastatina cálcica son equivalentes a una dosis de 20 mg de rosuvastatina.

En una modalidad preferida, la cantidad del principio activo rosuvastatina se ajusta de acuerdo con la valoración.

En una modalidad preferida, el recubrimiento de la tableta se encuentra en una cantidad de 0.5% a 10% en peso de la tableta.

Por otra parte, en una modalidad preferida la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico y que es un granulado que adicionalmente comprende al menos uno de un diluyente, un aglutinante, un humectante, un deslizante y un lubricante.

En una modalidad no limitativa, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en dibehenato de glicerilo; povidonas y sus derivados; derivados de celulosa incluyendo carbómeros, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa; derivados de almidón incluyendo almidón pregelatinizado y almidón de maíz; polietilenglicol en sus diferentes grados; poloxámero; y combinaciones de los mismos. El humectante se selecciona del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio; poloxámeros; derivado de aceite de ricino polioxietileno; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; polioxietilen alquil éteres; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán; y combinaciones de los mismos. El deslizante se selecciona del grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal; derivados de celulosa incluyendo carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina; derivados de almidón incluyendo almidón pregelatinizado y almidón de maíz; derivados de silicatos incluyendo silicato de magnesio y trisilicato de magnesio; talco; y combinaciones de los mismos. El lubricante se selecciona del grupo que consiste en derivados de estearato incluyendo estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, monoestearanos y estearil fumarato; derivados sulfatados incluyendo laurilsulfato de magnesio y laurilsulfato de sodio; talco; y combinaciones de los mismos, El diluyente se selecciona del grupo que consiste en derivados de almidón incluyendo almidón pregelatinizado y almidón de maíz; derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, carbómeros, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa; polietilenglicol en sus diferentes grados; poloxámero; y combinaciones de los mismos.

En una modalidad más preferida el granulado de ácido acetilsalicílico comprende dos diluyentes, en donde el primer diluyente es almidón pregelatinizado y el segundo diluyente es celulosa microcristalina.

En una modalidad aún más preferida, el granulado de ácido acetilsalicílico comprende:

- ácido acetilsalicílico como principio activo en una dosis de 100 mg;
- almidón pregelatinizado como primer diluyente en una cantidad de 5% a 75% en peso del granulado;
- dibehenato de glicerilo como aglutinante en una cantidad de 0.4% a 4% en peso del granulado;
- celulosa microcristalina como segundo diluyente en una cantidad de 5% a 90% en peso del granulado;

- laurilsulfato de sodio como humectante en una cantidad de 0.02% a 4% en peso del granulado;
- dióxido de silicio coloidal como deslizante en una cantidad de 0.08% a 2% en peso del granulado; y
- estearato de zinc como lubricante en una cantidad de 0.1% a 1%.

En una modalidad preferida, el granulado de ácido acetilsalicílico comprende ácido acetilsalicílico preferiblemente en su forma libre. Al respecto, un técnico en la materia comprenderá que se deben realizar ajustes a la cantidad de ácido acetilsalicílico para obtener la dosis equivalente deseada, por ejemplo, se pueden emplear cantidades de 100 ± 0.5 mg para obtener una dosis de 100 mg.

En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención es una forma sólida, preferentemente una cápsula.

La composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente destaca por su estabilidad física, química y biológica, así como en el control de la liberación del fármaco y en su bajo costo.

Sorprendentemente se encontró que la composición farmacéutica de la presente solicitud es altamente estable, toda vez que, en un estudio de estabilidad acelerada de 6 meses, se encontró que la composición farmacéutica de la presente invención conservó sus características químicas y físicas dentro de las especificaciones establecidas, manteniendo su calidad, eficacia y seguridad.

Adicionalmente se encontró que la biodisponibilidad en humanos de los principios activos rosuvastatina y ácido acetilsalicílico contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención es comparable con la administración concomitante de los fármacos de referencia, de manera que se demuestra la efectividad de la composición. Más aún, la composición de la presente invención es segura pues no se presentaron eventos adversos graves, incluso, el número de eventos adversos observados en un estudio clínico fue mayor para la administración concomitante de los monofármacos.

La composición farmacéutica de la presente invención es útil en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. En este sentido, la prevención secundaria se refiere a la reducción de los riesgos de presentar una enfermedad coronaria y cerebrovascular recurrente, de muerte o de discapacidad.

Asimismo, se tienen antecedentes de que la combinación de ácido acetilsalicílico con rosuvastatina es segura; además, es una terapia de sustitución eficaz de los monocomponentes en la prevención secundaria de eventos secundarios. El uso conjunto de estos fármacos es considerado como parte del manejo integral de los pacientes con enfermedad cardiovascular en la prevención secundaria y se encuentra respaldado por numerosas guías internacionales, tales como la guía de la "American Heart Association and American College of Cardiology Foundation (AHA/ACCF)" y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). La magnitud del beneficio de la combinación es asociada con las propiedades antiinflamatorias de los fármacos, lo que disminuye la placa de colesterol, inflamación, activación de la agregación plaquetaria y al final, disminuyendo los eventos cardiovasculares.

En consecuencia, la presente invención también proporciona un método para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares como terapia de sustitución que comprende la administración de una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención, en donde preferentemente el tratamiento está destinado a pacientes adultos adecuadamente controlados con los monocomponentes administrados en conjunto a dosis terapéuticamente equivalentes. Ventajosamente, la composición de la presente invención proporciona un mejor apego al tratamiento por parte del paciente, pues disminuye el número de dosis a consumir manteniendo la efectividad de los fármacos administrados de manera concomitante.

Además, considerando que la rosuvastatina es un agente hipolipemiante, la presente invención también proporciona un método de tratamiento de hiperlipidemia y de enfermedades cardiovasculares. En una modalidad no limitativa, la hiperlipidemia y la enfermedad cardiovascular se seleccionan del grupo que consiste en hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, angina de pecho, infartos, aneurismas, que comprende la administración de una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención. En una modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención participa en la regulación de la concentración sanguínea de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos y colesterol.

En una modalidad preferida, el método de tratamiento comprende la administración de una composición de conformidad con la presente invención una vez al día.

La presente invención también describe un proceso optimizado que permite la fabricación de una composición farmacéutica como la descrita anteriormente.

El proceso de fabricación de la composición farmacéutica como la que se ha descrito comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar una primera fase que comprende rosuvastatina, en donde la primera fase que comprende rosuvastatina es una tableta recubierta;
- b) proporcionar una segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico, en donde la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico es un granulado; y
- c) encapsular la primera fase que comprende rosuvastatina y la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico.

La elaboración de la primera fase que comprende rosuvastatina involucra los siguientes pasos:

- mezclar la rosuvastatina con un deslizante, un desintegrante, un agente estabilizante, un diluyente y un primer lubricante;
- lubricar la mezcla anterior con al menos un lubricante;
- comprimir la mezcla lubricada para así obtener una tableta de rosuvastatina;
- recubrir la tableta.

En una modalidad no limitativa, el diluyente es lactosa monohidratada, el agente estabilizante es fosfato dibásico de calcio, el desintegrante es croscarmelosa de sodio, el deslizante es dióxido de silicio coloidal, el solvente es agua purificada, el primer lubricante es talco, el segundo lubricante es estearato de zinc y el recubrimiento es de acetato de polivinilo.

Adicionalmente, para incorporar el recubrimiento, éste se dispersa en agua, misma que se evapora en el proceso.

La segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico, que corresponde a un granulado de ácido acetilsalicílico, en donde dicho granulado no tiene un recubrimiento entérico.

Para elaborar el granulado de ácido acetilsalicílico se llevan a cabo los siguientes pasos:

- mezclar el ácido acetilsalicílico con un humectante, un primer diluyente y un aglutinante;
- granular y calentar la mezcla anterior;
- enfriar la mezcla y agregar un deslizante y un segundo diluyente;
- lubricar la mezcla con un lubricante.

En una modalidad no limitativa, el aglutinante es dibehenato de glicerilo, el humectante es laurilsulfato, el deslizante es dióxido de silicio coloidal, el lubricante es estearato de zinc, el primer diluyente es almidón pregelatinizado y el segundo diluyente es celulosa microcristalina.

En una modalidad preferida, la elaboración de los gránulos de ácido acetilsalicílico implica un proceso de granulación por fusión en el que se emplea un agente aglutinante que es sólido a temperatura ambiente, pero funde a temperaturas relativamente bajas. Dicho agente aglutinante puede añadirse ya fundido sobre la mezcla de polvos precalentada o en forma sólida junto con el resto de los componentes de la mezcla, de tal forma que la granulación se desarrolla en un solo paso al fundir el aglutinante en el seno de la mezcla. Tras la fusión, el agente aglutinante actúa como líquido de unión de las partículas de polvo de forma similar al líquido adicionado en los procesos de vía húmeda.

El proceso de granulación por fusión evita la formación de polvo, elimina la fase de secado haciendo el proceso de granulación más corto, y evita el uso de solventes y los posibles problemas que derivan de ello (hidrólisis de principio activo).

En este caso en particular, la granulación por fusión permite generar una barrera de protección entre fármacos y así, lograr su estabilidad.

Dado que el gliceril dibehenato tiene un punto de fusión entre 65 °C y 85 °C, el proceso requiere llevar a una temperatura de 85 °C, temperatura a la cual se fusiona el aglutinante. El control de la temperatura es un punto crítico dado que es un factor crucial en la disolución del fármaco y en las características de granulación que aseguren un adecuado flujo para la etapa siguiente de encapsulado.

Dentro de las características del ácido acetilsalicílico se encuentra que tiene alta solubilidad, alta permeabilidad y es sensible a la luz, características que se logran controlar con el proceso de granulación con gliceril dibehenato (aglutinante), el cual al ser hidrófobo genera una barrera de aislamiento

que evita la interacción con la rosuvastatina. Asimismo, la inclusión del humectante laurilsulfato de sodio en el proceso de granulación permite generar poros en la barrera del aglutinante que aseguran la adecuada disolución del ácido acetilsalicílico.

Por otra parte, la etapa de encapsular comprende introducir la primera fase que comprende rosuvastatina y la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico en una cápsula de gelatina.

Debido a la innovación realizada en proceso y formulación del medicamento fue posible obtener un producto con estabilidad demostradamente mejorada a través de estudios conforme a la normatividad vigente en la que se cumplieron con los atributos de calidad durante el periodo de evaluación. Las pruebas de estabilidad constituyen un medio para comparar diferentes formulaciones, materiales de envase o procesos de fabricación en experimentos de corta duración. Tan pronto como se establecen la formulación y el proceso de fabricación definitivos, el fabricante lleva a cabo una serie de pruebas de estabilidad que permitirán predecir la estabilidad del producto o medicamento en este caso y determinar su tiempo de conservación y las condiciones de almacenamiento.

Los resultados iniciales y en condiciones aceleradas para la determinación de la estabilidad de las composiciones de la presente invención, para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares en la condición de 40 °C/75%HR, se muestran a continuación en el Ejemplo 2.

El desarrollo tecnológico comprendió una serie de evaluaciones definiendo la formulación y el proceso como a continuación se describe. El experto en la técnica encontrará que múltiples variaciones y modalidades son posibles en la realización de la presente invención sin alejarse del espíritu y alcance de la misma para asegurar el adecuado funcionamiento del producto y cumplir con las características de calidad requeridas.

La presente invención será mejor entendida a partir de los siguientes ejemplos, los cuales se presentan únicamente con fines ilustrativos para permitir la comprensión cabal de las modalidades preferidas de la presente invención, sin que por ello se implique que no existen otras modalidades no ilustradas que pueden llevarse a la práctica con base en la descripción detallada.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Proceso de elaboración de una composición farmacéutica de acuerdo con una modalidad de la invención

Se fabricaron dos composiciones farmacéuticas que comprenden rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, la primera con una dosis de 10 mg de rosuvastatina / 100 mg de ácido acetilsalicílico cuya fórmula cualitativa y cuantitativa se detalla en la Tabla 1 y la segunda con una dosis de 20 mg de rosuvastatina / 100 mg de ácido acetilsalicílico, su fórmula cualitativa y cuantitativa se detalla en la Tabla 2.

Tabla 1. Fórmula cualitativa y cuantitativa de la composición farmacéutica con una dosis de 10 mg de rosuvastatina / 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Componente	Cantidad		Función
Fase I			
Rosuvastatina cálcica	10.40 mg	Equivalente a 10.00 mg de rosuvastatina	Principio activo
Lactosa monohidratada	50.20 mg	DCL 11 para ajuste de sólidos totales a 73.00 mg/tableta	Diluyente
Fosfato dibásico de calcio	1.20 mg	Anhidro	Agente estabilizante
Croscarmelosa de sodio	3.50 mg		Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	0.40 mg		Deslizante
Talco	3.60 mg		Lubricante
Estearato de zinc	0.70 mg		Lubricante
Recubrimiento			
Opardy	3.00 mg	Opardy AMB II Blanco 88A180021 Composición: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado..... 39.50% Talco.....38.00% Dióxido de titanio.....15.00% GMCC tipo I.....4.50% Laurilsulfato de sodio.....3.00%	Sistema de recubrimiento
Agua purificada	c.s.	Se evapora durante el proceso	Solvente
Fase II			
Ácido acetilsalicílico	100.00 mg	Ajuste por pureza	Principio activo
Almidón pregelatinizado	129.10 mg		Diluyente
Dibehenato de glicerilo	10.00 mg		Aglutinante
Celulosa microcristalina	50.00 mg	PH 112 Para ajuste de sólidos totales a 300.00 mg/cápsula	Diluyente
Laurilsulfato	9.40 mg		Humectante
Dióxido de silicio	0.75 mg		Deslizante

Componente	Cantidad		Función
coloidal			
Estearato de zinc	0.75 mg		Lubricante

Tabla 2. Fórmula cualitativa y cuantitativa de la composición farmacéutica con una dosis de 20 mg de rosuvastatina / 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Componente	Cantidad		Función
Fase I			
Rosuvastatina cálcica	20.80 mg	Equivalente a 20.00 mg de rosuvastatina	Principio activo
Lactosa monohidratada	39.80 mg	DCL 11 para ajuste de sólidos totales a 73.00 mg/tableta	Diluyente
Fosfato dibásico de calcio	1.20 mg	Anhidro	Agente estabilizante
Croscarmelosa de sodio	3.50 mg		Desintegrante
Dióxido de silicio coloidal	0.40 mg		Deslizante
Talco	3.60 mg		Lubricante
Estearato de zinc	0.70 mg		Lubricante
Recubrimiento			
Opardy	3.00 mg	Opardy AMB II Blanco 88A180021 Composición: Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 39.50% Talco.....38.00% Dióxido de titanio.....15.00% GMCC tipo I.....4.50% Laurilsulfato de sodio.....3.00%	Sistema de recubrimiento
Agua purificada	c.s.	Se evapora durante el proceso	Solvente
Fase II			
Ácido acetilsalicílico	100.00 mg	Ajuste por pureza	Principio activo
Almidón pregelatinizado	129.10 mg		Diluyente
Dibehenato de glicerilo	10.00 mg		Aglutinante

Componente	Cantidad		Función
Celulosa microcristalina	50.00 mg	PH 112 Para ajuste de sólidos totales a 300.00 mg/cápsula	Diluyente
Laurilsulfato	9.40 mg		Humectante
Dióxido de silicio coloidal	0.75 mg		Deslizante
Estearato de zinc	0.75 mg		Lubricante

Para elaborar las composiciones farmacéuticas de conformidad con una modalidad de la presente invención como la descrita anteriormente, se llevó a cabo un proceso que consiste en forma general en tres etapas que se describen a continuación:

I. Elaboración de una primera fase que comprende rosuvastatina:

El objetivo de esta etapa es elaborar una primera fase que comprende rosuvastatina, para lo cual se siguieron los siguientes pasos:

1. Se mezcló Rosuvastatina cálcica (principio activo) con un deslizante (dióxido de silicio coloidal), un desintegrante (croscarmelosa sódica), un agente estabilizante (fosfato de calcio dibásico anhidro); por aproximadamente 8 minutos. Los excipientes fueron previamente tamizados.

2. Se realizó una operación de tamizado por malla 0.045 pulgadas (1.143 mm) de la mezcla 2.

3. El tamizado del paso No. 2 y se mezcló con un diluyente (lactosa monohidratada DCL 11) durante aproximadamente 5 minutos.

4. La mezcla del paso No. 3 se mezcló con un primer lubricante (talco) previamente tamizado por aproximadamente 03 minutos.

5. La mezcla del paso No. 4 se mezcló con un segundo lubricante (estearato de zinc) durante aproximadamente 3 minutos.

6. La mezcla lubricada obtenida en el paso No. 5 se comprimió en núcleos de 70 ± 7.0 mg, con una dureza de 3.0-8.0 kp y tiempo de desintegración menor a 5 minutos.

7. Los núcleos obtenidos del paso No. 6 se recubrieron con un recubrimiento de acetato de polivinilo, que es Opardy AMB II blanco 88A180021, el cual fue previamente dispersado en agua.

El resultado del desarrollo de los pasos anteriores es una tableta biconvexa recubierta de color blanco lisa en ambas caras con un peso promedio de $73.0 \text{ mg} \pm 7.0 \text{ mg}$; un espesor de 3.0 mm a 3.6 mm; un tiempo de desintegración no mayor a 5 min en agua a $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

II. Elaboración de una segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico:

El objetivo de esta etapa es elaborar una segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico, para lo cual se siguieron los siguientes pasos:

1. Se mezcló ácido acetilsalicílico (principio activo), un humectante (lauril sulfato de sodio), una parte (aproximadamente 38.7%) del primer diluyente (almidón pregelatinizado) y un aglutinante (dibehenato de glicerilo) por aproximadamente 3 minutos en un equipo granulador.

2. El equipo granulador se sometió a calentamiento por aproximadamente 15 min a una temperatura de aproximadamente 85 °C.

3. Se realizó un proceso de granulación hasta alcanzar una temperatura entre aproximadamente 65 °C y 70 °C.

4. Se agregó el resto (aproximadamente 61.3%) del primer diluyente (almidón pregelatinizado).

5. Se enfrió el equipo granulador hasta alcanzar una temperatura entre aproximadamente 30 °C y 35 °C.

6. Se realizó una reducción de tamaño de partícula al tamizar por una malla 0.050 Inch el granulado del paso No. 5.

7. Se agregó un deslizante (dióxido de silicio coloidal) y un segundo diluyente (celulosa microcristalina PH112) y se mezcló por aproximadamente 5 minutos.

8. Se adicionó un lubricante (estearato de zinc) y se mezcló por aproximadamente 3 minutos.

III. Encapsulado

Para el encapsulado y, por lo tanto, elaboración de una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención, se empleó una cápsula del número 0, la cual tiene un cuerpo blanco opaco y tapa roja opaco, para ello, se introdujo la fase I que comprende rosuvastatina y la fase II que comprende ácido acetilsalicílico en dicha cápsula de gelatina.

El peso promedio de la cápsula (cápsula + polvo) fue de 396.0 mg $\pm$ 30.0 mg; el peso promedio del contenido (granulado + tableta) fue de 373.0 mg $\pm$ 30.0 mg; el peso promedio de la cápsula llena fue de 469.0 mg $\pm$ 30.0 mg; el tiempo de desintegración fue menor a 15 min en agua a 37 °C $\pm$ 2.0 °C.

Finalmente, la composición farmacéutica se acondicionó en un envase primario que consiste en un blíster de papel aluminio formado en frío 176 μ m – papel aluminio 25 μ m y que aporta hermeticidad; el envase secundario es una caja de cartón blanca.

El proceso detallado se describe en las Figuras 1 y 2. Particularmente, la Figura 1 corresponde al diagrama de flujo de la Etapa I de elaborar la primera fase que comprende rosuvastatina, mientras que la Figura 2 es un diagrama de flujo de la Etapa II y III, es decir, de la elaboración de la segunda fase que comprende ácido acetilsalicílico y del encapsulamiento.

Ejemplo 2. Estabilidad de una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad preferida de la presente invención.

El objetivo del estudio de estabilidad fue evaluar la estabilidad de una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad preferida de la presente invención, particularmente de una composición como la descrita en el Ejemplo 1, Tabla 1 (dosis de 10 mg de rosuvastatina / 100 mg de ácido acetilsalicílico) en condiciones de estabilidad acelerada ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 2\%$ de humedad relativa) durante 6 meses.

El estudio inició el 30 de julio de 2021 y culminó el 30 de enero de 2022 en cumplimiento al numeral 11 de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, y de acuerdo con el numeral 7.1 de la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, así como de remedios herbolarios.

Durante el estudio se evaluaron tres lotes (DFF2106-17, DFF2106-18 y DFF2106-19) de la composición farmacéutica descrita en la Tabla 1 (dosis de 10 mg de rosuvastatina / 100 mg de ácido acetilsalicílico) y acondicionada en un envase primario que consiste en un blíster de papel aluminio formado en frío $176\text{ }\mu\text{m}$ – papel aluminio $25\text{ }\mu\text{m}$; el envase secundario es una caja de cartón blanca.

Se realizó un muestreo inicial, al cumplimiento del primer mes (30 de agosto de 2021), tercer mes (30 de octubre de 2021) y a los seis meses (30 de enero de 2022). Para cada periodo de análisis se consideraron las siguientes muestras:

- 40 blíster para pruebas físico-químicas.
- 32 blíster para pruebas microbiológicas para los periodos inicial y final.

Los parámetros analizados fueron descripción del producto, contenido de rosuvastatina, contenido de ácido acetilsalicílico, disolución de rosuvastatina, disolución de ácido acetilsalicílico, impurezas orgánicas de rosuvastatina, límite de ácido salicílico, límites microbianos (periodo inicial y final), y contenido de agua (tableta y granulado).

En las Tablas 3, 4 y 5 se pueden consultar los resultados obtenidos para los tres lotes evaluados.

Tabla 3. Resultados del estudio de estabilidad para el lote DFF2106-17

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
Contenido Rosuvastatina	Rosuvastatina 90.0% a 110.0%	M1	97.25%	98.22%	95.99%	96.42%
		M2	98.01%	94.61%	95.67%	96.47%
		M3	97.23%	97.70%	95.57%	96.43%
		M _{prom}	97.5%	97.8%	95.7%	96.4%
		CV	0.46%	0.34%	0.23%	0.02%
	Rosuvastatina	M1	9.73	9.82	9.60	9.64

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
	10.0 mg/cápsula	M2	9.80	9.76	9.57	9.65
		M3	9.72	9.77	9.56	9.64
		M _{prom}	9.8	9.8	9.6	9.6
Contenido Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico 90.0% a 110.0%	M1	107.03%	105.89%	102.27%	97.30%
		M2	106.48%	106.03%	102.08%	97.32%
		M3	106.58%	105.94%	101.93%	97.17%
		M _{prom}	106.7%	106.0%	102.1%	97.3%
		CV	0.27%	0.07%	0.16%	0.08%
	Ácido acetilsalicílico 100.0 mg/cápsula	M1	107.03	105.89	102.27	97.30
		M2	106.48	106.03	102.08	97.32
		M3	106.58	105.94	101.93	97.17
		M _{prom}	106.7	106.0	102.1	97.3
Disolución Rosuvastatina	Rosuvastatina Q = 75.0% en 30 minutos	M1	97.72%	91.60%	95.59%	93.25%
		M2	102.24%	94.00%	89.72%	90.61%
		M3	99.52%	101.35%	98.60%	83.32%
		M4	96.52%	96.40%	95.80%	96.39%
		M5	97.68%	101.53%	98.39%	93.43%
		M6	96.76%	96.21%	103.75%	99.46%
		M _{prom}	98.4%	96.9%	97.8%	92.7%
		CV	2.19%	4.09%	4.46%	5.96%
Disolución Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico Q = 70.0% en 45 minutos	M1	103.43%	93.79%	89.52%	79.72%
		M2	93.74%	91.51%	92.65%	81.79%
		M3	102.27%	86.88%	91.73%	76.08%
		M4	99.08%	89.42%	85.11%	85.36%
		M5	101.78%	85.34%	93.07%	77.18%
		M6	95.53%	88.32%	94.35%	83.16%
		M _{prom}	99.3%	89.2%	91.1%	80.6%
		CV	3.96%	3.46%	3.66%	4.42%
Impurezas orgánicas Rosuvastatina	Rosuvastatina cetona: No más de 2.10%	M1	0.15%	0.25%	0.27%	0.44%
	Rosuvastatina lactona: No más de 3.80%	M1	0.09%	0.27%	0.54%	3.47%
	Rosuvastatina etil éster: No	M1	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
	más de 0.50%					
	Cualquier producto de degradación no específico: No más de 0.20%	M1	0.03%	0.04%	0.01%	0.03%
	Productos de degradación totales: No más de 3.60%	M1	0.09%	0.08%	0.06%	0.18%
Límite de ácido salicílico	No más de 2.00%	X20	0.28%	0.39%	0.38%	1.56%
Límites microbianos	Cuenta de mesófilos aerobios: No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 10 UFC/g	No aplica	Menor a 10 UFC/g	Menor a 10 UFC/g
	Hongos filamentosos y levaduras: No más de 10 ² UFC/g		Menor a 10 UFC/g	No aplica	Menor a 10 UFC/g	Menor a 10 UFC/g
	Ausencia de patógenos: Ausencia de <i>Escherichia coli</i>		Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	No aplica	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Contenido de agua	Tableta: No más de 15.00%	X20	4.55%	4.67%	4.77%	3.98%
	Granulado: No más de 15.00%		4.16%	4.33%	4.11%	2.93%

Tabla 4. Resultados del estudio de estabilidad para el lote DFF2106-18

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
Contenido Rosuvastatina	Rosuvastatina	M1	98.06%	95.40%	97.45%	97.53%
	90.0% a 110.0%	M2	98.59%	96.57%	97.36%	97.48%

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
		M3	98.09%	96.17%	97.25%	97.58%
		M _{prom}	98.3%	96.1%	97.4%	97.5%
		CV	0.30%	0.62%	0.10%	0.05%
	Rosuvastatina 10.0 mg/cápsula	M1	9.81	9.54	9.75	9.75
		M2	9.86	9.66	9.74	9.75
		M3	9.81	9.62	9.73	9.76
		M _{prom}	9.8	9.6	9.7	9.8
Contenido Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico 90.0% a 110.0%	M1	105.00%	101.93%	102.55%	97.10%
		M2	106.80%	102.45%	103.02%	97.11%
		M3	103.55%	102.36%	102.53%	97.12%
		M _{prom}	105.1%	102.3%	102.7%	97.1%
		CV	1.55%	0.27%	0.27%	0.01%
	Ácido acetilsalicílico 100.0 mg/cápsula	M1	105.00	101.93	102.55	97.10
		M2	106.80	102.45	103.02	97.11
		M3	103.55	102.36	102.53	97.12
		M _{prom}	105.1	102.3	102.7	97.1
Disolución Rosuvastatina	Rosuvastatina Q = 75.0% en 30 minutos	M1	95.25%	94.86%	92.74%	90.55%
		M2	98.07%	95.89%	93.02%	94.51%
		M3	96.54%	100.67%	96.14%	92.49%
		M4	100.61%	98.93%	96.70%	100.52%
		M5	100.70%	100.83%	101.18%	95.08%
		M6	97.59%	100.89%	98.83%	93.70%
		M _{prom}	98.1%	98.7%	96.4%	94.5%
		CV	2.23%	2.71%	3.40%	3.57%
Disolución Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico Q = 70.0% en 45 minutos	M1	82.23%	90.94%	93.24%	82.94%
		M2	82.78%	94.56%	90.27%	79.71%
		M3	96.22%	89.99%	87.68%	85.33%
		M4	89.64%	94.39%	79.32%	88.94%
		M5	83.82%	89.16%	90.81%	86.94%
		M6	79.19%	91.63%	87.38%	82.04%
		M _{prom}	85.7%	91.8%	88.1%	84.3%
		CV	7.25%	2.45%	5.47%	4.02%
Impurezas orgánicas Rosuvastatina	Rosuvastatina cetona: No más de 2.10%	M1	0.16%	0.23%	0.31%	0.44%
	Rosuvastatina	M1	0.09%	0.27%	0.51%	3.10%

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
	lactona: No más de 3.80%					
	Rosuvastatina etil éster: No más de 0.50%	M1	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
	Cualquier producto de degradación no específico: No más de 0.20%	M1	0.04%	0.03%	0.01%	0.03%
	Productos de degradación totales: No más de 3.60%	M1	0.10%	0.07%	0.06%	0.16%
Límite de ácido salicílico	No más de 2.00%	X20	0.26%	0.37%	0.36%	1.51%
Límites microbianos	Cuenta de mesófilos aerobios: No más de 10 ³ UFC/g	X20	Menor a 10 UFC/g	No aplica	Menor a 10 UFC/g	Menor a 10 UFC/g
	Hongos filamentosos y levaduras: No más de 10 ² UFC/g		Menor a 10 UFC/g	No aplica	Menor a 10 UFC/g	Menor a 10 UFC/g
	Ausencia de patógenos: Ausencia de <i>Escherichia coli</i>		Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	No aplica	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Contenido de agua	Tableta: No más de 15.00%	X20	4.54%	4.76%	4.87%	4.31%
	Granulado: No más de 15.00%		3.95%	4.21%	4.24%	3.08%

Tabla 5. Resultados del estudio de estabilidad para el lote DFF2106-19

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
Contenido Rosuvastatina	Rosuvastatina 90.0% a 110.0%	M1	98.20%	98.37%	96.72%	96.98%
		M2	98.48%	98.43%	96.72%	97.13%
		M3	98.30%	97.44%	96.86%	97.11%
		M _{prom}	98.3%	98.1%	96.8%	97.1%
		CV	0.14%	0.57%	0.09%	0.08%
	Rosuvastatina 10.0 mg/cápsula	M1	9.82	9.84	9.67	9.70
		M2	9.85	9.84	9.67	9.71
		M3	9.83	9.74	9.69	9.71
		M _{prom}	9.8	9.8	9.7	9.7
Contenido Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico 90.0% a 110.0%	M1	105.34%	103.94%	104.76%	96.63%
		M2	105.25%	104.39%	104.89%	96.40%
		M3	104.96%	104.53%	105.10%	96.56%
		M _{prom}	105.2%	104.3%	104.9%	96.5%
		CV	0.19%	0.29%	0.16%	0.12%
	Ácido acetilsalicílico 100.0 mg/cápsula	M1	105.34	103.94	104.76	96.63
		M2	105.25	104.39	104.89	96.40
		M3	104.96	104.53	105.10	96.56
		M _{prom}	105.2	104.3	104.9	96.5
Disolución Rosuvastatina	Rosuvastatina Q = 75.0% en 30 minutos	M1	97.46%	97.62%	96.31%	91.25%
		M2	104.73%	99.91%	95.69%	97.86%
		M3	96.45%	98.38%	101.26%	94.60%
		M4	98.31%	95.24%	101.75%	93.96%
		M5	101.13%	99.46%	86.86%	92.59%
		M6	99.74%	97.23%	98.65%	97.20%
		M _{prom}	99.6%	98.0%	98.4%	94.6%
		CV	3.01%	1.73%	2.63%	2.72%
Disolución Ácido acetilsalicílico	Ácido acetilsalicílico Q = 70.0% en 45 minutos	M1	84.05%	82.37%	80.54%	95.15%
		M2	86.60%	83.01%	83.42%	100.32%
		M3	90.98%	81.90%	89.24%	93.23%
		M4	93.02%	84.35%	80.05%	93.78%
		M5	95.61%	83.71%	90.77%	95.76%
		M6	82.89%	88.44%	92.49%	90.51%
		M _{prom}	88.9%	84.0%	86.1%	94.8%
		CV	5.77%	2.81%	6.30%	3.45%
Impurezas	Rosuvastatina	M1	0.16%	0.22%	0.27%	0.43%

Determinación	Especificación	No. muestra	Inicial 30-jul-2021	1 mes 30-ago-2021	3 meses 30-oct-2021	6 meses 30-ene-2022
orgánicas Rosuvastatina	cetona: No más de 2.10%					
	Rosuvastatina lactnoa: No más de 3.80%	M1	0.10%	0.24%	0.53%	2.68%
	Rosuvastatina etil éster: No más de 0.50%	M1	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
	Cualquier producto de degradación no específico: No más de 0.20%	M1	0.03%	0.03%	0.01%.	0.03%
	Productos de degradación totales: No más de 3.60%	M1	0.08%	0.07%	0.06%	0.15%
Límite de ácido salicílico	No más de 2.00%	X20	0.28%	0.39%	0.48%	1.53%
Límites microbianos	Cuenta de mesófilos aerobios: No más de 10^3 UFC/g	X20	Menor a 10 UFC/g	No aplica	Menor a 10 UFC/g	Menor a 10 UFC/g
	Hongos filamentosos y levaduras: No más de 10^2 UFC/g		Menor a 10 UFC/g	No aplica	Menor a 10 UFC/g	Menor a 10 UFC/g
	Ausencia de patógenos: Ausencia de <i>Escherichia coli</i>		Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	No aplica	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Contenido de agua	Tableta: No más de 15.00%	X20	4.64%	4.64%	5.15%	4.72%
	Granulado: No más de 15.00%		3.40%	4.04%	4.29%	2.66%

Respecto a la descripción del producto, los lotes evaluados cumplieron con la especificación en todos los periodos de análisis, es decir, la descripción del producto correspondió a una cápsula No. 0 cuerpo blanco opaco y tapa roja opaco que contiene una tableta biconvexa recubierta de color blanco lisa de ambas caras y granulado color blanco libre de partículas extrañas.

La Figura 3 es una gráfica de los resultados del contenido de Rosuvastatina para los tres lotes evaluados. Se aprecia que el contenido de Rosuvastatina a lo largo del estudio sufre ligeras modificaciones, pero en general la tendencia es que se mantiene el contenido dentro de la especificación.

De manera similar, la Figura 4 es una representación gráfica de los resultados del contenido de Ácido acetilsalicílico para los tres lotes evaluados. Se aprecia que el contenido de Ácido acetilsalicílico a lo largo del estudio sufre ligeras modificaciones, pero en general la tendencia es que se mantiene el contenido dentro de la especificación.

Por otra parte, la Figura 5 muestra los resultados de disolución de Rosuvastatina, se aprecia que, para los tres lotes evaluados, al final del estudio la disolución de la Rosuvastatina disminuyó ligeramente; sin embargo, pese a dicha disminución, el porcentaje de Rosuvastatina disuelta sigue siendo superior a la especificación.

En cuanto a la disolución del ácido acetilsalicílico (Figura 6), existió una mayor variación de resultados entre los lotes; no obstante, el porcentaje de ácido acetilsalicílico fue superior al 70.0% en los periodos evaluados y en todos los lotes, de manera que se cumple con la especificación.

De los resultados anteriormente presentados y descritos se desprende que los lotes evaluados (DFF2106-17, DFF2106-18 y DFF2106-19) demostraron conservar sus características químicas y físicas dentro de las especificaciones establecidas, por lo que se asegura su calidad, eficacia y seguridad.

Ejemplo 3. Estudio de biodisponibilidad comparativa

Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativa en humanos para evaluar diferencias en la magnitud y velocidad de absorción entre una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad preferida de la presente invención y la administración concomitante de los medicamentos de referencia. El objetivo secundario del estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de una composición de acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención en sujetos sanos masculinos y femeninos en condiciones de ayuno.

Para ello, tal como se ilustra en la Figura 7, se llevó a cabo un estudio con diseño monocéntrico, longitudinal, prospectivo, abierto, cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias a dosis única de una cápsula de la composición farmacéutica de conformidad con una modalidad preferida de la presente invención (medicamento de prueba) y una tableta de ambos medicamentos de referencia (acorde a secuencia de aleatorización), en condición de ayuno, con 250 mL de agua y un periodo de lavado de 7 días entre cada dosificación del producto de investigación.

Los medicamentos de referencia fueron los siguientes:

- Crestor®: Tableta que comprende 10 mg de Rosuvastatina de AstraZeneca, S.A. de C.V.
- Aspirina Junior®: Tableta que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico de Bayer de México, S.A. de C.V.

Como se indicó anteriormente, el medicamento de prueba corresponde a una composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la presente invención, particularmente una composición farmacéutica como la descrita en el Ejemplo 1 y Tabla 1.

El estudio clínico fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de Avant Santé Research Center, S.A. de C.V. Posteriormente fue evaluado y autorizado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) con el número de trámite 213301410B0347/2021.

Previo a cualquier proceso relacionado con el estudio clínico, los sujetos de investigación firmaron autógrafamente la Carta de Consentimiento Informado posterior a haber recibido información completa escrita y verbal de los aspectos involucrados en el estudio, corroborando de esta manera su participación voluntaria.

El estudio consistió en dos periodos de internamiento. En cada período los voluntarios permanecieron en las instalaciones de la unidad clínica por aproximadamente 36 horas (12 horas previas y 24 horas posteriores a la dosificación de los productos en investigación), esto con la finalidad de estandarizar la dieta de los sujetos y evaluar la seguridad de los productos. Los períodos del estudio fueron separados por un tiempo de lavado de 07 días.

Se tomaron 26 muestras (en cada periodo) de 08 mL de sangre total cada una en los siguientes tiempos: 0.0, 00.167, 00.25, 00.34, 00.50, 00.75, 01.00, 01.25, 01.50, 01.75, 02.00, 02.50, 03.00, 03.50, 04.00, 04.50, 05.00, 06.00, 08.00, 10.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00, 48.00 y 72.00 horas después de la dosificación de los productos en investigación. Las muestras se recolectaron en tubos vacutainer de 08 mL que contiene K₂EDTA (ácido dipotásico etilendiaminotetraacético) como anticoagulante. Existió un intervalo de desfase de 02 minutos entre cada uno de los grupos del estudio. Rosuvastatina y ácido salicílico (metabolito del ácido acetilsalicílico), fue cuantificado por cromatografía de Líquidos de Ultra Resolución en fase reversa acoplada a un detector Masas-Masas.

Población

Se incluyeron 36 sujetos de investigación en el estudio clínico, de los cuales 21 fueron hombres y 15 mujeres con una edad entre 19 y 50 años, con un promedio de 29 años.

Durante el primer periodo del estudio el sujeto 03 fue eliminado del estudio por presentar evento adverso (COVID-19), mismo que no se relacionó con el tratamiento. Durante el segundo periodo del estudio los sujetos 32 y 33 fueron eliminados del estudio por retiro de consentimiento informado. Acorde a

lo mencionado previamente, 33 de 36 sujetos de investigación concluyeron su participación en el estudio clínico.

Tratamiento administrado

La Tabla 6 muestra las características de los tratamientos administrados.

Tabla 6. Tratamientos administrados, descripción de los medicamentos

Detalles del medicamento	Medicamento de prueba (A)	Medicamento de referencia (B₁)	Medicamento de referencia (B₂)
Denominación genérica internacional	Rosuvastatina/Ácido acetilsalicílico	Rosuvastatina	Ácido acetilsalicílico
Denominación distintiva	N/A	CRESTOR®	ASPIRINA JUNIOR®
Forma farmacéutica	Cápsulas	Tabletas	Tabletas
Dosis	10 mg/100 mg	10 mg	100 mg
Concentración	10 mg/100 mg	10 mg	100 mg
Dosis administradas	35	34	34

Signos vitales

Se tomaron signos vitales incluyendo presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura durante el ingreso, previo a la administración de la dosis, a la 1.00 y 03.00 (dentro de un rango de ± 45 minutos) después de la dosis y antes del egreso en cada periodo del estudio.

Eventos adversos

Durante la conducción del estudio se presentaron un total de 4 eventos adversos, de los cuales; 2 "Cefalea", 1 "COVID-19" y 1 "presión arterial sistólica disminuida". De acuerdo con la severidad del evento, se clasificaron 3 eventos como "leve" y 1 como "moderado". En función de la causalidad, se clasificaron 2 eventos "probable", 1 "posible" y 1 "improbable"; con respecto a la evaluación del problema de seguridad 2 eventos fueron considerados "esperado" y 2 "inesperado". De conformidad con lo establecido en el protocolo clínico autorizado y en la NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de la farmacovigilancia" vigente, todos los eventos adversos fueron clasificados como no graves y no relacionados con el tratamiento. En la tabla 7 se describen los eventos adversos presentados.

Tabla 7. Descripción de eventos adversos

Número de sujeto	Tratamiento administrado	Género del paciente	Edad del paciente (años)	Gravedad de la notificación	Evento adverso presentado	Severidad	Casualidad	Evento esperado o inesperado
26	Medicamento de referencia (B ₁ y B ₂)	Masculino	24	No grave	Cefalea	Moderado	Posible	Esperado
03	Medicamento de referencia (B ₁ y B ₂)	Masculino	22	No grave	COVID-19	Leve	Improbable	No esperado
05	Medicamento de referencia (B ₁ y B ₂)	Masculino	24	No grave	Presión arterial sistólica disminuida	Leve	Posible	No esperado
17	Medicamento de referencia (B ₁ y B ₂)	Masculino	50	No grave	Cefalea	Leve	Posible	Esperado

Biodisponibilidad farmacocinética entre los tratamientos

Para determinar que el medicamento de prueba (A) presenta una biodisponibilidad comparativa similar con la administración concomitante de los medicamentos de referencia B₁ y B₂ se debían de cumplir que los Intervalos de confianza de las medias geométricas del cociente (prueba/referencia) de los parámetros de concentración máxima observada en plasma ($C_{\text{máx}}$) y ABC de Rosuvastatina y ácido salicílico (metabolito del ácido acetilsalicílico) se encuentren entre el 80% y 125% y la prueba t doble unilateral Schuirmann muestre un valor menor a 0.05.

Los resultados de la biodisponibilidad comparativa se muestran en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de los medicamentos administrados

Parámetro	A		B ₁ + B ₂	
	Rosuvastatina	Ácido salicílico	Rosuvastatina	Ácido salicílico
C _{máx} (ng/mL)	7.892 ± 4.6560	7359.168 ± 1485.6889	7.162 ± 4.2202	7352.475 ± 1669.0617
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	72.467 ± 40.0741	28939.434 ± 7336.1749	68.085 ± 40.9434	28981.949 ± 8143.0935
AUC _{0-inf} (h(ng/mL)	75.484 ± 40.1511	30250.490 ± 7247.0982	71.446 ± 40.7350	30295.059 ± 8295.9829
t _{máx} (h)	4.288 ± 0.9273	1.508 ± 0.5247	3.924 ± 1.2382	1.833 ± 0.8585
Kel (1/h)	0.047 ± 0.0150	0.379 ± 0.0802	0.048 ± 0.0221	0.376 ± 0.0719
t _{1/2} (h)	16.585 ± 6.6856	1.907 ± 0.3915	17.376 ± 9.0628	1.922 ± 0.4409

Tabla 9. Resultados de las pruebas estadísticas de biodisponibilidad entre los medicamentos con los datos transformados a su logaritmo natural.

Parámetro		A/B (%)	Media geométrica de mínimo cuadrado		Intervalo de confianza (80.00 - 125.00%)	Schuirmann		Poder estadístico (%)
			A	B		P<80.00	P>125.00	
Rosuvastatina	C _{máx}	109.7	6.848	6.244	98.28 – 122.39	0.0000	0.0260	95.5
	AUC ₀₋₄	107.0	63.672	59.495	97.56 – 117.39	0.0000	0.0039	98.9
Ácido salicílico	C _{máx}	100.7	7198.863	7146.769	93.97 – 107.97	0.0000	0.0000	100.0
	AUC ₀₋₄	100.4	28002.313	27902.361	95.95 – 104.97	0.0000	0.0000	100.0

En las Figuras 8 y 9 se muestra el perfil farmacocinético de la concentración máxima del tratamiento A (composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la presente invención) y la administración concomitante de los medicamentos de referencia B₁ y B₂.

La Figuras 10 y 11 corresponden al perfil farmacocinético de la concentración máxima del tratamiento A (composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la presente invención) y la administración concomitante de los medicamentos de referencia B₁ y B₂ en escala normal y semilogarítmica para el ácido salicílico.

El análisis estadístico entre el medicamento de prueba A (composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la presente invención) y los medicamentos de referencia B₁ y B₂ demostró que los parámetros farmacocinéticos concentración máxima observada en plasma (C_{máx}) y área

bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo cero hasta la última concentración medible (AUC_{0-t}) están directamente relacionados y sin diferencias estadísticamente significativas en la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbido, y los intervalos de confianza de los parámetros farmacocinéticos descritos previamente están dentro de los rangos del 80%-125% para datos transformados de Rosuvastatina/Ácido salicílico. En consecuencia, la biodisponibilidad del producto de prueba A (composición farmacéutica de conformidad con una modalidad de la presente invención) es comparable con los medicamentos de referencia B₁ y B₂.

De conformidad con lo anteriormente descrito, se podrá observar que la composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, ha sido ideado para proporcionar una forma farmacéutica estable, de liberación inmediata y que tiene una biodisponibilidad de los principios activos similar a la de los monofármacos administrados de forma concomitante, y será evidente para cualquier experto en la materia que las modalidades de la composición farmacéutica que comprende rosuvastatina y ácido acetilsalicílico, proceso de preparación y usos de la misma según se describió anteriormente e ilustró en los dibujos que se acompañan, son únicamente ilustrativas más no limitativas de la presente invención, ya que son posibles numerosos cambios de consideración en sus detalles sin apartarse del alcance de la invención.

Por lo tanto, la presente invención no deberá considerarse como restringida excepto por lo que exija la técnica anterior y por el alcance de las reivindicaciones anexas.