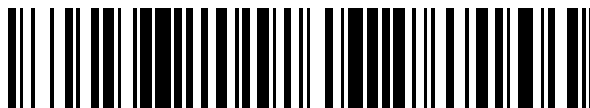


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 645**

21 Número de solicitud: 201330841

51 Int. Cl.:

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

06.06.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

10.12.2014

71 Solicitantes:

FERRER INTERNACIONAL, S.A. (50.0%)

Gran vía Carles III, 94

08028 Barcelona ES y

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE

INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES

CARLOS III (50.0%)

72 Inventor/es:

MARTÍN SANZ, Pablo y

URBANO HURTADO, Javier

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **Formulación oral para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que incluye un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en particular, una estatina y ácido acetilsalicílico de manera que se minimiza la interacción del ácido acetilsalicílico con la estatina, para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

ES 2 524 645 A1

DESCRIPCIÓN**FORMULACIÓN ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en particular, una estatina y ácido acetilsalicílico de manera que se minimiza la interacción del ácido acetilsalicílico con la estatina, para
10 su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en el
15 mundo y uno de los factores más significativos para estas enfermedades es la concentración de colesterol total/de lipoproteínas de alta densidad (HDL). No obstante, desarrollos recientes han indicado que controlar la concentración de colesterol solamente no es suficiente para el tratamiento cardiovascular. En línea con esta necesidad, los investigadores han descubierto que el uso de algunos agentes activos
20 en combinación proporciona un procedimiento de tratamiento más eficaz.

El uso de ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de infarto de miocardio y el uso de estatinas para bajar el colesterol y prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares están bien documentados. De hecho, no es
25 infrecuente que los pacientes con niveles altos de colesterol que presentan riesgo alto de sufrir un infarto de miocardio tomen tanto una estatina como ácido acetilsalicílico. Sin embargo, el uso de una estatina y ácido acetilsalicílico puede requerir un cuidado especial para garantizar que la interacción medicamentosa, incluidas la incompatibilidad física y química, y los efectos secundarios, se mantienen al mínimo al
30 mismo tiempo que se logra el beneficio máximo de estos fármacos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se pueden dividir en dos grupos: los que se administran como profármaco, es decir, la forma de lactona, y los que se administran en la forma activa, es decir, la forma ácida o sales de la forma ácida (p. ej.,
35 pravastatina sódica, atorvastatina cálcica y rosuvastatina cálcica). Estos compuestos

son inestables, dado que son sensibles al calor, la humedad, un entorno de pH bajo y a la luz. Tanto la atorvastatina como la rosuvastatina y las sales de las mismas, incluidas las sales de calcio y magnesio, son particularmente inestables en comparación con otras estatinas. En particular, la atorvastatina se transforma en la lactona como consecuencia de la reacción de esterificación intramolecular. Los principales productos de degradación (3R, 5S) producidos como consecuencia de la desintegración de estatinas son lactonas y productos de oxidación. Este hecho reduce la estabilidad de la atorvastatina y, por lo tanto, acorta su período de validez.

- 10 Se sabe de la técnica anterior que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se degradan en presencia de ácido acetilsalicílico durante el almacenamiento.

El documento WO9738694 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden aspirina y una estatina. Sin embargo, no se aborda el problema de la interacción estatina-aspirina. El documento EP1071403 aborda el problema de dicha interacción y describe una formulación en forma de comprimido bicapa. En la primera capa está presente la aspirina en forma de gránulos, mientras que en la segunda capa está presente la estatina. No obstante, puede que los productos de combinación producidos en formas farmacéuticas bicapa no consigan evitar la interacción de los agentes activos entre sí. En este caso, puede que el producto se degrade durante su período de validez. Esto puede dar lugar a complicaciones graves para el paciente y a una toma de dosis insuficiente.

El documento EP 1581194 se refiere a una forma farmacéutica de comprimido multicapa que comprende pravastatina y aspirina como agentes activos. Las capas que comprenden los agentes activos están separadas por una capa de barrera con el fin de impedir su interacción. No obstante, es relativamente poco práctico producir este tipo de formulaciones de comprimido y no se sabe con certeza si la capa de barrera mantendría su efecto durante el período de validez.

30

El documento WO2011096665 describe que el deterioro de la estabilidad de la HMG-CoA reductasa se puede evitar recubriendo la aspirina con una barrera que contiene un aditivo hidrófobo. De acuerdo con dicho documento, cuando la aspirina está recubierta con recubrimientos convencionales, se degradan los inhibidores de la HMG-

CoA reductasa. Cuando se añade un aditivo hidrófobo a la capa de recubrimiento, disminuye la degradación de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En vista de lo anterior, se observa que existe una necesidad en pacientes que tienen
5 que tomar tanto una estatina como ácido acetilsalicílico de una formulación de estatina-ácido acetilsalicílico que permita el máximo efecto en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares sin los efectos secundarios y la interacción medicamentosa indeseables asociados normalmente con el uso de esta combinación.

10

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, y ácido acetilsalicílico, que permite los máximos
15 beneficios para el paciente con incompatibilidad física y química mínimas y efectos secundarios reducidos asociados normalmente con el uso de estos fármacos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han descubierto que cuando se proporciona
20 ácido acetilsalicílico en una formulación oral y la cantidad de recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico es superior a 5 mg/cm^2 , se puede evitar de forma asombrosa el deterioro de la estabilidad de la atorvastatina y la rosuvastatina.

Así, la presente invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica
25 para administración por vía oral para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende:

(a) ácido acetilsalicílico como primer agente activo; y
(b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como segundo agente activo, en la que
30 dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, donde

(a) y (b) están presentes como unidades de dosificación en forma de comprimidos, partículas, gránulos, píldoras o cápsulas recubiertos; siendo la cantidad del
35 recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico superior a 5 mg/cm^2 y en la que

dicho recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico comprende un polímero hidrosoluble.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

La figura 1 representa las curvas de disolución de formulaciones de AAS de 100 mg y 50 mg de concentración (recubrimiento de 4,3 mg/cm²).

La figura 2 muestra la curva de disolución de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) de 100 mg que contienen diferentes cantidades de agente de recubrimiento pelicular por cm² (2,17, 4,3 y 8,7).

La figura 3 muestra la curva de disolución de comprimidos de AAS de 50 mg *frente a* 100 mg que contienen 4,3 y 8,7 mg/cm² de agente de recubrimiento pelicular.

15

La figura 4 muestra la curva de disolución de cápsulas AAR que contienen comprimidos de AAS (2x) de 50 mg con 8,7 mg/cm² de agente de recubrimiento pelicular a pH 4,5.

La figura 5 muestra la curva de disolución de cápsulas AAR que contienen comprimidos de AAS (2x) de 50 mg con 8,7 mg/cm² de agente de recubrimiento pelicular a pH 6,8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25

La formulación de la presente invención presenta una estabilidad en almacenamiento mejorada de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina y rosuvastatina (y sales de las mismas) en presencia de ácido acetilsalicílico, proporcionando de este modo combinaciones útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

30

Los autores de la presente invención han desarrollado una nueva formulación. Esta nueva formulación consiste en una formulación oral que contiene unidades de dosificación recubiertas independientes para cada sustancia farmacéutica, siendo dichas unidades comprimidos, partículas, gránulos o píldoras y siendo la cantidad de

35

- recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico superior a las cantidades ordinarias. De hecho, los autores de la presente invención han descubierto que, cuando la cantidad de recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico es superior a 5 mg/cm², se puede evitar de forma asombrosa el deterioro de la estabilidad
- 5 de la atorvastatina o la rosuvastatina. Como se muestra en los ejemplos que figuran más adelante, la producción de lactona H, que es el principal producto de degradación de la atorvastatina, es significativamente más baja en la formulación de la invención en comparación con una formulación que contiene un recubrimiento ordinario.
- 10 Así, en un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica para administración por vía oral para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende:
- (a) ácido acetilsalicílico como primer agente activo; y
 - 15 (b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como segundo agente activo, en la que dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, donde
- (a) y (b) están presentes como unidades de dosificación en forma de comprimidos,
- 20 partículas, gránulos, píldoras o cápsulas recubiertos; siendo la cantidad del recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico superior a 5 mg/cm² y en la que dicho recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico comprende un polímero hidrosoluble.
- 25 Tal como se usa en el presente documento “unidades de dosificación” se refiere a formas farmacéuticas que contienen una sola dosis o una parte de una dosis de sustancia farmacéutica en cada unidad. De acuerdo con la presente invención, dichas unidades de dosificación pueden estar en forma de comprimidos, partículas, gránulos, píldoras o cápsulas.
- 30 Se pueden preparar múltiples formas farmacéuticas de la presente invención combinando una o más unidades de dosificación en una formulación oral. Estas unidades de dosificación pueden ser comprimidos, gránulos, píldoras, cápsulas o partículas o combinaciones de los mismos. El experto en la materia en el campo de la
- 35 industria farmacéutica entiende que el término “granulación” tal como aquí se emplea

se refiere al proceso o acto en el que partículas en polvo primarias se hacen adherir para formar entidades multiparticuladas de mayor tamaño llamadas gránulos. Así, es el proceso de poner partículas unidas mediante la creación de uniones entre ellas. Estas uniones se crean mediante compresión o mediante el empleo de un agente de unión. El uso del proceso de granulación está muy extendido en la fabricación de comprimidos o tabletas y píldoras (o esferoides).

Tal como se usa en el presente documento, el término "comprimido" incluye comprimidos, minicomprimidos o microcomprimidos. Análogamente, el término "cápsula" también se puede referir a microcápsulas. Las cápsulas adecuadas pueden ser tanto duras como blandas y, en general, se fabrican de gelatina, almidón o un material celulósico, siendo preferentes las cápsulas de gelatina. Preferentemente, las cápsulas de gelatina duras de dos piezas se cierran con bandas de gelatina o similar. En un modo de realización preferente, dicha forma de dosificación farmacéutica que se puede administrar por vía oral de acuerdo con la invención está en forma de cápsula. En otro modo de realización preferente, las unidades de dosificación (a) y/o (b) están en forma de comprimidos. En otro modo de realización en particular, se proporciona ácido acetilsalicílico en forma de dos o más unidades de dosificación.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cardiovasculopatía" se refiere a una enfermedad tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis, coronariopatías y encefalopatías, por ejemplo, infarto de miocardio, infarto de miocardio secundario, isquemia miocárdica, angina de pecho, cardiopatías congestivas, infarto cerebral, trombosis cerebral, isquemia cerebral y accidentes isquémicos transitorios.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar como tratamiento para episodios cardiovasculares agudos, así como para tratamiento crónico para la prevención o disminución del riesgo de aparición de episodios cardiovasculares.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a la disminución de la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas, la eliminación de síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente y a la mejora o el remedio de los daños. Así, por ejemplo, "tratar" a un paciente implica la prevención de un trastorno o efecto

secundario fisiológico en particular en un individuo propenso, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "ácido acetilsalicílico",
5 "aspirina" y "AAS" se usan indistintamente.

La presente invención emplea hipocolesterolemiantes eficaces que son inhibidores de la HMG CoA reductasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se pueden dividir en dos grupos: los que se administran como el profármaco, es decir, la forma de
10 lactona, y los que se administran en la forma activa, es decir, la forma ácida (p. ej., atorvastatina y rosuvastatina).

Se pueden identificar fácilmente compuestos que tienen actividad inhibidora frente a la HMG-CoA reductasa usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo,
15 véanse los ensayos descritos o citados en la patente de EE. UU. N. ° 4.231.938 en la col. 6, y en el documento WO 84/02131 en las págs. 30-33.

El inhibidor de la HMG-CoA reductasa para su uso en la formulación de la invención se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, en particular
20 sales de calcio y magnesio.

Se pretende que el término "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" incluya todas las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos con actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa de acuerdo con la invención y, por lo tanto, el uso
25 de estas sales o ésteres se incluye en el alcance de la presente invención.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables. Se pretende que la expresión "sales catiónicas farmacéuticamente
30 aceptables" defina, pero sin limitación, sales tales como las sales de metales alcalinos (p. ej., sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., calcio y magnesio), sales de aluminio, sales de amonio y sales con aminas orgánicas tales como benzatina (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina,
35 piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) y procaína. Se

pretende que la expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" defina, pero sin limitación, sales tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato). También
 5 se reconocerá que es posible administrar formas amorfas de las estatinas.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de la estatina que contienen ácidos carboxílicos libres se pueden preparar fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de la estatina con una base apropiada, habitualmente un equivalente, en
 10 un codisolvente. Son bases típicas hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benztatina, colina, dietanolamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla por concentración hasta sequedad o por adición de un no disolvente. En muchos casos, preferentemente, las sales se preparan mezclando una solución del ácido con una
 15 solución de una sal diferente del catión (etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), empleando un disolvente (p. ej., acetato de etilo) del que precipita la sal catiónica deseada, o se pueden aislar de otro modo, por concentración y/o adición de un no disolvente.

20 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de estatinas que contienen grupos amino libres se pueden preparar fácilmente haciendo reaccionar la forma básica de la estatina con el ácido apropiado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (p. ej., el clorhidrato, el bromhidrato, el p-toluenosulfonato, el acetato), la forma hidrogenada de un ácido dibásico (p. ej., el hidrogenosulfato, el succinato) o la
 25 forma dihidrogenada de un ácido tribásico (p. ej., el dihidrogenofosfato, el citrato), se emplea al menos un equivalente molar y, habitualmente, un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se desean sales tales como el sulfato, el hemisuccinato, el hidrogenofosfato o el fosfato, se usarán, en general, los equivalentes químicos de ácido apropiados y exactos. Habitualmente, se combinan la base libre y el ácido en un
 30 codisolvente del que precipita la sal deseada, o se puede aislar de otro modo, por concentración y/o adición de un no disolvente.

Existen varios mecanismos posibles responsables de la actividad protectora cardiovascular del ácido acetilsalicílico, pero es probable que sus actividades
 35 antitrombótica y anti-agregación plaquetaria sean altamente significativas a este

respecto. El ácido acetilsalicílico acetila de forma irreversible la enzima ciclooxigenasa, haciéndola no funcional. La ciclooxigenasa es esencial para la síntesis de (entre otros compuestos) prostaglandinas, muchas de las cuales son proinflamatorias; tromboxano A₂, sintetizado por las plaquetas para promover la agregación plaquetaria y, en última instancia, la trombosis (coagulación sanguínea); y prostaciclina, que tienen propiedades anti-agregación plaquetaria. Las ciclooxigenasas se sintetizan en células endoteliales y no en las plaquetas. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico neutralizan la selectividad ciclooxigenasa de las plaquetas, al mismo tiempo que permiten la síntesis continuada de ciclooxigenasa y prostaciclina en las células endoteliales. El efecto neto es la reducción de la inflamación y la agregación plaquetaria, y por tanto la trombosis, en los vasos sanguíneos.

Como se menciona anteriormente, cuando la cantidad de recubrimiento de cada unidad de dosificación de ácido acetilsalicílico es superior a 5 mg/cm² y dicho recubrimiento comprende un polímero hidrosoluble, disminuye de forma asombrosa el deterioro de la estabilidad del inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en particular, atorvastatina y rosuvastatina. Tal como se usa en el presente documento, la cantidad de recubrimiento expresada en mg/cm² se refiere a la cantidad de recubrimiento por cm² de superficie de núcleo del ingrediente activo. En un modo de realización de la invención en particular, la cantidad de recubrimiento de las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida en el intervalo de 6 a 12 mg/cm², más en particular, la cantidad de recubrimiento de las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida en el intervalo de 7 a 11 mg/cm². En un modo de realización preferente, la cantidad de recubrimiento de las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida en el intervalo de 8 a 10 mg/cm².

Tal como se usa en el presente documento, el término “polímero hidrosoluble” se refiere a una amplia gama de familias muy variadas de productos de origen natural o sintético. Con frecuencia, estos polímeros se usan como espesantes, estabilizantes, formadores de película, modificadores reológicos, emulsionantes y adyuvantes de lubricación. Básicamente, los polímeros hidrosolubles son altamente hidrófilos como consecuencia de la presencia de átomos de oxígeno y nitrógeno: grupos hidroxilo, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, amino, imino, etc. Los ejemplos de polímeros hidrosolubles adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa hidrosolubles tales como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil

celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, carboximetilcelulosa de calcio o sodio, metilcelulosa o combinaciones de los mismos, glúcidos tales como glucosa, fructosa o povidona, polialcoholes tales como sorbitol, manitol, maltitol, xilitol e isomaltosa, maltodextrina, poli(óxido de etileno), povidona, copovidona, gelatina, poli(alcohol vinílico), poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado, poloxámero o combinaciones de los mismos. En una realización particular de la invención, el polímero hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en éter de celulosa hidrosoluble seleccionado de entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos; un derivado polivinílico hidrosoluble seleccionado de entre polivinil pirrolidona, poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado y mezclas de los mismos; y un polímero de óxido de alquileo seleccionado de entre polietilenglicol y polipropilenglicol o mezclas de los mismos.

En un modo de realización preferente, dicho polímero hidrosoluble está presente en una cantidad en peso superior al 40 % del peso total del recubrimiento. En otro modo de realización preferente, dicho polímero hidrosoluble se selecciona de entre hidroxipropil metilcelulosa, poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado o una mezcla de los mismos.

20

Como se sabe en la técnica, el ácido acetilsalicílico puede dar lugar a gastropatías por su uso prolongado. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, las unidades de ácido acetilsalicílico pueden comprender opcionalmente una capa de recubrimiento entérico. Preferentemente, dicha capa de recubrimiento estaría incluida entre el núcleo de ácido acetilsalicílico y el recubrimiento de polímero hidrosoluble. Se pretende que el recubrimiento entérico o gastrorresistente resista el jugo gástrico y libere el principio o principios activos al fluido intestinal.

Los materiales de recubrimiento que se pueden usar en el recubrimiento entérico de dichas formas farmacéuticas se pueden seleccionar de entre copolímeros metacrílicos, por ejemplo, ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de metilo/metacrilato de metilo, goma shellac, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, trimelitato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalatos de acetato de celulosa, ftalatos de poli(acetato de vinilo) o

combinaciones de los mismos. Se pueden usar plastificantes de uso común que pueden ser adecuados para polímeros entéricos particulares. Se apreciará que se puede usar cualquier polímero con plastificante adecuado en un sistema acuoso o no acuoso para formar un recubrimiento entérico sobre la unidad de dosificación de ácido acetilsalicílico. El recubrimiento puede contener, y habitualmente lo hace, un plastificante para evitar la formación de poros y grietas que permitirían la entrada de jugo gástrico.

Se pueden fabricar formas farmacéuticas con recubrimiento entérico usando procedimientos y equipos de recubrimiento entérico ordinarios. Por ejemplo, se puede aplicar un recubrimiento entérico usando una cuba de recubrimiento, una técnica de pulverización sin aire, un equipo de recubrimiento de lecho fluidizado, o similar.

Además del/de los agente(s) activo(s), las unidades de dosificación de la formulación de la invención preparadas para su administración oral contendrán, en general, otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizantes, tensioactivos, agentes colorantes y similares. Los terminos “excipientes farmacéuticamente aceptables”, “excipientes farmacéuticamente compatibles” y “excipientes” se emplean de forma intercambiable en el presente documento. Estos términos se refieren a sustancias no-API tales como aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizantes, tensioactivos, agentes colorantes y similares usados en la formulación de productos farmacéuticos. Estas sustancias son generalmente seguras para su administración a humanos de acuerdo con estándares gubernamentales establecidos.

Se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una forma farmacéutica. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón (incluidos almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, glúcidos (incluidos sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, p. ej., goma arábica, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluidos hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares) y arcilla natural de esmectita (Veegum®).

Típicamente, se usan diluyentes para aumentar el volumen, de forma que en último término se obtiene una unidad de dosificación de tamaño práctico, por ejemplo, un

comprimido. Los diluyentes adecuados incluyen carbonatos de metales alcalinos, derivados de celulosa (celulosa microcristalina, acetato de celulosa, etc.), fosfatos, maltodextrina, dextrina, fructosa, dextrosa, palmitoestearato de glicerilo, lactitol, lactosa, incluida lactosa de compresión directa, maltosa, manitol, sorbitol, almidón,
 5 talco, xilitol y/o hidratos de los mismos y/o derivados de los mismos.

Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearatos metálicos (tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio), ésteres de ácidos grasos (tales como estearil fumarato de sodio), ácidos grasos (tales
 10 como ácido esteárico), alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, vaselinas, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicoles (PEG), lauril sulfatos metálicos (tal como lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio), cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, talco, talco siliconado y/o hidratos de los mismos.

15 Los disgregantes usados en la presente invención permiten que la forma farmacéutica se disperse en agua fácil y rápidamente. Los disgregantes se pueden seleccionar de un grupo que comprende polímeros que tienen características de alta dispersión tales como hidroxipropil celulosa reticulada, polivinilpirrolidona, polímeros de alto peso molecular, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de
 20 sodio, crospovidona; los productos conocidos con las marcas registradas Kollidon(R) CL, Polyplasdone(R) o ácido algínico, alginato de sodio, almidón de maíz.

Los agentes básicos de la presente invención son hidrosolubles o no hidrosolubles y se seleccionan de un grupo que comprende meglumina, trometamol, bicarbonato de
 25 sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, gluconato de calcio, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, fosfato tripotásico, tartrato de sodio, acetato de sodio, glicerofosfato de calcio, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, dihidroxialuminio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio, dietanolamina, trietanolamina, N-metil-
 30 glucamina, glucosamina, etilendiamina, trietilenamina, isopropilamina, diisopropilamina o combinaciones de los mismos.

Se usan estabilizantes para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

35

Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos que se pueden usar opcionalmente en la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende lauril sulfato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo, gelatina, caseína, lecitina, dextrano, ésteres de sorbitano, éteres alquílicos de polioxietileno, polietilenglicoles, poli(estearatos de etileno), dióxido de silicio coloidal.

En la presente invención se pueden usar agentes antiadhesivos con el fin de evitar que la mezcla que comprende los agentes activos se adhiera sobre las superficies del dispositivo y la máquina y cree superficies rugosas. Las sustancias usadas para este fin pueden comprender uno o más componentes seleccionados de un grupo que comprende talco, dióxido de silicio coloidal (Aerosil, Syloid, Cab-OSil), estearato de magnesio y almidón de maíz.

Los polímeros determinantes de la velocidad de liberación que se pueden usar en las formulaciones de la presente invención pueden ser polímeros dependientes del pH, polímeros no dependientes del pH, polímeros hinchables, polímeros no hinchables, polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos y/o una o más sustancias hidrófobas; polímeros iónicos tales como alginato de sodio, carbómero, carboxi metil celulosa de calcio o carboxi metil celulosa; polímeros no iónicos tales como hidroxipropil metil celulosa; polisacáridos naturales o sintéticos tales como alquil celulosas, hidroxialquil celulosas, éteres de celulosa, nitrocelulosa, dextrina, agar, carragenina, pectina, almidón y derivados de almidón o mezclas de los mismos; polímeros celulósicos; polímeros de metacrilato, copolímeros de metacrilato, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo), etil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de alto, medio y bajo peso molecular), propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, triacetato de celulosa, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo) y mezclas de los mismos.

Los materiales de recubrimiento de película de la presente invención pueden contener los siguientes componentes y/o combinaciones de los mismos: lactosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, triacetina, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de acetato de hidroxipropil metil celulosa, poli(ftalato de acetato de vinilo), ftalato de dietilo, derivados de glúcidos, derivados polivinílicos, ceras, grasas y

gelatinas, citrato de trietilo, glicérido, óxido de titanio, talco, alginato de sodio, ácido esteárico, lecitina.

En un modo de realización de la invención en particular, el recubrimiento de la unidad
 5 de dosificación de ácido acetilsalicílico se encuentra sustancialmente libre un polímero
 no hidrosoluble o un polímero entérico. El término "sustancialmente libre" tal como
 aquí se emplea se refiere a la presencia de las sustancias a las que se refiere, es
 decir, en este caso un polímero no hidrosoluble o un polímero entérico, en cantidades
 que van desde 0 a 5% en peso, más preferiblemente en cantidades que van entre 0%
 10 y un 1% en peso de la composición de recubrimiento. En una realización preferida,
 dicho recubrimiento contiene no más de aproximadamente 0,1% en peso de un
 polímero no hidrosoluble o un polímero entérico de la composición de recubrimiento.

Los ejemplos de polímeros no hidrosolubles incluyen ceras tales como cera de
 15 carnauba, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y cera de abeja; y
 polímeros hidrófobos sintéticos o semisintéticos tales como etil celulosa, copolímero
 de metacrilato de aminoalquilo RS, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de
 metilo, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo) y acetato de celulosa.

20 Como se muestra en los ejemplos adjuntos a la presente invención, una formulación o
 forma de dosificación de acuerdo con la presente invención que comprende aspirina
 en forma de dos unidades de dosificación, en la que la cantidad de recubrimiento es
 superior a 5 mg/cm^2 , tiene el efecto de disminuir la cantidad de impurezas de
 atorvastatina producidas, además de mantener una curva de liberación no modificada
 25 para las unidades de dosificación de aspirina.

En consecuencia, en otro modo de realización de la invención, las unidades de
 dosificación de ácido acetilsalicílico tienen una curva de liberación no modificada o
 convencional. De acuerdo con otro modo de realización en particular, todas las
 30 unidades de dosificación de la forma de dosificación de la invención tienen una curva
 de liberación no modificada o convencional.

Tal como se usan en el presente documento, los términos curva de "liberación
 convencional" o "liberación no modificada" se usan indistintamente y se han de
 35 entender como relativos a una forma farmacéutica que presenta una liberación de la(s)

sustancia(s) activa(s) que no se ha modificado deliberadamente mediante un diseño de formulación y/o un procedimiento de fabricación especiales. En el caso de una forma farmacéutica sólida, la curva de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. También se entiende que la liberación

5 no modificada o convencional es, esencialmente, la liberación inmediata de los ingredientes activos. Se entiende además que es una curva de liberación tradicional o convencional cuando no se incorporan efectos de liberación lenta, retardada o prolongada. Preferentemente, significa que se disuelve un porcentaje de ingrediente activo igual a o mayor del 65 % en 60 minutos, preferentemente en 30 minutos y más

10 preferentemente en 15 minutos en un aparato tipo 1 de la Farmacopea de Estados Unidos en tampón acetato 0,05 M, a pH 4,5, a 100 rpm en un volumen de 900 ml. Más preferentemente, el porcentaje de ingrediente activo disuelto es mayor del 75 %, más preferentemente, mayor del 80 %.

15 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "cantidad terapéuticamente eficaz" signifique la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico. La pauta posológica que usa un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con ácido

20 acetilsalicílico se seleccionará de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto o la sal o éster del mismo empleado en particular. Dado que se usan dos o más agentes activos diferentes juntos en un

25 tratamiento combinado, también se deben tener en cuenta la potencia de cada uno de los agentes y los efectos potenciados que se logran combinándolos juntos. La consideración de estos factores se encuentra dentro de la competencia del clínico experto en la técnica con el propósito de determinar las cantidades terapéuticamente eficaces de la combinación de fármacos necesarias para prevenir, contrarrestar o

30 detener el avance de la afección.

En un modo de realización de la invención en particular, la cantidad de ácido acetilsalicílico de la formulación está en el intervalo de 10 - 400 mg por unidad de dosificación. Más preferentemente, la cantidad de ácido acetilsalicílico está en el

35 intervalo de 30 - 100 mg por unidad de dosificación. En un modo de realización más

preferente, la cantidad de ácido acetilsalicílico por unidad de dosificación está en el intervalo de 40 - 85, más preferentemente de 40 - 60 mg por unidad de dosificación, aún más preferentemente de 50 mg.

- 5 La composición farmacéutica de la invención contendrá un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en particular una estatina seleccionada de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas en una cantidad empleada normalmente para dicha estatina. Así, dependiendo de la estatina en particular, se puede emplear en cantidades dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg hasta 2000 mg al
10 día en dosis individuales o divididas y, preferentemente, de desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 200 mg al día. El intervalo clínico de dosificación para la atorvastatina es de 10 - 80 mg al día. Por lo tanto, en un modo de realización de la invención en particular, la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la formulación de la invención puede estar en el intervalo de 1 - 40 mg por unidad de
15 dosificación, más preferentemente, desde 5 - 40, aún más preferentemente desde 5 - 20 mg por unidad de dosificación. En un modo de realización de la invención preferente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está en forma de dos o más unidades de dosificación en la formulación de la invención.
- 20 En un modo de realización de la invención en particular, la forma de dosificación de la invención comprende además una o más unidades de dosificación de un inhibidor del sistema renina-angiotensina como tercer agente activo.

El sistema renina-aldosterona-angiotensina (RAAS) desempeña un papel importante
25 en la regulación de la tensión arterial y la homeostasis del volumen, y papeles esenciales en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares, nefropatías y enfermedades metabólicas. El riñón segrega renina en respuesta a una disminución del volumen circulante y la tensión arterial y escinde el sustrato angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I). La Ang I se convierte en el
30 octapéptido activo angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). La Ang II interacciona con receptores celulares, en particular receptores ATI, induciendo la vasoconstricción y la liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas presinápticas. También promueve la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Además, la Ang II inhibe la
35 liberación de renina, proporcionando así una retroalimentación negativa al sistema. En

consecuencia, la Ang II actúa en diversos niveles (p. ej. vasculatura, sistema nervioso simpático, corteza y médula de la glándula suprarrenal) para aumentar la resistencia vascular y la tensión arterial.

- 5 El RAAS se puede bloquear en diversos niveles. Los inhibidores de renina, los inhibidores de ACE (ACEi) y los bloqueantes del receptor de angiotensina (ARB) representan las principales clases de fármacos que bloquean el RAAS. Cada clase de fármacos individual tiene un modo de acción diferente y, por tanto, bloquea el RAAS en un nivel diferente. Los inhibidores de renina bloquean la primera etapa, limitante de la velocidad, de la cascada del RAAS mediante la inhibición competitiva de la enzima renina, evitando de este modo la formación de Ang I a partir del angiotensinógeno. Los ACEi bloquean la segunda etapa de la cascada del RAAS mediante la inhibición competitiva de la enzima ACE, evitando de este modo la formación de Ang II. Finalmente, los ARB bloquean la tercera y última etapa de la cascada del RAAS uniéndose a y ocupando los receptores ATI sin activarlos. De este modo, los ARB evitan la unión y activación de dichos receptores ATI por la Ang II. Se ha divulgado que determinados polimorfismos de genes que se reflejan en el aparato cardiovascular son útiles como biomarcadores para predecir la propensión a enfermedades o a su avance, o como guía para el tratamiento individualizado, incluido el tratamiento farmacológico.

- Los inhibidores de renina a los que se refiere la presente invención son cualquiera de los que tienen actividad inhibidora de renina *in vivo*. Los inhibidores de renina para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los divulgados en los documentos EP 678.503, WO 00/64887, WO 00/064873, WO 2005/051895, WO 2006/095020, US 2009/0076062, WO 2011/056126, Yokokawa et al. (Expert Opin. Ther. Patents 18(6):581-602, 2008) y Maibaum et al. (Expert Opin. Ther. Patents 13(5):589-603, 2003). Además, los inhibidores de renina adecuados incluyen compuestos que tienen diferentes características estructurales. En un modo de realización, preferentemente, el inhibidor de renina se selecciona de entre aliskiren, ditekiren, terlakiren, zankiren, RO 66-1132, RO 66-1168, VTP27999, ACT-280778 y TAK-272, y sales, profármacos, derivados e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un ARB de acuerdo con la invención es cualquier molécula que pueda antagonizar o bloquear específicamente la acción de los receptores de angiotensina II tipo 1 (receptores ATI). Los ARB adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177 y ZD-8731, y sales, profármacos, derivados e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un modo de realización preferente, el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). Un ACEi de acuerdo con la invención es cualquier molécula que pueda inhibir específicamente la actividad enzimática de la enzima convertidora de la angiotensina. Los ACEi adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, benazepril, benazeprilat, captopril, zofenopril, enalapril, enaprilat, fosinopril, ceronapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril,trandolapril, alacepril, cilazapril, delapril, imidapril, rentiapril, espirapril, temocapril y moveltipril, y sales, profármacos, derivados e isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un modo de realización, el ACEi preferente es ramipril y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El ramipril es un profármaco, que se hidroliza rápidamente al metabolito activo ramiprilat después de su absorción. El ramipril y el ramiprilat inhiben la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). La ACE es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ACE tiene como consecuencia la disminución de la angiotensina II plasmática, lo que da lugar a la disminución de la actividad vasopresora y a la disminución de la secreción de aldosterona. Esta última disminución puede dar lugar a un pequeño aumento de potasio sérico. El efecto del ramipril sobre la hipertensión parece ser consecuencia, al menos en parte, de la inhibición de la actividad de la ACE tanto tisular como circulante, reduciendo de este modo la formación de angiotensina II en los tejidos y el plasma. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión de leve a moderada resulta en la disminución de la tensión arterial tanto en posición supina como en posición erecta aproximadamente en la misma medida sin taquicardia compensatoria. La hipotensión postural sintomática es infrecuente, aunque puede aparecer en pacientes con disminución de sales y/o

volumen. El ramipril puede reducir significativamente la incidencia de IM, apoplejía o muerte por enfermedades cardiovasculares en pacientes de ≥ 55 años de edad que presentan un riesgo aumentado de desarrollar episodios cardiovasculares isquémicos.

5

En un modo de realización de la invención el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la ACE seleccionado del grupo que consiste en ramipril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fentiapril, fosinopril, indolapril, lisinopril, perindopril, pivopril, quinapril, espirapril, trandolapril y zofenopril y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un bloqueante del receptor de angiotensina seleccionado del grupo que consiste en losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177 y ZD-8731, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

En un modo de realización de la invención en particular, las unidades de dosificación de inhibidor de la ACE tienen una curva de liberación no modificada. En otro modo de realización en particular, dicho inhibidor de la ACE está en forma de una o más unidades de dosificación separadas seleccionadas del grupo que consiste en un comprimido, partícula, gránulo, píldora o cápsula. En una realización preferida, dichas unidades de dosificación son unidades de dosificación recubiertas.

20

Como término medio, la dosis diaria de ramipril en un paciente que pesa aproximadamente 75 kg es de al menos 0,001 mg/kg, preferentemente de 0,01 mg/kg, a aproximadamente 20 mg/kg, preferentemente de 1 mg/kg, de peso corporal. En un modo de realización de la invención en particular, la cantidad de ramipril de dicha formulación está en el intervalo de 1-100 mg por unidad de dosificación, más preferentemente en el intervalo de 2-50 mg por unidad de dosificación.

25

Los ejemplos siguientes se proponen con el fin de proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y una descripción completas de cómo fabricar y usar la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de la invención o representar que los experimentos que figuran a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con

30

respecto a los números usados (p. ej., cantidades, temperatura y similares), pero puede haber algunos errores experimentales y desviaciones presentes.

EJEMPLOS

5

Se fabricaron y encapsularon comprimidos que comprendían ácido acetilsalicílico (AAS), atorvastatina y ramipril recubiertos con película (cápsulas de AAR).

10

Tal como se ha mencionado anteriormente, las unidades de dosificación pueden comprender diferentes polímeros de recubrimiento. Tal como se emplea en la presente invención, el término "PVA" se refiere a poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado.

Fabricación de comprimidos de atorvastatina recubiertos

15

Se fabricaron comprimidos de atorvastatina por granulación húmeda usando una mezcladora de alta cizalladura y un secador de lecho fluidizado. Se preparó la solución de granulación dispersando polisorbato 80 e hidroxipropil celulosa en agua purificada. Se incorporaron los componentes intragranulares (véase la tabla 2) en la mezcla para granular. Finalmente, se añadieron los componentes extragranulares (véase la tabla 2) y se mezclaron con los gránulos obtenidos. Se comprimió cada mezcla en una máquina de prensa rotatoria. Después de la formación de los comprimidos, se recubrieron con película los núcleos.

20

Fabricación de comprimidos de AAS recubiertos

25

Se tamizaron ácido acetilsalicílico, glicolato sódico de almidón y celulosa microcristalina en las proporciones apropiadas (véase la tabla 5) y se mezclaron. Se tamizó el talco (lubricante) y se mezcló con la mezcla obtenida anteriormente y se comprimió la mezcla final. Se recubrió el núcleo resultante con la solución acuosa formadora de película.

30

Se fabricaron comprimidos de atorvastatina (10 mg o 20 mg) y AAS (40,5; 50 mg o 100 mg) recubiertos con película como se describe anteriormente y se encapsularon junto con comprimidos de ramipril (2,5, 5 o 10 mg) recubiertos con película.

La composición de las cápsulas fabricadas era la siguiente:

Tabla 1: Composición de las cápsulas de AAR

Componente	Ejemplo 1 Cápsulas de AAR (comprimido/cápsula)	Ejemplo 2 Cápsulas de AAR (comprimido/cápsula)
comprimidos de AAS de 100 mg recubiertos con película	1	
comprimidos de AAS de 50 mg recubiertos con película	-	2
comprimidos de atorvastatina de 20 mg recubiertos con película	2	2
comprimidos de ramipril de 10 mg recubiertos con película	1	1

Tabla 2: composición de los comprimidos de atorvastatina de 10 mg recubiertos con película

Componente	(mg/comprimido)
Intragranular	
atorvastatina cálcica trihidrato ⁽¹⁾	10,845
lactosa monohidrato	36,805
almidón pregelatinizado	21,000
carbonato de calcio	29,600
hidroxipropilcelulosa	3,000
Polisorbato 80	1,000
agua purificada ⁽²⁾	22,000
total (mg)	102,25
Extragranular	
crospovidona	6,000
sílice coloidal anhidra	1,000
estearato de magnesio	0,750
total (mg)	110,000
Recubrimiento pelicular	
Recubrimiento de hidroxipropilmetil celulosa	3,300
agua purificada ⁽²⁾	22,000
Total (mg)	113,300

5 (1) Equivalente a 10 mg de atorvastatina. La pureza de la atorvastatina cálcica trihidrato se corrige con lactosa monohidrato.

(2) Eliminada durante el procedimiento de fabricación

Tabla 3: composición intragranular de los comprimidos de atorvastatina de 20 mg recubiertos con película

Componente	(mg/comprimido)
Intragranular	
atorvastatina cálcica trihidrato ⁽¹⁾	21,690
lactosa monohidrato	35,360
almidón pregelatinizado	21,000
carbonato de calcio	49,200
hidroxipropilcelulosa	3,000
Polisorbato 80	2,000
agua purificada ⁽²⁾	27,000
total (mg)	132,250
Extragranular	
Crospovidona	6,000
sílice coloidal anhidra	1,000
estearato de magnesio	0,750
total (mg)	140,000
Recubrimiento pelicular	
Recubrimiento de hidroxipropilmetil celulosa	4,200
agua purificada ⁽²⁾	28,000
Total (mg)	144,200

(1) Equivalente a 20 mg de atorvastatina. La pureza de la atorvastatina cálcica trihidrato se corrige con lactosa monohidrato.

5 (2) Eliminada durante el procedimiento de fabricación

Tabla 4: composición de los comprimidos de AAS de 100 mg, 50 mg y 40,5 mg recubiertos con película

COMPOSICIÓN	FUNCIÓN	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
ácido acetilsalicílico	ingrediente activo	100,0	50,0	40,50
glicolato sódico de almidón	disgregante	3,75	7,50	7,10
celulosa microcristalina	diluyente	20,00	41,50	51,00
talco	lubricante	1,25	1,00	1,00
TOTAL:		125,00	100,00	100,00

- 10 En el producto terminado se dispusieron comprimidos de atorvastatina recubiertos con película dentro de una cápsula junto con comprimidos de ramipril recubiertos con película y comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS) recubiertos con película. Con el fin de mejorar la estabilidad de la formulación, se usó un poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado como agente formador de película para los comprimidos de

ácido acetilsalicílico (AAS). Se probaron diferentes cantidades de recubrimiento de película para comprimidos de AAS: 2,17 mg/cm², 4,3 mg/cm² y 8,7 mg/cm².

Tabla 5: composición del recubrimiento de PVA

Componente	% p/p
poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado	45,50
dióxido de titanio	30,00
Talco	22,00
lecitina de soja	2,00
goma xantana	0,50
Total	100,00

5

Se evaluó la presencia de impurezas de atorvastatina en cápsulas que comprendían comprimidos de AAS (un comprimido de 100 mg de AAS o 2x50 mg) recubiertos con película en diferentes condiciones de tensión (40 °C, 30 °C y 25 °C).

- 10 Como se muestra en la tabla 6, en todos los casos (40 °C, 30 °C y 25 °C), los comprimidos de aspirina con un recubrimiento de 8,7 mg/cm², proporcionaron concentraciones más bajas de lactona H que los comprimidos con un recubrimiento de 4,3 mg/cm² (concentración ordinaria).

- 15 **Tabla 6: Impurezas de atorvastatina cuando se recubre el AAS con recubrimientos de PVA de espesores diferentes (4,3 mg/cm² y 8,7 mg/cm²):**

Ejemplo 1: Cápsulas de AAR

AAS 100 mg 4,3 mg/cm²		Inicial	40 °C 3 meses	30 °C 3 meses	25 °C 3 meses
Ensayo de AAS		100,2	100,6	98,6	100,1
Impurezas					
	Ácido salicílico	0,05	0,71	0,28	0,12
	Impurezas totales	0,05	0,76	0,35	0,19
Ensayo de ATV		98,7	100,5	99,9	101,9
Impurezas					
	Impureza D	0,10	0,09	0,09	0,09
	Impureza H	0,10	0,57	0,43	0,41
	Impurezas totales	0,20	0,79	0,55	0,53

Ejemplo 2: Cápsulas de AAR

AAS 50 mg x2 8,7 mg/cm²		Inicial	40°C 3 meses	30 °C 3 meses	25 °C 3 meses
Ensayo de AAS		97,6	101,3	97,7	98,7
Impurezas					
	Ácido salicílico	0,09	0,19	0,13	0,18

	Impurezas totales	0,19	0,32	0,18	0,33
Ensayo de ATV		99,5	97,4	96,8	98,3
Impurezas	Impureza D	0,05	0,06	0,05	0,06
	Impureza H	0,08	0,15	0,05	0,08
	Impurezas totales	0,22	0,58	0,30	0,47

Curva de disolución de los comprimidos de AAS

Se prepararon formulaciones de AAS de 50 mg o 40,5 mg de concentración (véase la tabla 4) con el fin de comprobar si se podía mejorar la velocidad de disolución reduciendo la concentración de las formulaciones.

Tabla 7: Velocidad de disolución comparativa de formulaciones de AAS de 100 mg y 50 mg de concentración

FORMULACIÓN	100 mg		50 mg (x2)	
PARÁMETRO	RESULTADOS		RESULTADOS	
	minutos	%	Minutos	%
Prueba de disolución (Tampón acetato 0,05 M a pH 4,5; 50 rpm; 500 ml)	5	Media = 38 % CV = 23,44 %	5	Media = 58 % CV = 8,52 %
	15	Media = 96 % CV = 5,32 %	15	Media = 103 % CV = 3,21 %
	30	Media = 99 % CV = 2,84 %	30	Media = 105 % CV = 3,09 %

La pruebas de disolución se realizaron en las condiciones siguientes: tampón acetato 0,05 M a pH 4,5; 50 rpm, aparato tipo 1 de la Farmacopea de Estados Unidos; 500 ml.

Los datos de disolución mostraron (véanse la figura 1 y la tabla 7) una mejora de la curva de disolución de los comprimidos de AAS cuando se reduce la concentración de la formulación. La velocidad de disolución de dos comprimidos de ácido acetilsalicílico de 50 mg es más rápida que la de uno de ácido acetilsalicílico de 100 mg.

La etapa siguiente fue probar si se obtienen resultados parecidos al usar comprimidos recubiertos con película. Se probó el efecto del recubrimiento de PVA en la curva de disolución de comprimidos de AAS de 50 mg recubiertos con película en comparación

con los comprimidos de AAS de 100. Se probaron diferentes cantidades de agente de recubrimiento de película: 2,17 mg/cm², 4,3 mg/cm² y 8,7 mg/cm².

Como se muestra en la tabla 8 y en la figura 2, aumentando la cantidad de recubrimiento a más de 4,3 mg/cm², se ve afectada la curva de disolución de los comprimidos de AAS de 100 mg. Los valores medios de % disuelto a los 15 minutos son superiores al 85 % en comprimidos de AAS que comprenden un recubrimiento de 2,17 mg/cm² y 4,3 mg/cm². Sin embargo, dicho valor es inferior al 75 % en comprimidos que comprenden un recubrimiento de 8,7 mg/cm².

Condiciones de la prueba de disolución:

Aparato: USP 1 (cesto)

Velocidad de agitación: 50 rpm

Volumen de disolución: 500 ml

Medio de disolución: tampón acetato a pH 4,5

Tabla 8: Resultados de disolución de los comprimidos de AAS de 100 mg recubiertos con película (recubrimiento de PVA)

Tiempo (min)	Comprimidos de AAS de 100 mg recubiertos con película de 2,17 mg/cm ²	Comprimidos de AAS de 100 mg recubiertos con película de 4,3 mg/cm ²	Comprimidos de AAS de 100 mg recubiertos con película de 8,7 mg/cm ²
0	0	0	0
5	22	33	13
15	88	87	72
30	105	97	101

No obstante, como se muestra en la tabla 9, los comprimidos de AAS de 50 mg que comprenden un recubrimiento de 8,7 mg/cm² no muestran ningún efecto negativo sobre la curva de disolución, dado que los valores medios de % disuelto a los 15 minutos son superiores al 85 %.

Tabla 9: Resultados de disolución de 2 comprimidos de AAS de 50 mg recubiertos con PVA

Tiempo (min)	Comprimidos de AAS de 50 mg recubiertos con película de 2,17 mg/cm ²	Comprimidos de AAS de 50 mg recubiertos con película de 4,3 mg/cm ²	Comprimidos de AAS de 50 mg recubiertos con película de 8,7 mg/cm ²
0	0	0	0
5	41	47	33
15	94	96	101
30	101	106	115

Los resultados de disolución (véanse la figura 3 y las tablas 11 y 12) muestran que la velocidad de disolución de 2 comprimidos de AAS de 50 mg es, en todos los casos (2,17 mg/cm², 4,3 mg/cm² y 8,7 mg/cm²), más rápida que la de un comprimido de AAS de 100 mg. Asimismo, comparando la curva de disolución de los comprimidos de 50 mg y los comprimidos de 100 mg con recubrimiento de 4,3 mg/cm² y 8,7 mg/cm², se observa que los comprimidos de 50 mg (2x) con un recubrimiento de 8,7 mg/cm² se disuelven más rápido que los comprimidos de 100 mg con un recubrimiento de 4,3 mg/cm².

También se realizaron curvas de disolución de cápsulas de AAR que contenían comprimidos de AAS de 50 mg x2 recubiertos con película de 8,7 mg/cm² en diferentes condiciones:

15

Condiciones de la prueba de disolución:

Aparato: USP 1 (cesto)

Velocidad de agitación: 100 rpm

Volumen de disolución: 900 ml

20

Medio de disolución: tampón acetato a pH 4,5

Los resultados (tabla 10 y figura 4) fueron los siguientes:

Tabla 10: resultados de disolución de % de AAS disuelto en cápsulas de AAR

Tiempo (min)	Cápsula de AAR % de AAS disuelto
0	0
15	81,3
20	90,7
30	94,4
45	95,5

Condiciones de la prueba de disolución:

Aparato: USP 1 (cesto)

Velocidad de agitación: 100 rpm

5 Volumen de disolución: 900 ml

Medio de disolución: tampón fosfato a pH 6,8

Los resultados (tabla 11 y figura 5) fueron los siguientes:

10 **Tabla 11: resultados de disolución de % de AAS disuelto en cápsulas de AAR**

Tiempo (min)	Cápsula de AAR % de AAS disuelto
0	0
15	73,1
20	86,2
30	95,3
45	97,3

Como se muestra en la tabla 10 y la tabla 11, la cápsula de AAR que contenía comprimidos de AAS de 50 mg x2 recubiertos con película, que comprendían un recubrimiento de comprimido de 8,7 mg/cm², muestra valores medios superiores al 80 % a los 15 minutos en el caso de pH 4,5 y próximos al 75 % a pH 6,8.

Una formulación que comprende comprimidos de AAS con un recubrimiento de 8,7 mg/cm² proporciona más protección y aislamiento al comprimido de ácido acetilsalicílico, haciendo más difícil que el ácido salicílico sublime y desencadene la degradación de los demás componentes, en particular, de la atorvastatina o la rosuvastatina, dentro de la cápsula final.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una forma de dosificación farmacéutica para administración por vía oral para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende:
 - (a) ácido acetilsalicílico como primer agente activo; y
 - (b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como segundo agente activo, en la que dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, donde
- (a) y (b) están presentes como unidades de dosificación recubiertas en forma de comprimidos, partículas, gránulos, píldoras o cápsulas; siendo la cantidad del recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico (a) superior a 5 mg/cm² y en la que dicho recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico comprende un polímero hidrosoluble.
2. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de recubrimiento de las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida en el intervalo de 6 a 12 mg/cm².
3. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad de recubrimiento de las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida en el intervalo de 7 a 11 mg/cm².
4. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la cantidad de recubrimiento de las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida en el intervalo de 8 a 10 mg/cm².
5. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido acetilsalicílico se proporciona en forma de dos o más unidades de dosificación.
6. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico (a) se proporcionan en forma de comprimidos recubiertos.

7. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha forma de dosificación farmacéutica está en forma de cápsula.
- 5 8. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en éter de celulosa hidrosoluble seleccionado de entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos; un derivado polivinílico hidrosoluble seleccionado de entre polivinil
10 pirrolidona, poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado y mezclas de los mismos; y un polímero de óxido de alquileo seleccionado de entre polietilenglicol y polipropilenglicol o mezclas de los mismos.
9. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de
15 las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero hidrosoluble está presente en una cantidad en peso superior al 40 % del peso total del recubrimiento.
10. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el recubrimiento de la unidad de
20 dosificación de ácido acetilsalicílico está sustancialmente libre de un polímero no hidrosoluble o un polímero entérico.
11. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las unidades de dosificación de ácido
25 acetilsalicílico (a) presentan una curva de liberación no modificada.
12. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico (a) presentan un porcentaje igual o mayor del 65 %, preferentemente mayor del 75 %, más preferentemente mayor del 80 % y aún más preferentemente mayor del 85 % de ácido acetilsalicílico disuelto en 60
30 minutos, preferentemente en 30 minutos y más preferentemente en 15 minutos en un aparato tipo 1 de la Farmacopea de Estados Unidos en tampón acetato 0,05 M, a pH 4,5, a 100 rpm en un volumen de 900 ml.

35

13. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico (a) comprenden una capa de recubrimiento entérico adicional entre el núcleo de ácido acetilsalicílico y el recubrimiento hidrosoluble.
- 5
14. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las unidades de dosificación (a) y (b) están en forma de comprimidos recubiertos.
- 10
15. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de ácido acetilsalicílico de dicha forma de dosificación está en el intervalo de 10 a 400 mg por unidad de dosificación.
- 15
16. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa de dicha forma de dosificación está en el intervalo de 5 a 40 mg por unidad de dosificación.
- 20
17. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está en forma de dos o más unidades de dosificación.
- 25
18. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una o más unidades de dosificación de un inhibidor del sistema renina-angiotensina como tercer agente activo.
- 30
19. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la ACE seleccionado del grupo que consiste en ramipril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fentiapril, fosinopril, indolapril, lisinopril, perindopril, pivopril, quinapril, espirapril, trandolapril y zofenopril y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un bloqueante del receptor de angiotensina
- 35
- seleccionado del grupo que consiste en losartán, valsartán, irbesartán,

candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177 y ZD-8731, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 20. Uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que dicho inhibidor de la ACE es ramipril y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

Figura 1

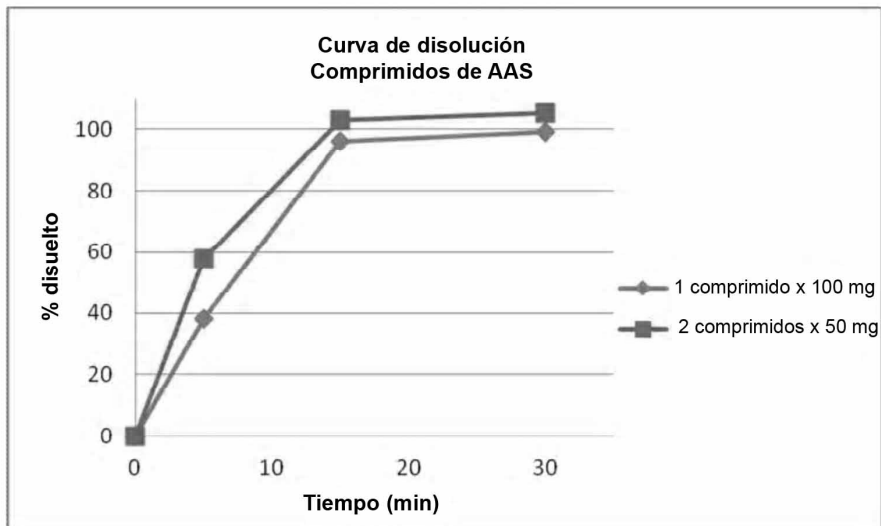


Figura 2

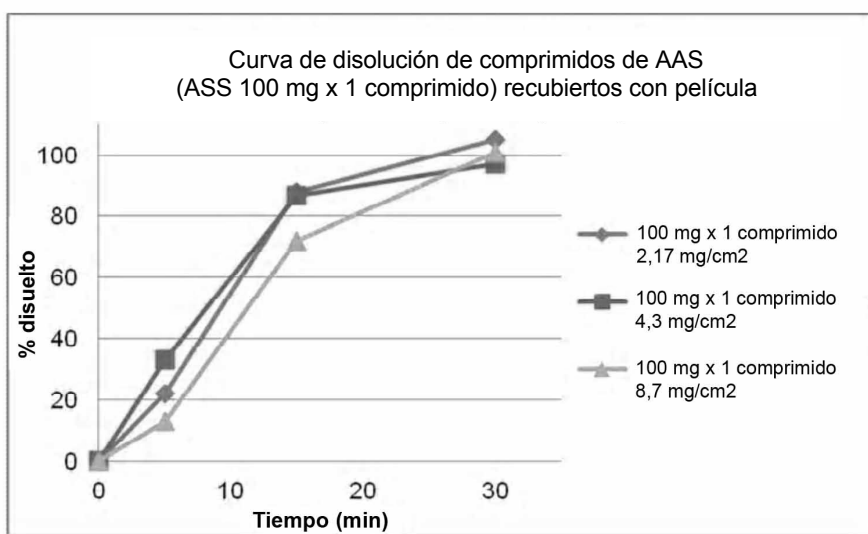


Figura 3

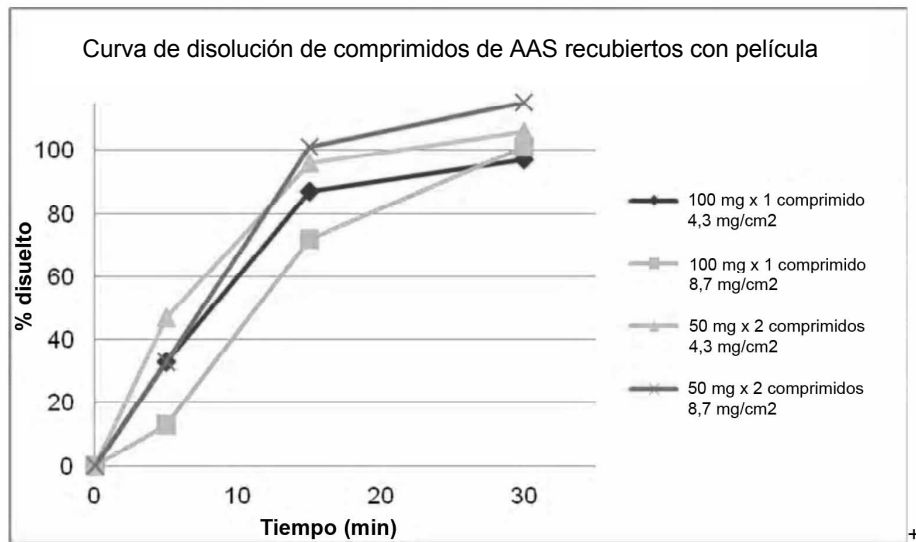


Figura 4

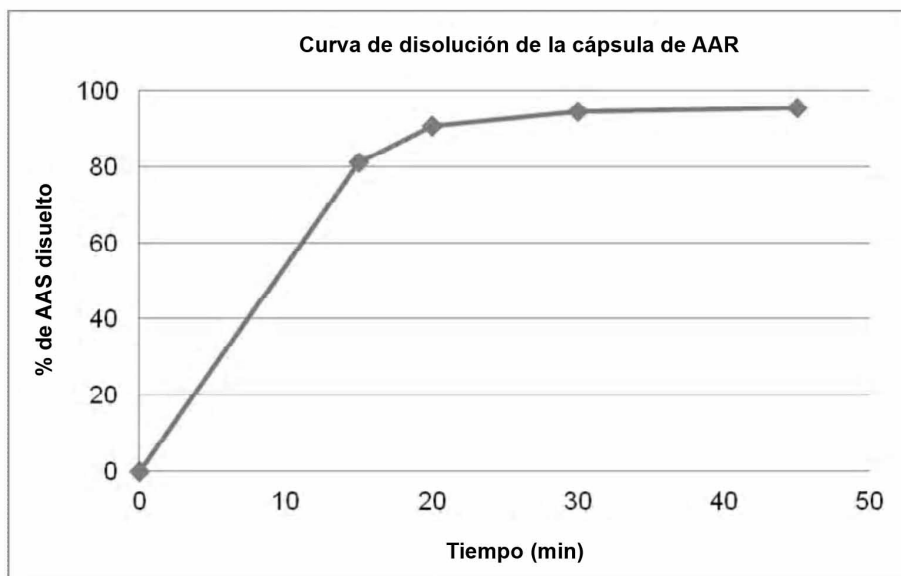
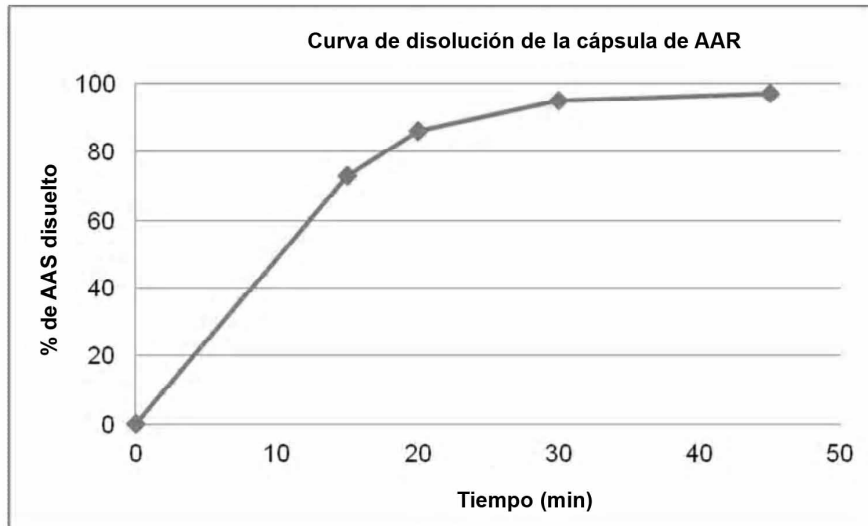


Figura 5





- ②① N.º solicitud: 201330841
②② Fecha de presentación de la solicitud: 06.06.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2012124973 A2 (BORYUNG PHARM et al.) 20.09.2012, párrafos [0030]-[0032],[0036]-[0080],[0177]; ejemplos A ,B (B1-B8),1,2,5,6.	1-20
A	WO 2012081905 A2 (HANMI HOLDINGS CO LTD et al.) 21.06.2012, página 4, líneas 6-27; página 9, líneas 13-23; ejemplos 1-3; Tabla 7; figura 2.	1-20
A	WO 2012002919 A1 (BILGIC MAHMUT) 05.01.2012, página 1, párrafos 1,2; páginas 4,5; página 9, párrafo 2 – página 10, párrafo 3; ejemplos.	1-20
A	ES 2307463 T1 (LONGWOOD PHARMACEUTICAL RES IN BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL et al.) 01.12.2008, página 3, línea 52 – página 4, línea 25; ejemplos.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
11.04.2014

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/60 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.04.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2012124973 A2 (BORYUNG PHARM et al.)	20.09.2012
D02	WO 2012081905 A2 (HANMI HOLDINGS CO LTD et al.)	21.06.2012

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere al uso de una forma de dosificación farmacéutica para administración por vía oral para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende: a) ácido acetilsalicílico y b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, seleccionado entre atorvastatina y rosuvastatina, donde a) y b) están presentes como unidades de dosificación recubiertas, siendo la cantidad del recubrimiento de las unidades de ácido acetilsalicílico superior a 5 mg/cm² y dicho recubrimiento comprende un polímero hidrosoluble.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica para administración oral en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que presenta estabilidad mejorada. La composición comprende: a) microcomprimidos de un agente reductor de los niveles de colesterol y b) microcomprimidos de un agente antitrombótico con recubrimiento entérico. Este recubrimiento entérico puede incluir polímeros como etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (párrafo [0070]). En los ejemplos A y B se preparan, respectivamente, microcomprimidos/minipellets de aspirina con recubrimiento entérico y microcomprimidos de rosuvastatina cálcica/atorvastatina cálcica, los cuales son mezclados posteriormente e introducidos en cápsulas.

El documento divulga una composición farmacéutica que comprende aspirina y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, para la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares. La composición comprende partículas de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa con un aditivo básico y partículas de aspirina con recubrimiento entérico. Los dos tipos de partículas presentan diferente tamaño, lo cual soluciona el problema de la interacción entre los dos principios activos. En los ejemplos se preparan: 1) gránulos de atorvastatina y 2) gránulos de aspirina a partir de núcleos inertes que se recubren con una solución que incluye aspirina, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y ácido cítrico. Sobre estos pellets de aspirina se aplica posteriormente un recubrimiento entérico.

En ninguno de los documentos citados en el presente informe se menciona la cantidad de recubrimiento fijada sobre la unidad que contiene la aspirina.

Según se desprende de los ejemplos de la presente solicitud, con esa cantidad de recubrimiento parece obtenerse un efecto sorprendente respecto a la mejora en la estabilidad de la atorvastatina y la rosuvastatina, cuando se encuentran en combinación con el ácido acetilsalicílico.

Por ello, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-20 de la solicitud cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva según los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.