

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. 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, y donde la capa de fenofibrato comprende fenofibrato micronizado y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente.
2. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el fenofibrato micronizado tiene un diámetro mediano volumétrico $D(v, 50)$ superior a $0.02\ \mu\text{m}$ e inferior o igual a $20\ \mu\text{m}$.
3. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el fenofibrato micronizado tiene una distribución de tamaño de partícula (DTP) en la que

$D(v,10)$ es superior a $0.02\ \mu\text{m}$ e inferior o igual a $7\ \mu\text{m}$; y/o

$D(v,50)$ es superior a $0.04\ \mu\text{m}$ e inferior o igual a $20\ \mu\text{m}$; y/o

$D(v,90)$ es superior a $0.05\ \mu\text{m}$ e inferior o igual a $47\ \mu\text{m}$; y/o

la anchura de la distribución del tamaño de partícula (DTP) expresada como un intervalo está comprendido en de 1.2 a 3.

4. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el fenofibrato no está en forma de una solución sólida o dispersión sólida.
5. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la capa de fenofibrato comprende menos de un 20 % p/p o está exenta de uno o más excipientes o portadores con un punto de fusión inferior a $75\ ^\circ\text{C}$.
6. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que el uno o más excipientes o portadores se seleccionan de un grupo que consiste en polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polioxietilenos, polioxipropilenos, poloxámeros, hidrocarburos saturados de cadena lineal, ésteres de sorbitán, parafinas, grasas, aceites y mezclas de estos.

7. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la composición muestra un perfil de disolución según el cual más de un 80 % 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.
8. La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la composición muestra un perfil de disolución según el cual

hasta un 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.

9. 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, concretamente una capa de fenofibrato y una capa de rosuvastatina, y donde la capa de fenofibrato comprende fenofibrato micronizado y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, donde la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa que comprende la combinación de dosis fija es al menos un 20 % superior en comparación con la composición que comprende la 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.

- 10.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, donde la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta está presente en una cantidad de 5 mg a 20 mg, y el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de 140 mg a 180 mg y la rosuvastatina y el fenofibrato no se mezclan entre sí.
- 11.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la composición muestra un perfil de disolución según el cual la disolución de fenofibrato después de 15 minutos es superior a un 67 % p/p de contenido de fenofibrato 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.
- 12.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica es un comprimido bicapa donde dicho comprimido bicapa comprende de 5 a 20 mg de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable y 160 mg de fenofibrato.
- 13.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, donde después de una administración oral de dosis única de la composición en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra una concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 6.500 $\mu\text{g/mL}$ a 12.500 $\mu\text{g/mL}$, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico o donde después de una administración oral de dosis única de la composición en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra una concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 9.000 ng/mL a 29.000 ng/mL.
- 14.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, donde después de una administración oral de dosis única de la composición 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 ($T_{m\acute{a}x}$) de 1.5 h a 7 h, que se expresa como concentración plasmática de su metabolito ácido fenofíbrico o donde después de una administración oral de dosis única de la composición 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 1 h a 7 h.

- 15.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, donde después de una administración oral de dosis única de la composición en condiciones posprandiales, el fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente a 160 mg de fenofibrato, muestra un área bajo la 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 o donde después de una administración oral de dosis única de la composición en condiciones posprandiales, la rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, equivalente a 20 mg de rosuvastatina, muestra un área bajo la 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 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$
- 16.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, 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.
- 17.** La composición farmacéutica multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad total de impurezas relacionadas con la rosuvastatina es inferior a un 1.000 %, 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.
- 18.** Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:
- a) preparar una combinación para la capa de fenofibrato lubricada
 - i. preparando una combinación de fenofibrato sometiendo fenofibrato micronizado, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, óxido férrico rojo y laurilsulfato de sodio a un proceso de granulación;
 - ii. preparando una solución aglutinante disolviendo povidona en agua purificada y añadiendo alcohol isopropílico
 - iii. granulando la combinación de fenofibrato obtenida en el paso i) y la solución aglutinante obtenida en el paso ii) y secar los gránulos en un secador adecuado;
 - iv. añadiendo celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa de sodio y sílice coloidal anhidra de manera extragranular respecto a los gránulos obtenidos en el paso iii)
 - v. lubricando los gránulos secos con estearilfumarato de sodio;
 - b) preparar una combinación para la capa de rosuvastatina lubricada

i. preparando una combinación de rosuvastatina mezclando rosuvastatina de calcio, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona y óxido de magnesio ligero en un mezclador;

ii. mezclando estearato de magnesio tamizado con la combinación de rosuvastatina; y

c) comprimir la combinación para la capa de fenofibrato lubricada y la combinación para la capa de rosuvastatina lubricada mediante un dispositivo de compresión en multicapa.