

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 913**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/60** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806014 .4**  
96 Fecha de presentación: **04.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1937253**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Preparaciones de combinación de sales del ácido O-acetilsalicílico**

30 Prioridad:  
**15.10.2005 DE 102005049293**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.10.2012**

73 Titular/es:  
**Bayer Intellectual Property GmbH**  
**Alfred-Nobel-Strasse 10**  
**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:  
**LEDWOCH, Wolfram;**  
**HAASE, Claus Gert;**  
**FRANCKOWIAK, Gerhard;**  
**WAGNER, Heike y**  
**HAYAUCHI, Yutaka**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 387 913 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Preparaciones de combinación de sales del ácido o-acetilsalicílico.

La presente invención se refiere a una combinación fija que contiene una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico como componente A y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa como componente B, a un fármaco que contiene esta combinación y a un procedimiento para su preparación.

La acción analgésica del ácido o-acetilsalicílico se usa terapéuticamente desde hace tiempo. Así se usa ácido o-acetilsalicílico como analgésico, antipirético, antirreumático y como principio activo antiinflamatorio no esteroideo, por ejemplo, para el tratamiento de artritis, neuralgias y mialgias. Además se usa ácido o-acetilsalicílico también para la prevención secundaria (Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Brit. Med. J. 1994, 308, 81-106) y para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares (U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. Ann. Intern. Med. 2002, 136, 157-160).

Las sales conocidas del ácido o-acetilsalicílico (ASS) son, entre otras, sales de ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos. Mediante la administración oral, por ejemplo, de la sal de lisina del ácido o-acetilsalicílico (o-acetilsalicilato de D,L-lisina) puede conseguirse una introducción del principio activo que corresponde casi a la curva del nivel en sangre de una inyección en bolo. Esto se describe en la bibliografía [Ch. Raschka, H. J. Koch, Perfusion 6 (2000), 13. Jahrgang, Verlag PERFUSION, Nuremberg]. El principio activo se disuelve de manera excepcionalmente rápida y lo reabsorbe inmediatamente el organismo.

Terapéuticamente se usa, por ejemplo, la sal del ácido o-acetilsalicílico (ASS) con el aminoácido lisina. En caso del fármaco más usual con o-acetilsalicilato de D,L-lisina se trata de una forma farmacéutica para la administración parenteral que contiene adicionalmente glicina. Está comercializado con el nombre Aspisol® (hasta mediados de 2005). La glicina se añade al lisinato de ASS de manera sólida, de modo que está presente una mezcla de o-acetilsalicilato de D,L-lisina y glicina.

En el documento WO 02/005782 y el documento WO 03/059323 se describen sales de ácido o-acetilsalicílico con aminoácidos básicos que presentan una elevada estabilidad. Las sales se preparan según un procedimiento especial y se caracterizan, en caso de una distribución de tamaño de grano medido con un aparato Malvern 2600D en condiciones convencionales, por un tamaño de grano promedio por encima de un tamaño de grano de 160 µm y una proporción superior al 60 % de las partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100 µm a 200 µm. Pueden presentar un cierto contenido de glicina añadida que, sin embargo, no tiene ninguna influencia sobre las propiedades del o-acetilsalicilato, particularmente sobre su estabilidad.

Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, a los que pertenece la clase de las estatinas, los conoce bien el experto como agentes hipolipidémicos. La acción de las estatinas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares mediante la reducción del nivel de colesterol (Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin, LANCET 360, 2002,7-22) y también en la prevención secundaria (The Scandinavian Simvastatin Survival Study, The Lancet 344, 1994,1383-1389) se describe en el ejemplo de simvastatina. El documento WO 99/47123 da a conocer la combinación de ácido o-acetilsalicílico (ASS) con estatinas, particularmente pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, así como el uso de esta combinación para la reducción del nivel de colesterol en sangre y para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El documento WO 99/47123 parte de la base de la incompatibilidad química entre el ácido o-acetilsalicílico y las estatinas y describe una formulación farmacéutica especial que contiene ASS y una estatina, particularmente pravastatina, que reduce la interacción entre ácido o-acetilsalicílico y estatina, estando presentes los dos componentes de manera separada entre sí, por ejemplo, en distintas capas.

La baja estabilidad del ácido o-acetilsalicílico y sus sales se debe a una liberación del ácido salicílico conocida por el experto. Sin embargo no se desea la presencia de ácido salicílico libre en preparaciones farmacéuticas y por tanto ha de limitarse a un valor aceptable bajo.

El objetivo de la presente invención es facilitar una forma de dosificación farmacéutica que va a prepararse fácilmente y suficientemente estable, que sea adecuada para liberar ácido o-acetilsalicílico y estatina.

Sorprendentemente se encontró ahora que las formas farmacéuticas según la invención que contienen una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico como componente A y estatinas como componente B pueden prepararse fácilmente y de manera suficientemente estable.

El objeto de la presente invención es una combinación fija que contiene una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico como componente A y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa como componente B.

El aminoácido básico adecuado según la invención como componente de la sal de ácido o-acetilsalicílico puede producirse en la configuración L o en la configuración D o también como mezcla de la forma D y L. El término

“aminoácido” designa según la invención particularmente los  $\alpha$ -aminoácidos que se producen en la naturaleza, sin embargo comprende además también sus homólogos, isómeros y derivados. Como ejemplo de isómeros pueden mencionarse los enantiómeros. Los derivados pueden ser, por ejemplo, aminoácidos dotados de grupos protectores. Como ejemplos típicos de aminoácidos básicos se mencionan: lisina, arginina, ornitina, ácido diaminobutírico. La sal del ácido o-acetilsalicílico con lisina es especialmente muy adecuada. A este respecto puede estar presente la lisina en la forma D o L, o como mezcla de la forma D y L. El experto conoce grupos protectores de aminoácidos y se describen en T.W. Greene, P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., JohnWiley, Nueva York, 1999.

Con respecto a los detalles para inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (la abreviatura “HMG-CoA” representa según esto “3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A”) y particularmente para las estatinas se remite a los tratados en Drugs of the Future 1994, 19(6), páginas 537 - 541 así como 1995, 20(6), página 611 así como 1996, 21(6), página 642. Otra visión general sobre inhibidores de la HMG-CoA-reductasa está contenida en Pharmazie in unserer Zeit, 28º volumen, n.º 3, páginas 147-152 (1999).

Los inhibidores de la EMG-CoA-reductasa como componente B representan en el contexto de la invención, generalmente, todas las clases de sustancias mencionadas en el estado de la técnica con este término. Se prefieren con este término las estatinas, tal como se describen, por ejemplo, en los documentos EP 247 633, US 5 006 530, EP 33 538, US 4 346 227, EP 22 478, EP 491 226, EP 325 130 o EP 114 027.

Del grupo de las estatinas se prefieren pravastatina, lovastatina (MEVACOR®; documento US 4 231 938), simvastatina (ZOCOR®; documento US 4 444 784), atorvastatina (LIPITOR®; documento US 5 273 995), fluvastatina (LESCOL®; documento US 5 354 772), itavastatina (“NK-104”, véase el documento EP 0304 063), pitavastatina, rosuvastatina así como ZD-4522 (véase el documento EP 521 471; nombre sistemático: ácido (+)-(3R, 5S)-bis(7-(4-(4-fluorfenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metansulfonilamino)pirimidin-5-il)-3,5-dihidroxi-6(E)-heptenoico, sal de calcio) o cerivastatina (documento US 5 177 080).

Se prefieren especialmente atorvastatina, pravastatina, lovastatina y simvastatina. Se prefiere muy especialmente simvastatina.

Las estatinas pueden estar presentes en forma de sus ésteres o lactonas o como ácidos carboxílicos o sales de los ácidos carboxílicos. En caso de cerivastatina se usa de manera especialmente preferente la sal de sodio (cerivastatina sódica). El experto conoce procedimientos de preparación para los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa.

### Fármaco:

Sorprendentemente se encontró que es posible tratar los dos componentes A y B en forma de una combinación fija para dar una formulación estable en la que los dos componentes A y B están presentes juntos en una matriz común en la misma capa.

Por “combinación fija” en el sentido de esta invención se entienden aquéllas formas farmacéuticas en las que los componentes están presentes juntos en una proporción de cantidad fija. Una combinación fija de este tipo puede realizarse, por ejemplo, como comprimido, comprimido recubierto de película, grajea, granulado, cápsula o polvo.

La forma farmacéutica que contiene la combinación fija según la invención de los componentes A y B puede obtenerse, eventualmente con la adición de coadyuvantes adecuados, mediante la preparación por ejemplo de una mezcla de los dos componentes y la introducción en envases directa, por ejemplo en sobres o cápsulas, o la formulación para obtener comprimidos.

Coadyuvantes farmacéuticos, tal como los usan comúnmente el experto, se describen por ejemplo también en el siguiente manual: “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, Wade, A. & Weller, P.J., American Pharmaceutical Association, Washington, 2ª edición 1994.

Los coadyuvantes son aquéllos que son farmacéuticamente aceptados y fisiológicamente inocuos, por ejemplo cargas, disgregantes y lubricantes. Ejemplos de los grupos de coadyuvantes mencionados pueden ser como cargas derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), almidones nativos y modificados (por ejemplo almidón de patata), azúcares (por ejemplo lactosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol), cargas inorgánicas (por ejemplo fosfato de calcio, óxido de magnesio) y sustancias de tamponamiento; como disgregantes derivados de almidón (por ejemplo carboximetil-almidón sódico reticulado, glicolato de almidón sódico), derivados de celulosa (por ejemplo carboximetilcelulosa sódica reticulada) y polivinilpirrolidona reticulada; como lubricantes (en este caso se entienden como término genérico de agentes de regulación de flujo/agentes engrasantes/agentes de desmoldeo): estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y dióxido de silicio altamente disperso.

Para garantizar una distribución uniforme de las dos sustancias en la mezcla, inicialmente se mezclan los dos componentes A y B entre sí y para ello se mezclan los coadyuvantes en etapas. Durante la preparación y el almacenamiento ha de prestarse atención eventualmente a la protección frente a la humedad adecuada.

Objeto de la presente invención es también un procesamiento de la mezcla de principio activo/coadyuvante ya descrita para obtener un granulado. Para la granulación son adecuados según la invención los procedimientos convencionales conocidos. Un procedimiento de granulación preferido es la granulación en seco, particularmente la compactación por rodillos. De manera adicional a los coadyuvantes ya mencionados puede realizarse el uso de aglutinantes por ejemplo azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, derivados de celulosa, alginatos, pectinas, polietilenglicoles y polivinilpirrolidona. La adición de agentes antiestáticos es posible. En este caso son apropiados por ejemplo polietilenglicoles, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio altamente disperso/óxido de aluminio o fosfato de dicalcio. El granulado producido puede introducirse directamente por ejemplo en sobres o cápsulas o puede formularse para obtener comprimidos. Eventualmente ha de prestarse atención a la protección frente a la humedad suficiente durante la preparación y el almacenamiento.

Además puede realizarse la preparación de la combinación fija según la invención también mediante la producción de dos mezclas o granulados independientes entre sí que contienen los componentes A y B y eventualmente otros coadyuvantes, que se combinan en una etapa de procedimiento adicional y a continuación se introducen en envases, por ejemplo en sobres o cápsulas, o se formulan para obtener comprimidos. Cada etapa de preparación individual puede caracterizarse por la adición de coadyuvantes adecuados. El procedimiento de granulación preferente para el componente A es en este caso un procedimiento de granulación en seco, particularmente la compactación por rodillos. El componente B puede granularse tanto en seco como en húmedo. En caso de la granulación en húmedo puede usarse como disolvente agua, un disolvente orgánico adecuado tal como por ejemplo etanol, acetona o isopropanol, o una mezcla de agua con un disolvente orgánico adecuado. La adición de agentes de hidrofiliación en forma de tensioactivos, por ejemplo laurilsulfato de sodio, polisorbatos, es posible. En caso del uso de un procedimiento de granulación en húmedo ha de prestarse atención a una baja humedad residual del granulado. Tras la combinación de los granulados de los componentes A y B ha de garantizarse eventualmente en las etapas de procedimiento siguientes (fabricación y almacenamiento) una protección frente a la humedad suficiente.

Igualmente, es objeto de la presente invención la preparación de una combinación fija usando la extrusión en fusión, en un procedimiento que igualmente obedece procedimientos convencionales. Según esto puede usarse el componente A en forma de la mezcla de principios activos/coadyuvantes ya descrita o de su granulado, mientras que el componente B se trata inicialmente para dar un material extruido en fusión. Para el procedimiento de la extrusión en fusión es necesario el uso al menos de un polímero, plastificante y/o soporte. Polímeros adecuados son, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona. Como plastificantes se tienen en cuenta, por ejemplo, citrato de trietilo, ácido benzoico y ácido succínico. Por la expresión sustancias de soporte se entiende en este caso coadyuvantes tales como por ejemplo alcoholes de azúcar, particularmente manitol, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica reticulada. El material extruido en fusión obtenido que contiene el componente B se tritura tras su preparación, preferentemente hasta un tamaño de grano inferior a 0,315 mm. Tras mezclar el material extruido en fusión que contiene el componente B y la mezcla de principios activos/coadyuvantes o mezcla de granulados que contiene el componente A puede realizarse una introducción directa en envases como granulado por ejemplo en sobres o cápsulas o una compactación para obtener comprimidos. Puede recomendarse una adición de lubricantes en estas condiciones. Tras combinar las preparaciones de principios activos/coadyuvantes de los componentes A y B en forma de la etapa de mezclado ha de prestarse atención eventualmente a la protección frente a la humedad suficiente.

Además puede realizarse la preparación de la combinación fija según la invención que contiene el componente A y B también mediante la preparación de dos material extruidos en fusión independientes entre sí que se combinan en una etapa de procedimiento adicional y a continuación se introducen en envases, por ejemplo en sobres o cápsulas o se formulan para obtener comprimidos. Cada etapa de preparación individual puede caracterizarse mediante la adición de coadyuvantes adecuados. Tras realizar la extrusión en fusión sigue una trituración de los materiales extruidos en fusión, preferentemente hasta un tamaño de grano inferior a 0,315 mm. Los granulados así obtenidos se mezclan. El granulado de mezcla puede envasarse directamente, por ejemplo en sobres o cápsulas, o puede comprimirse para obtener comprimidos. Pueden usarse coadyuvantes tal como se describieron ya. Independientemente de la formulación final ha de garantizarse eventualmente la protección frente a la humedad adecuada.

Además es objeto de esta invención la preparación de una combinación fija que contiene el componente A y B también mediante la extrusión en fusión conjunta de ambos principios activos en una mezcla de principios activos/coadyuvantes. Tras realizar la extrusión en fusión sigue una trituración del material extruido en fusión, preferentemente hasta un tamaño de grano inferior a 0,315 mm. El granulado así obtenido puede envasarse directamente, por ejemplo en sobres o cápsulas, o puede comprimirse para obtener comprimidos. Pueden usarse coadyuvantes tal como se describieron ya. Independientemente de la formulación final ha de garantizarse eventualmente la protección frente a la humedad adecuada.

Las formas farmacéuticas preparadas que contienen la combinación fija según la invención pueden dotarse de un recubrimiento en la última etapa de preparación. Los recubrimientos en el sentido de esta invención pueden ser procedimientos de azúcar y particularmente recubrimientos de película. El procedimiento obedece generalmente procedimientos convencionales y hace necesario la adición de otros coadyuvantes. Para los recubrimientos de película se usan formadores de película tales como por ejemplo celulosas modificadas, polimetacrilatos,

polivinilpirrolidona y poli(acetatoftalato de vinilo), plastificantes tales como por ejemplo polietilenglicoles, triacetina, glicerina, ftalato de dibutilo, colorantes/pigmentos tales como por ejemplo dióxido de titanio, óxido de hierro y/o agentes de desmoldeo tales como por ejemplo talco, dióxido de silicio altamente disperso, gel de sílice, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol. El recubrimiento se realiza mediante pulverización de una suspensión, preferentemente en base acuosa. Es posible un intercambio del agua por un disolvente orgánico adecuado.

Para la realización como cápsula son adecuadas tanto las cápsulas de dos piezas de gelatina dura habituales como las cápsulas de dos piezas de HPMC (metilhidroxipropilcelulosa). Las cápsulas de dos piezas de HPMC pueden usarse directamente o tras el secado. Sorprendentemente, tanto la combinación según la invención como los componentes individuales A y B son estables no sólo en las cápsulas de dos piezas de HPMC sino también en las cápsulas de dos piezas de gelatina dura. Esto demuestra de nuevo la estabilidad de la combinación y el fármaco según la invención. Además son adecuadas también cápsulas de dos piezas de otros polímeros (por ejemplo almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, lactato de hidroxipropilcelulosa, glicólido de hidroxipropilcelulosa y hiroxiethylhidroxipropilcelulosa).

Particularmente, el componente B puede tratarse de manera cristalina o amorfa, de manera molida o micronizada. Para acelerar la reabsorción del tracto gastrointestinal, el tamaño de partícula preferente del componente B usado en el contexto de esta invención es un tamaño de grano promedio de  $X_{50} \leq 15 \mu\text{m}$ , preferentemente  $X_{50} \leq 8 \mu\text{m}$  (véase la figura 1: ejemplo de una distribución de tamaños de partícula de simvastatina micronizada).

Para la administración oral son adecuadas las formas de administración conocidas, que suministran el complejo de principios activos de manera rápida y/o modificada, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos así como recubiertos, recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, ODT (*oral dissolving tablets*, comprimidos que se disuelven oralmente), comprimidos efervescentes, comprimidos masticables), cápsulas, grajeas, granulados, microgránulos o polvo.

En caso de la combinación fija según la invención se trata preferentemente de una formulación que libera rápidamente los principios activos (véase la figura 2: ejemplo de perfiles de liberación de un comprimido que contiene la combinación fija de o-acetilsalicilato de D,L-lisina y simvastatina). Por "formulación de liberación rápida" debe entenderse en este caso una formulación (por ejemplo comprimido, cápsula, sobre) tal que libera al menos el 80 % de su dosis de principio activo contenida en el intervalo de 30 minutos (aparato agitador de paletas planas según USP; detección UV).

La combinación fija en el sentido de esta invención puede administrarse hasta tres veces al día, prefiriéndose una combinación que permite una administración diaria de 1 a 2 veces.

Sorprendentemente, la combinación fija según la invención que contiene el componente A y B se caracteriza por una alta estabilidad. No se observa una degradación significativa del componente A y/o B.

#### Uso:

La combinación según la invención puede usarse para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Por prevención se entiende tanto una prevención primaria como secundaria. Por prevención primaria se entiende en este contexto la protección de pacientes frente a una primera enfermedad cardiovascular que tiene como consecuencia el daño de órganos. Por prevención secundaria se entiende en este contexto la protección de pacientes que ya han padecido un daño orgánico como consecuencia de una enfermedad cardiovascular frente a una nueva enfermedad cardiovascular.

Preferentemente se usa la combinación según la invención para la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad cardiovascular.

Al grupo de pacientes mencionados en este caso con riesgo elevado pertenecen, por ejemplo, pacientes con micro y macroangiopatía, pacientes con tensión arterial elevada (hipertonia), pacientes con un riesgo de padecer hipertensión, pacientes con disfunción renal tal como por ejemplo insuficiencia renal leve (*mild renal failure* (MRF)) que presentan un elevado nivel de creatinina en plasma sanguíneo, pacientes con diabetes, pacientes con un metabolismo de la glucosa alterado (estado metabólico pre-diabético), pacientes con un elevado índice de masa corporal (IMC), pacientes con un elevado nivel de homocisteína, pacientes que tienen parientes de primer grado que padecen o han padecido una enfermedad cardiovascular, y pacientes que tienen parientes de primer grado que padecen o han padecido diabetes. Un elevado nivel de creatinina existe particularmente en caso de un valor superior a 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres. Un elevado IMC existe particularmente en caso de un valor superior a 25 kg/m<sup>2</sup>. Particularmente en pacientes con hipertonia existe un elevado riesgo en caso de un nivel de colesterol total superior a 200 mg/dl y/o un nivel de LDL (*low density lipoprotein*, lipoproteína de baja densidad) superior a 160 mg/dl. Particularmente en pacientes con diabetes, estado metabólico prediabético o disfunción renal existe un elevado riesgo en caso de un nivel de colesterol total superior a 170 mg/dl y/o un nivel de LDL (*low density lipoprotein*, lipoproteína de baja densidad) superior a 120 mg/dl. A los pacientes con elevada tensión arterial pertenecen particularmente pacientes con tensión arterial sólo levemente elevada (120/85 mmHg bis 139/90 mmHg) y pacientes que han reducido de manera insuficiente la tensión arterial elevada en caso de existencia de una tensión arterial elevada (> 145/95 mmHg). Un elevado riesgo existe en caso de un nivel de homocisteína elevado superior a

12 µmol/l en sangre.

Igualmente, al grupo de pacientes mencionados en este caso con elevado riesgo pertenecen pacientes que han padecido ya un daño de órganos como consecuencia de una enfermedad cardiovascular. Estos pacientes tuvieron ya, por ejemplo, una apoplejía, angioplastia, intervención quirúrgica de bypass, angina de pecho, enfermedades de los vasos coronarios del corazón, infarto de miocardio, trombosis y/o alteraciones patológicas de la pared vascular.

De manera especialmente preferente, al grupo de pacientes mencionado en este caso con elevado riesgo pertenecen pacientes con disfunción renal tal como por ejemplo insuficiencia renal leve (*mild renal failure* (MRF)) que presentan un elevado nivel de creatinina en el plasma sanguíneo, pacientes con tensión arterial sólo levemente elevada (de 120/85 mmHg a 139/90 mmHg) y pacientes que han reducido de manera insuficiente la tensión arterial elevada en caso de existencia de una tensión arterial elevada (>145/95 mmHg).

La combinación según la invención muestra en pacientes que tienen un elevado riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, un espectro de acción versátil y amplio inesperado. Por enfermedades cardiovasculares se entiende enfermedades tales como micro y macroangiopatía, arteriosclerosis, apoplejía, angina de pecho, enfermedades de los vasos coronarios del corazón, particularmente de los vasos coronarios arteriales, fallo cardíaco, infarto de miocardio, alteraciones patológicas de la pared vascular, trastornos de la circulación sanguínea, trastornos de la microcirculación, trastornos del metabolismo de las grasas tales como hiperlipidemia, dislipidemia, concentración elevada de lipoproteínas en suero y eventualmente un desplazamiento de las proporciones de lipoproteínas, hiperlipoproteinemia, aumento tanto del colesterol en suero como de los triglicéridos en suero combinado con elevada VLDL (*very low density lipoprotein*, lipoproteína de densidad muy baja) y aumento de los quilomicrones en el plasma, alteraciones del nivel de homocisteína, diabetes mellitus no insulino dependiente (= diabetes tipo 2), diabetes, hiperglucemia, trastornos metabólicos tales como trastorno del metabolismo lipídico, deficiencia de la lipasa ácida, enfermedades de acumulación, particularmente enfermedades de acumulación de lípidos, fitosterolemia, hipertensión, adiposis, trombosis, pancreatitis, oclusión (estreñimiento), trastornos funcionales del cerebro, insuficiencia cerebrovascular, trastornos de la circulación sanguínea cerebrales, apoplejía, ataques isquémicos transitorios (AIT), demencia y lipotimia.

De especial interés es el uso de la combinación según la invención en caso de tratamiento del denominado riesgo cardíaco, es decir en caso de la profilaxis de enfermedades cardiovasculares que se ven influidas o son provocadas por más de un factor de riesgo tales como por ejemplo arteriosclerosis, enfermedades de los vasos coronarios del corazón, particularmente de los vasos coronarios arteriales, aumento de lípidos en suero, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento tanto del colesterol en suero como de los triglicéridos en suero combinado con elevada VLDL (*very low density lipoprotein*, lipoproteína de densidad muy baja) y aumento de los quilomicrones en el plasma y síndrome X. Ciertos factores de riesgo típicos son nivel de colesterol elevado, nivel de HDL reducido, fumar, intolerancia a la glucosa y cardiomegalia. Los factores de riesgo pueden ser distintos dependiendo de la edad y el sexo del paciente.

Por "hiperlipidemia" debe entenderse un elevado nivel en plasma de uno o varios lípidos séricos. A este respecto es especialmente importante el nivel de LDL. Como niveles elevados se consideran en pacientes de más de 45 años valores superiores a 130 mg/dl y en pacientes de menos de 45 años valores superiores a 160 mg/dl.

Por "dislipidemia" debe entenderse en este caso o bien una hipertrigliceridemia o una hipercolesterolemia, especialmente sin embargo una hiperlipidemia mixta, es decir un estado patológico con nivel de colesterol elevado (LDL y colesterol total) y nivel de triglicéridos elevado. Esto puede estar asociado con una reducción del colesterol-HDL (*High-Density-Lipoprotein*, lipoproteína de alta densidad) en el plasma o una proporción C-HDL/C-LDL alterada.

La combinación según la invención resulta sorprendentemente ventajosa en la prevención de micro y macroangiopatía, enfermedades cardíacas coronarias, insuficiencia cardíaca, trastorno de la capacidad del cerebro, apoplejía, trastornos de la circulación sanguínea, trastornos del metabolismo de las grasas, hipertensión o de la diabetes mellitus.

El efecto es especialmente fuerte en pacientes con micro o macroangiopatías particularmente como consecuencia de hipertensión, pacientes con hipertensión, pacientes con disfunción renal tal como por ejemplo insuficiencia renal leve (*mild renal failure* (MRF)), pacientes que presentan un elevado nivel de creatinina en el plasma sanguíneo, pacientes con diabetes y pacientes con un metabolismo de glucosa alterado (estado metabólico pre-diabético).

Particularmente se encontró que la combinación según la invención conduce a efectos sorprendentes en pacientes que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad cardiovascular, sin embargo que tienen un nivel de colesterol normal, que tienen una tensión arterial sólo levemente elevada (de 120/85 mmHg a 139/90 mmHg) o que han reducido de manera insuficiente la tensión arterial elevada en caso de existir una tensión arterial elevada (RR >145/95 mmHg).

En caso del uso de la combinación según la invención se observa con la acción un efecto sinérgico inesperado. Con ello pueden reducirse las cantidades usadas en la combinación de los principios activos en comparación con la monoterapia.

El efecto sinérgico de la combinación según la invención se observa preferentemente cuando la combinación según la invención contiene de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg, particularmente de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg de principio activo del componente A (calculado como ácido o-acetilsalicílico), de 0,001 mg/kg a 10 mg/kg, particularmente de 0,005 mg/kg a 5 mg/kg de principio activo del componente B respectivamente con respecto a kg de peso corporal del paciente en caos de administración oral.

Además se observa el efecto sinérgico de la combinación según la invención preferentemente cuando la combinación según la invención contiene como componente A la sal de ácido o-acetilsalicílico con lisina en una dosificación de 25 mg a 500 mg, preferentemente en una dosificación de 50 mg a 350 mg; de manera especialmente preferente en una dosificación de 75 mg a 200 mg (calculada como ácido o-acetilsalicílico) y como componente B atorvastatina en una dosificación de 1 mg a 200 mg, preferentemente en una dosificación de 5 mg a 80 mg, de manera especialmente preferente en una dosificación de 20 mg a 40 mg, simvastatina en una dosificación de 2,5 mg a 160 mg, preferentemente en una dosificación de 5 mg a 80 mg, de manera especialmente preferente en una dosificación de 10 mg a 40 mg, pravastatina en una dosificación de 2 mg a 100 mg, preferentemente en una dosificación de 5 mg a 80 mg, de manera especialmente preferente en una dosificación de 20 mg a 40 mg, o lovastatina en una dosificación de 5 mg a 200 mg, preferentemente en una dosificación de 5 mg a 80 mg, de manera especialmente preferente en una dosificación de 10 mg a 40 mg.

El efecto sinérgico de las combinaciones según la invención se observa preferentemente cuando los componentes A y B de las combinaciones según la invención se encuentran en una proporción de 2 : 1 a 100 : 1, preferentemente 2 : 1 a 10 : 1, de manera especialmente preferente de 2,5 : 1 a 5 : 1 con respecto a A (calculado como ácido o-acetilsalicílico) y B.

Por "proporción" en el sentido de la invención se entiende la proporción en peso de los componentes individuales.

Dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente dependiendo del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual con respecto a los medicamentos, del tipo de su formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

La combinación según la invención se caracteriza además por una tolerancia sorprendentemente buena.

Como componente A puede usarse además también la sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico, preferentemente lisina, que presenta, en caso de una distribución de tamaño de grano medido con un aparato Malvern 2600D en condiciones convencionales, un tamaño de grano promedio por encima de un tamaño de grano de 160  $\mu\text{m}$  y una proporción superior al 60 % de las partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente un tamaño de grano promedio por encima de un tamaño de grano de 170  $\mu\text{m}$  y una proporción superior al 70 % de las partículas con un tamaño de grano en un intervalo de 100  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ . El componente A presenta habitualmente un contenido en humedad residual inferior al 0,4 %, preferentemente inferior al 0,3 % y particularmente inferior al 0,15 % de agua. El bajo contenido en humedad residual conduce a una estabilidad mejorada del componente A y consecuentemente también de la combinación según la invención y del fármaco que contiene esta combinación. El procedimiento de preparación se describe en el documento WO 02/005782.

Otra forma de realización del componente A es un complejo de principios activos de una sal del ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico, preferentemente lisina, y glicina. El complejo de principios activos y su preparación se describe en la solicitud de patente alemana DE 102005025283. El contenido en glicina en el complejo de principios activos asciende a del 8 al 12, preferentemente del 9 al 11, de manera especialmente preferente el 10 por ciento en peso con respecto al complejo de principios activos. Las propiedades ventajosas de la presente invención se observan independientemente del tamaño de grano del complejo de principios activos. La distribución de tamaño de grano del complejo de principios activos presenta por ejemplo un tamaño de grano promedio preferentemente inferior a 100  $\mu\text{m}$ , de manera especialmente preferente inferior a 70  $\mu\text{m}$ .

El complejo de principios activos de una sal del ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico y glicina se describe en la solicitud de patente alemana DE 102005025283 y puede prepararse tal como sigue:

Se proporcionan juntos ácido o-acetilsalicílico y el correspondiente aminoácido a una temperatura inferior o igual a 40 °C, preferentemente de 20 °C a 35 °C, con presión normal lo más rápido posible, preferentemente en menos de 20 minutos, y se mezclan hasta obtener una fase homogénea, de modo que la temperatura no sobrepase 40 °C. A la mezcla homogénea así obtenida se añaden eventualmente simientes de cristal, se enfrían hasta de -5 °C a 10 °C, preferentemente hasta de 0 °C a 5 °C y se agitan a esta temperatura durante de 2 a 8 horas, preferentemente de 3 a 5 horas. Se mezcla con acetona enfriada y con la cantidad necesaria de glicina enfriada eventualmente. La suspensión debería mantenerse para la finalización de la cristalización al menos durante una hora en las condiciones indicadas anteriormente. Según la invención se prefiere una duración de cristalización de 1 a 10 horas en las condiciones indicadas anteriormente, prefiriéndose especialmente un periodo de 1 a 8 horas. Es muy

importante según la presente invención que la temperatura durante el proceso de cristalización se mantenga en límites lo más estrechos posible. La temperatura no debe sobrepasar 5 °C y debería mantenerse preferentemente por debajo de 3 °C, de manera especialmente preferente entre 0 °C y 2 °C. Como simientes de cristales pueden usarse cristales del producto deseado. La cristalización se realiza preferentemente a presión normal.

5 El material cristalizado se aísla a continuación de manera convencional, por ejemplo mediante filtración o centrifugación. El sólido se lava varias veces con disolventes orgánicos, prefiriéndose según la invención alcoholes tales como por ejemplo etanol y/o cetonas tales como acetona o mezclas de alcoholes y/o cetonas, por ejemplo mezclas de etanol y acetona, o el uso de diversos disolventes de este tipo.

10 El sólido se seca a continuación con presión reducida. Según esto, la temperatura debería mantenerse por debajo de 50 °C, preferentemente por debajo de 40 °C y de manera especialmente preferente por debajo de 35 °C. Debería aplicarse una presión inferior a 10 kPa, preferentemente inferior a 5 kPa al sólido. El secado puede realizarse en condiciones convencionales, por ejemplo en un aparato de secado.

15 Como disolvente para los componentes de reacción se tienen en cuenta agua o disolventes orgánicos miscibles con agua tales como por ejemplo alcoholes tales como metanol, etanol o iso-propanol, particularmente etanol, éteres tales como tetrahidrofurano (THF) o cetonas tales como acetona, o mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren agua, etanol o una mezcla de los dos.

Preferentemente se proporcionan juntos el ácido o-acetilsalicílico disuelto en etanol y el aminoácido, preferentemente lisina, de manera especialmente preferente D,L-lisina monohidratada disuelta en agua.

20 Los componentes de reacción se usan en cantidades tales que el aminoácido básico se encuentra en ligero exceso con respecto al mol de ácido o-acetilsalicílico. Según la invención se prefiere una proporción molar de ácido o-acetilsalicílico con respecto a aminoácido de 1:1,05 a 1:1,5, prefiriéndose especialmente una proporción de ácido o-acetilsalicílico con respecto a aminoácidos de 1:1,05 a 1:1,2.

25 Según la presente invención, la solución de ácido o-acetilsalicílico debería presentar un contenido del 1 % al 10 % en peso, preferentemente del 5 % al 10 % en peso y de manera particularmente preferente del 6 % al 8 % en peso del ácido o-acetilsalicílico. La solución del aminoácido básico debería presentar un contenido del 10 % al 40 % en peso, preferentemente del 15 % al 35 % en peso y de manera particularmente preferente del 20 % al 30 % en peso del aminoácido.

30 La glicina puede añadirse a la mezcla de reacción de los componentes de reacción según la presente invención como solución en agua o un disolvente orgánico miscible con agua, pudiéndose usar como disolventes orgánicos los disolventes descritos anteriormente.

La glicina puede añadirse según la presente invención, sin embargo, también en forma de una suspensión. La suspensión de glicina puede prepararse de manera convencional. Según la invención se prefiere la preparación de una suspensión de glicina a partir de una mezcla de disolventes de agua y un alcohol tal como por ejemplo etanol.

35 Del mismo modo es importante en caso del procedimiento según la invención el mantenimiento de una determinada energía de agitación durante la cristalización. La mezcla homogénea de los productos de partida debe agitarse sólo de manera suave. La energía de agitación que va aplicarse debería no ser superior a 0,1 W por litro de medio de reacción. Según la invención se prefiere una energía de agitación aplicada de 0,04 W a 0,06 W por litro de medio de reacción. Como agitadores se tienen en cuenta todos los aparatos agitadores convencionales que pueden ajustarse de manera correspondiente tales como por ejemplo un recipiente agitador con placa de desviación.

40 La combinación según la invención se usa preferentemente en la medicina humana, sin embargo es adecuada también para la medicina veterinaria, particularmente para el tratamiento de mamíferos.

#### **Ejemplos de realización:**

45 La presente invención se representa en más detalle a continuación por medio de ejemplos preferentes no limitativos (escala de 1 kg; unidad de dosis 450 mg). En cuanto no se indique de otro modo, todos los datos de cantidades se refieren a porcentaje en peso y las proporciones a proporciones en peso.

#### **Ejemplo 1:**

Se mezclan 402,9 g de o-acetilsalicilato de D,L-lisina con 68,4 g de manitol, 141,1 g de celulosa microcristalina, 112,9 g de carboximetilcelulosa sódica, 12,0 g de dióxido de silicio altamente disperso y 24,2 g de estearato de magnesio y se compactan por medio de granulación en seco. Las briquetas producidas se criban en dos etapas.

50 Se granulan en húmedo 106,7 g de celulosa microcristalina, 48,9 g de manitol, 7,8 g de carboximetilcelulosa sódica, 44,4 g de simvastatina micronizada, 6,7 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,1 g de laurilsulfato de sodio y 3,3 g de ácido ascórbico y el granulado producido se criba una vez.

Los dos granulados preparados se combinan, se homogeneizan y se mezclan posteriormente con 19,6 g de



estearato de magnesio. Se realiza una introducción en envases directa del granulado o una compresión para obtener comprimidos. Puede realizarse opcionalmente un recubrimiento de la forma farmacéutica.

#### Ejemplo 2:

5 Se mezclan 444,4 g de complejo de principios activos de o-acetilsalicilato de D,L-lisina con glicina del ejemplo 5 y 44,4 g de simvastatina micronizada con 90,0 g de manitol, 244,4 g de celulosa microcristalina, 120,7 g de carboximetilcelulosa sódica, 12,2 g de dióxido de silicio altamente disperso y 24,2 g de estearato de magnesio y se compactan por medio de granulación en seco. Las briquetas producidas se criban en 2 etapas. Tras el mezclado posterior del granulado con 19,6 g de estearato de magnesio se realiza una introducción en envases directa del granulado o una compresión para obtener comprimidos. Puede realizarse opcionalmente un recubrimiento de la forma farmacéutica.

#### Ejemplo 3:

Se mezclan 402,9 g de o-acetilsalicilato de D,L-lisina con 149,9 g de celulosa microcristalina, 68,4 g de manitol, 112,9 g de carboximetilcelulosa sódica.

15 Se mezclan 44,4 g de simvastatina micronizada, 44,4 g de manitol y 133,2 g de hidroxipropilcelulosa, se extruyen y se tritura el material extruido obtenido (tamaño de grano < 0,315 [mm]).

La mezcla en polvo con o-acetilsalicilato de D,L-lisina se homogeneiza con el granulado de material extruido de simvastatina, a continuación se mezcla posteriormente con 43,8 g de estearato de magnesio y se introduce en envases directamente o se comprime para obtener comprimidos. Puede realizarse opcionalmente un recubrimiento de la forma farmacéutica.

#### Ejemplo 4:

Como el ejemplo 1, sin embargo tras la compresión del granulado para obtener comprimidos se realiza un lacado de los comprimidos con una suspensión acuosa Opadry II (número 85G), una laca protectora frente a la humedad a base de PVA. Para el lacado se requieren 30,0 g de Opadry II (número 85G).

#### Ejemplo 5: complejo de principios activos de o-acetilsalicilato de D,L-lisina con glicina al 10 %

25 En un recipiente agitador estéril y libre de pirógenos con placa de desviación se proporciona a través de un filtro estéril una solución libre de pirógenos de 40,0 kg de ácido o-acetilsalicílico en 500 kg de etanol. A de 20 °C a 30 °C se añade con agitación y refrigeración en el intervalo de un tiempo breve (inferior a 15 minutos) una solución esterilizada por filtración y libre de pirógenos de 36,4 kg de D,L-lisina monohidratada en 110 kg de agua libre de pirógenos, de modo que no se sobrepase una temperatura de 35 °C. Se añaden al menos 20 g de simientes de cristal estériles y se enfría la mezcla que cristaliza ya hasta 2 °C con número de revoluciones del agitador reducido.

30 Después se añaden 490 kg de acetona libre de pirógenos y templada y una suspensión preparada templada y aséptica de 8,0 kg de glicina en 25,0 kg de agua libre de pirógenos y 90 kg de etanol. Con enfriamiento adicional a 2 °C se agita posteriormente la suspensión durante de 1 a 8 horas. Y es entonces cuando se aísla la mezcla cristalina en condiciones asépticas en un filtro o una centrifugadora. El producto húmedo se lava en el separador con acetona y etanol libre de pirógenos y en condiciones asépticas se seca hasta una presión  $\leq 5$  kPa y una temperatura no superior a 40 °C. A continuación se introduce el producto acabado en envases con revestimiento de PE y se sella. Se obtienen de 60 kg a 70 kg (del 75 % al 87 % del teórico) del producto del título con una humedad residual < 0,3 % con una tamaño de grano promedio de 41  $\mu\text{m}$ .

#### 40 Determinación del punto de fusión del ejemplo 5 mediante DSC (Differential Scanning Calorimetry, calorimetría de barrido diferencial):

Las determinaciones del punto de fusión mediante DSC se realizan con el aparato Pyris-1 de la empresa PerkinElmer con una velocidad de calentamiento de 20 K/min. Se usa nitrógeno seco como gas protector. Las curvas de DSC características del producto según el ejemplo 5 muestran dos picos, uno endotérmico a  $147,9 \pm 1,44$  °C seguido de uno exotérmico a  $153,0 \pm 1,0$  °C. El pico endotérmico resulta del proceso de fusión, frente a lo cual el pico exotérmico resulta de un solapamiento de disgregación y cristalización parcial de un producto de disgregación (por ejemplo ácido o-acetilsalicílico) en la fase fundida.

#### Datos de estabilidad

Los comprimidos se envasan en frascos de cristal marrón con agentes secantes en la tapa y se almacenan en las cámaras acondicionadas a 25 °C / 60 % de humedad relativa y 40 °C / 75 % de humedad relativa.

50 Los comprimidos se desalmacenan periódicamente y se analizan para determinar su contenido en ácido acetilsalicílico, ácido salicílico como producto de degradación de ácido acetilsalicílico, simvastatina y hidroxiácido como producto de degradación de simvastatina. Como procedimientos de análisis se usa un procedimiento de HPLC selectivo.

Los comprimidos sometidos a estudio se preparan tal como se describió anteriormente y se definen de la siguiente manera:

- ASS-SIMVA COMP 100+20MG contiene 100 mg de ácido o-acetilsalicílico y 20 mg de simvastatina,
- ASS LYS-SIMVA COMP 100+20MG contiene 181 mg de o-acetilsalicilato de D,L-lisina (corresponden a 100 mg de ácido o-acetilsalicílico) y 20 mg de simvastatina,
- ASS LYS GLY-SIMVA COMP 100+20MG contiene 200 mg de complejo de principios activos o-acetilsalicilato de D,L-lisina con glicina (ejemplo 5) (corresponden a 100 mg de ácido o-acetilsalicílico) y 20 mg de simvastatina.

**Tabla 1: Contenido de ácido o-acetilsalicílico (mg/comprimido)**

	Inicio	3 meses, 25 °C / 60 % de humedad relativa	3 meses, 40 °C / 75 % de humedad relativa
ASS - SIMVA COMP 100+20MG	95	93	28
ASS LYS - SIMVA COMP 100+20MG	95	94	90
ASS LYS GLY - SIMVA COMP 100+20MG	96	95	93

**Tabla 2: ácido salicílico (% con respecto al contenido declarado de ácido acetilsalicílico) como producto de degradación de ácido acetilsalicílico**

Δ: Diferencia con respecto al valor inicial			
	Inicio	3 meses, 25 °C / 60 % de humedad relativa	3 meses, 40 °C / 75 % de humedad relativa
ASS - SIMVA COMP 100+20MG	0,9	3,0 (Δ 2,1 %)	18,8 (Δ 17,9 %)
ASS LYS - SIMVA COMP 100+20MG	3,3	4,6 (Δ 1,3 %)	8,8 (Δ 5,5 %)
ASS LYS GLY - SIMVA COMP 100+20MG	2	2,8 (Δ 0,8 %)	5,0 (Δ 3,0 %)

**Tabla 3: Resultados: contenido de simvastatina (mg/comprimido)**

	Inicio	3 meses, 25 °C / 60 % de humedad relativa	3 meses, 40 °C / 75 % de humedad relativa
ASS - SIMVA COMP 100+20MG	23	20	13
ASS LYS - SIMVA COMP 100+20MG	21	21	21
ASS LYS GLY - SIMVA COMP 100+20MG	22	21	22

**Tabla 4:** Hidroxiácido (% con respecto al contenido declarado de simvastatina) como producto de degradación de simvastatina

$\Delta$ : Diferencia con respecto al valor inicial			
	Inicio	3 meses, 25 °C / 60 % de humedad relativa	3 meses, 40 °C / 75 % de humedad relativa
ASS - SIMVA COMP 100+20MG	0,6	0,8 ( $\Delta$ 0,2 %)	4,4 ( $\Delta$ 3,8 %)
ASS LYS – SIMVA COMP 100+20MG	0,3	0,2 ( $\Delta$ - 0,1 %)	0,5 ( $\Delta$ 0,3 %)
ASS LYS GLY – SIMVA COMP 100+20MG	0,3	0,1 ( $\Delta$ - 0,2 %)	0,4 ( $\Delta$ 0,1 %)

Resultados:

- 5 Los comprimidos según la invención (ASS LYS-SIMVA COMP 100+20MG y ASS LYS GLY-SIMVA COMP 100+20MG) que contienen una combinación fija de o-acetilsalicilato de D,L-lisina o su complejo de principios activos con glicina, y simvastatina, que se encuentran juntos en una matriz común en la misma capa, muestran una estabilidad superior que el ejemplo comparativo que contiene ácido o-acetilsalicílico y simvastatina (ASS-SIMVA COMP 100+20MG).

## REIVINDICACIONES

1. Combinación fija que contiene una sal de ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico como componente A y un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa como componente B.
2. Combinación según la reivindicación 1 con simvastatina como inhibidor de la HMG-CoA-reductasa.
- 5 3. Combinación según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada porque** el aminoácido básico es lisina.
4. Combinación según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** el componente A es un complejo de principios activos compuesto por una sal del ácido o-acetilsalicílico con un aminoácido básico y glicina.
5. Combinación según la reivindicación 4, **caracterizada porque** el complejo de principios activos está compuesto por glicina en del 8 al 12 por ciento en peso.
- 10 6. Combinación según una de las reivindicaciones 4 a 5, **caracterizada porque** el complejo de principios activos está compuesto por glicina en el 10 por ciento en peso y el intervalo de punto fusión del complejo de principios activos presenta una temperatura pico endotérmica de  $148 \pm 2$  °C y una temperatura pico exotérmica de  $153 \pm 2$  °C.
7. Fármaco que contiene una combinación fija según una de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o varios coadyuvantes adecuados adicionales.
- 15 8. Fármaco según la reivindicación 7, **caracterizado porque** se trata de una forma farmacéutica estable, en la que se encuentran los componentes A y B juntos en una matriz común en la misma capa.
9. Procedimiento para la preparación de un fármaco según la reivindicación 7, **caracterizado porque** se mezclan los componentes A y B y directamente se introducen en envases o se transforman en comprimidos.
- 20 10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** los componentes A y B se granulan en seco conjuntamente y a continuación directamente se introducen en envases o se transforman en comprimidos.
11. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** el componente A se granula en seco y el componente B se granula en húmedo y tras el mezclado de los dos granulados, el granulado resultante de ello directamente se introduce en envases o se transforma en comprimidos.
- 25 12. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** el componente A se usa en forma de un mezcla en polvo y el componente B como granulado de extrusión.
13. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** el componente A y el componente B se usan como dos granulados de extrusión independientes entre sí.
14. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado porque** los componentes A y B se usan como granulado de extrusión conjunto.
- 30 15. Combinación según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la prevención de enfermedades cardiovasculares.
16. Combinación según la reivindicación 15 para la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad cardiovascular.
17. Uso de la combinación según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un fármaco para la prevención de enfermedades cardiovasculares.