

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 553**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/60** (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61K 31/405** (2006.01)  
**A61K 31/616** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09724677 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2273985**

54 Título: **Cápsula para la prevención de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**28.03.2008 EP 08153615**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.05.2016**

73 Titular/es:

**FERRER INTERNACIONAL, S.A. (50.0%)**  
**Gran Via Carlos III, 94**  
**08028 Barcelona, ES y**  
**CNIC FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE**  
**INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES**  
**CARLOS III (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GUERRERO, MARTA;**  
**ORRIOLS, ANNA;**  
**MARTÍN, PABLO y**  
**RAGA, MANUEL**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 569 553 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).

**DESCRIPCION**Cápsula para la prevención de enfermedades cardiovasculares**5 Campo de la técnica**

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Más específicamente, la invención se refiere a una cápsula que comprende una combinación de ácido acetilsalicílico, un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa seleccionado entre un compuesto de simvastatina y un compuesto de pravastatina, y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) seleccionado entre un compuesto de lisinopril, un compuesto de ramipril y un compuesto de perindopril.

**15 Estado de la técnica**

La enfermedad cardiovascular es la causa principal de mortalidad y morbilidad en el mundo desarrollado y se está convirtiendo en la causa principal de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Aunque son conocidos los factores de riesgo cardiovascular, el control de los mismos está por debajo de un nivel óptimo, incluso en la mayoría de países desarrollados. Los cambios en los hábitos alimentarios y estilo de vida reducen indudablemente el riesgo cardiovascular. No obstante, no se ha realizado suficiente esfuerzo para identificar el camino más eficiente y rentable de poner en práctica dichos cambios en el estilo de vida. Por otra parte, el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular es caro y su coste va en aumento.

Se sabe que el bajo cumplimiento de los tratamientos prescritos y autoadministrados es un gran problema al tratar las enfermedades crónicas, tal como es el caso de la enfermedad cardiovascular. Se estima en un 50% el cumplimiento de los tratamientos crónicos en los países desarrollados. Las implicaciones de un cumplimiento escaso de los tratamientos son importantes tanto para el individuo como para la sociedad. Para el paciente, los beneficios del tratamiento se reducen, produciendo un infratratamiento y dificultando al médico en evaluar su efectividad y determinar la mejor dosis para tales tratamientos. Para la sociedad, un escaso cumplimiento lleva a generar residuos químicos, un aumento en los costes de sanidad y automedicación.

La complejidad de la dosificación y los efectos adversos son los factores relacionados con el medicamento que afectan más el cumplimiento de la prescripción. Tanto la complejidad de la dosificación como los efectos adversos aumentan rápidamente con el empleo de múltiples terapias para la enfermedad que ha de ser tratada o con el tratamiento de más de una enfermedad en el mismo paciente, lo que ocasiona un menor cumplimiento de la medicación.

En este contexto, Wald y Law (Br. Med. J. 326, No. 7404, 1419-23, 2003) definieron el término "polipíldora", refiriéndose a la combinación de medicamentos tales como las estatinas, antihipertensivos, aspirina y vitaminas, tal como el ácido fólico, para su uso en una sola toma diaria. El término estatinas incluye los compuestos inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Y la aspirina tiene el nombre químico ácido acetilsalicílico. Estos autores recomiendan el empleo de la polipíldora como la manera de conseguir un efecto importante en la prevención de la enfermedad cardiovascular con unos mínimos efectos adversos en base a un meta-análisis llevado a cabo con estudios clínicos a corto plazo seleccionados al azar. La estrategia de la polipíldora que contenía varios componentes efectivos para disminuir los factores de riesgo cardiovascular evitaría de este modo una alta incidencia de los ataques cardíacos y apoplejías. Concluyeron que la estrategia de la polipíldora sería segura y que su empleo generalizado tendría un impacto mayor en la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los países occidentales que cualquier otra intervención y estimaron que la polipíldora podría reducir la incidencia de las enfermedades coronarias e ictus en hasta un 88 y 80%, respectivamente.

Los autores analizaron los pacientes más adecuados para la toma de la polipíldora. Los candidatos fueron pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo o un ataque isquémico cerebral, pacientes con angina crónica estable, episodios isquémicos transitorios y diabéticos. Entre la población sin enfermedad previa, el factor más determinante es la edad de tal forma que el 96% de las muertes por el síndrome coronario agudo o ictus ocurre en personas mayores de 55 años de edad, y el tratamiento preventivo para las personas mayores de 55 años de edad evitaría casi todas estas muertes. Es decir, la mejor estrategia sería tratar a todos los pacientes con enfermedad isquémica y todas las personas mayores de 55 años de edad.

Así, se han publicado varias patentes relativas a las polipíldoras para su uso cardiovascular.

5 La Solicitud de Patente US2004219208 trata de productos medicinales de liberación sostenida que comprenden un antagonista de angiotensina II combinado con uno o más medicamentos seleccionados entre los compuestos utilizados en hipertensión, hipoglucemiantes, agentes reductores de lípidos, antitrombóticos, productos para la menopausia y citostáticos.

10 La Patente US6576256 trata de la combinación de un agente hipocolesterolemizante tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor del sistema renina-angiotensina, tal como un inhibidor ECA, aspirina y al menos una vitamina seleccionada entre Vitamina B6, Vitamina B12 y ácido fólico.

15 La Solicitud de Patente WO03/020243 trata de la combinación de un agente reductor de lípidos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina y aspirina, y opcionalmente al menos una vitamina seleccionada entre Vitamina B6, Vitamina B12 y ácido fólico.

La Solicitud de Patente WO2004/080488 trata de combinaciones de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y sustancias antihipertensivas seleccionadas entre antagonistas de calcio, inhibidores ECA, antagonistas de la angiotensina II y diuréticos.

20 La Solicitud de Patente WO2005/011586 trata de la combinación de un antagonista de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o un diurético, o ambos, un hipocolesterolemizante tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor del sistema renina-angiotensina tal como un inhibidor ECA, y aspirina.

25 La Solicitud de Patente WO2005/025673 trata de la combinación de un agente hipoglucemizante de la familia de las biguanidas tal como metformina, un agente reductor de lípidos seleccionado entre los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestrantes de ácidos biliares, probucol y compuestos de ácido fibrótico, y un antihipertensivo seleccionado entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina, los cuales pueden ser seleccionados a su vez entre los inhibidores ECA, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la renina,  $\beta$ -bloqueantes, diuréticos y antagonistas de los canales de calcio. La invención también se refiere a la presencia de otros componentes opcionales tal como los agentes antiagregantes plaquetarios de la familia de los salicilatos, tal como ácido acetilsalicílico entre otros, y de diversos derivados de vitamina.

30

35 La Solicitud de Patente WO2006/020522 trata de diversas combinaciones para ser administradas al inicio de algunos síntomas de urgencia, incluyendo los síntomas cardiovasculares entre ellos. Entre estas combinaciones se encuentran las combinaciones de aspirina y una estatina, las cuales comprenden además, entre otros compuestos seleccionados, un inhibidor ECA.

40 La Solicitud de Patente WO2006/135415 cubre nanopartículas en microemulsiones, donde las sustancias que han de ser combinadas pueden ser aspirina, policosanol, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, diltiazem, nifedipina, verapamil, captopril, enalapril, lisinopril, losartán losartán en combinación con hidroclorotiazida, olmesartán, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, secuestrantes de ácidos biliares, colestiramina, colestipol, gemfibrozil, clofibrato, probucol, antiinflamatorios y antibióticos en general. Las composiciones también pueden incluir un suplemento nutricional seleccionado entre colina, ácido fólico, vitamina B6, vitamina B12, niacina, niacina combinada con cromo, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 y aceites  $\omega$ -3 o combinaciones de los mismos.

45

La Patente CN1785196 trata de una combinación de aspirina, ácido fólico, simvastatina y ramipril.

50 La Solicitud de Patente US2006177504 trata de combinaciones de uno o más agentes antiinflamatorios y uno o más productos medicinales para la profilaxis del ictus y trastornos cardiovasculares, tal como la aspirina, clopidogrel, ticlopidina, combinaciones de dipiridamol con aspirina, dipiridamol, cilostazol, pentoxifilina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina, bloqueantes de los canales de calcio, así como agentes vasodilatadores, antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales en general.

55 La Solicitud de Patente WO2006/105806 trata de composiciones que comprenden una estatina, un compuesto que suprime la producción o actividad de angiotensina, un antiinflamatorio y al menos un antioxidante. La estatina puede ser seleccionada entre lovastatina, simvastatina, pravastatina y fluvastatina, el compuesto que suprime la producción o actividad de angiotensina puede ser seleccionado entre los antagonistas de la angiotensina II e inhibidores ECA,

tal como valsartán, losartán, irbesartán, trandolapril, perindopril o ramipril, el antiinflamatorio es preferiblemente ácido acetilsalicílico y el antioxidante es una vitamina seleccionada entre vitamina A, vitamina C y vitamina E.

5 La Solicitud de Patente WO2007/011524 trata de presentaciones para la toma diaria de productos medicinales que comprenden un agente hipoglucemiante, el cual es un derivado de biguanida, preferiblemente metformina, un agente reductor de lípidos, preferiblemente simvastatina, un antihipertensivo, preferiblemente lisinopril, y aspirina, de tal forma que los principios activos se presentan separadamente en un mismo blister.

10 La Solicitud de Patente WO2007/027454, con relación a nuevas dihidropirimidinas, trata de sus combinaciones con agentes antiplaquetarios, inhibidores ECA y agentes reductores de lípidos, entre otras familias de sustancias farmacéuticas La aspirina se cita entre los agentes antiplaquetarios, ramipril y lisinopril entre los inhibidores ECA, y simvastatina y pravastatina entre los agentes reductores de lípidos.

15 La Solicitud de Patente US2007116756 trata de composiciones que comprenden cantidades terapéuticas de un agente hipocolesterolemiante, un inhibidor del sistema renina-angiotensina, un diurético, aspirina y opcionalmente al menos un  $\beta$ -bloqueante adrenérgico en una presentación monodosis, así como los procedimientos para su preparación, uso y el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares.

20 La Solicitud de Patente WO2007/092270 trata de combinaciones o terapia combinada de un agente antiplaquetario, un bloqueante de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, un inhibidor SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) y/o un agente modificador de colesterol, de modo que la aspirina se encuentra entre los posibles agentes antiplaquetarios y las estatinas entre los agentes modificadores de colesterol. El inhibidor SRAA es un compuesto que se selecciona entre los inhibidores ECA, antagonistas de la angiotensina II y/o bloqueantes de aldosterona (espironolactona, eplerenona o los derivados de los mismos). Se reivindica que tales combinaciones o terapias  
25 combinadas reducen la mortalidad o morbilidad causada por las enfermedades de las arterias coronarias

La Patente CN101024082 se refiere a diversas formulaciones, incluyendo hormonas sexuales, agentes reductores de lípidos, antihipertensivos, hipoglucemiantes y anticoagulantes, para ser utilizadas en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiocerebrales. Las estatinas se pueden encontrar entre los agentes reductores de lípidos, los inhibidores ECA entre los antihipertensivos y la aspirina entre los anticoagulantes.  
30

El documento US2003/0049314 se refiere a una presentación oral que contiene una combinación de una monodosis terapéuticamente efectiva de un agente reductor de colesterol, una monodosis terapéuticamente efectiva de un inhibidor del sistema renina-angiotensina, una monodosis terapéuticamente efectiva de aspirina y un excipiente farmacéuticamente aceptable.  
35

En la India, Torrent Pharma ha comercializado CVpill, la primera polipíldora cardiovascular. El producto CVpill se presenta en un solo kit conteniendo una cápsula y un comprimido. La cápsula contiene 10 mg de atorvastatina en polvo, 5 mg de ramipril en polvo y un comprimido de 75 mg de aspirina formulado con un recubrimiento entérico. El comprimido contiene 50 mg de metoprolol succinato formulado para liberación retardada. La cápsula y el comprimido se han de tomar simultáneamente una vez al día.  
40

El documento IN2003MU00153 se refiere a un envase combinado que puede comprender: a) una estatina y aspirina, b) una estatina, aspirina y un  $\beta$ -bloqueante, c) una estatina, aspirina, un  $\beta$ -bloqueante y un inhibidor ECA, y d) una estatina, aspirina, un  $\beta$ -bloqueante y un antagonista de la angiotensina II. En todos los casos cada uno de los componentes se envasa individualmente en el correspondiente blister.  
45

Actualmente, la comunidad médica plantea la necesidad de disponer de combinaciones de ácido acetilsalicílico, agentes hipocolesterolemiantes, preferiblemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y antihipertensivos, preferiblemente inhibidores ECA, que comprenden dosis óptimas de los tres principios activos en una presentación monodosis para la prevención de accidentes cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo (Schieffer B *et al.*, Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 19; 91(12A):12H-18H. Review; Takeda T *et al.*, Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels. *Atherosclerosis.* 2003 Jul; 169(1):155-8; Hippisley-Cox J *et al.*, Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ.* 2005 May 7; 330(7499): 1059-63; Kulkarni SP *et al.*, Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006 Jan; 151(1): 185-91; Gaziano TA *et al.*,  
50  
55

Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006 Aug 19; 368(9536):679-86. Review; and Choudhry NK *et al.*, Should patients receive secondary prevention medications for free after a myocardial infarction? An economic analysis. *Health Aff (Millwood)*. 2007 Jan-Feb; 26(1): 186-94). En particular, se entiende que las poblaciones de alto riesgo son personas de más de 55 años de edad, pacientes con antecedentes de angina de pecho, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia, nefropatía, paro cardíaco, o restenosis, fumadores, sujetos obesos y sujetos sedentarios.

A pesar de que todas las invenciones del estado de la técnica reivindican de alguna manera combinaciones de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores ECA, solamente la Solicitud de Patente WO2004/080488 describe un ejemplo específico de una combinación de los tres principios activos sin componentes adicionales. Así, el ejemplo 18 describe una combinación en forma de comprimidos que contienen 100 mg de aspirina, 10 mg de simvastatina y 20 mg de lisinopril, y asimismo, el ejemplo 19 describe otra composición también en forma de comprimidos que contienen 100 mg de aspirina, 40 mg de simvastatina y 8 mg de perindopril. Sin embargo, los ejemplos se describen muy brevemente y carecen de suficiente descripción para ser llevados a la práctica.

Por otra parte, dependiendo de los antecedentes de cada paciente puede ser necesario para la comunidad médica disponer de una amplia gama de posibles polipíldoras, de las cuales seleccionar en conformidad con cada paciente. Este es uno de los principales obstáculos que retrasa la puesta en marcha de dichas terapias ya que con frecuencia es difícil de encontrar una combinación que se adapte en su composición cuantitativa a las necesidades de un paciente en particular. Esta situación se hace más urgente cada día, dada la sensibilidad de la sociedad en general, lo cual exige cada vez con más frecuencia más terapias personalizadas.

Sin embargo, cualquier tecnología farmacéutica actual que intenta poner en práctica las mencionadas invenciones encuentra el obstáculo de que no es fácil efectuar variaciones en la dosificación de los componentes, lo cual ocasiona costes extras y retrasos cuando se introducen cambios cuantitativos en las fórmulas durante los procesos de fabricación.

Por lo tanto, por una parte es necesario abastecer a la sociedad y a la comunidad médica de combinaciones de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores ECA a dosis fijas, todo en una misma presentación, pero de tal forma que las dosis fijas puedan a su vez ser fácilmente personalizadas a las características individuales de cada paciente o subgrupo de población. Todo ello presenta problemas en el tamaño de la forma de presentación y en la compatibilidad entre los diferentes componentes que deben ser solucionados.

### Resumen de la invención

En este sentido la presente invención ofrece nuevas composiciones en forma de cápsulas que comprenden un número variable de comprimidos de ácido acetilsalicílico, un número variable de comprimidos de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un número variable de comprimidos de un inhibidor ECA, de tal forma que el número de comprimidos de cada principio activo se puede personalizar a las características individuales de cada paciente o subgrupo de población a los cuales están destinados.

Para la presente invención, simvastatina y pravastatina se han seleccionado entre los inhibidores de la HMG-CoA reductasa ya que figuran entre los productos más extensamente prescritos en la terapia de la hipercolesterolemia. Por su parte, la pravastatina utilizada en forma de sal sódica es extremadamente ventajosa a nivel de la formulación dada su solubilidad en agua. Asimismo, lisinopril, ramipril y perindopril figuran entre los inhibidores ECA más extensamente prescritos en la terapia de la hipertensión. Desde el punto de vista farmacotécnico el lisinopril posee la ventaja sobre otros compuestos de la misma familia de que se obtiene con menos impurezas, y que utilizado en forma de dihidrato resulta ser uno de los más solubles en agua. Asimismo, el perindopril utilizado en forma de sal de erbumina es también fácilmente soluble en agua, lo cual da como resultado una facilidad mayor de absorción.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una cápsula representando el objeto de la presente invención que comprende 1 comprimido recubierto de 100 mg de ácido acetilsalicílico (A), 2 comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina (S) y 1 comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril (R).

**Descripción detallada de la invención**

5 La presente invención se refiere a la fabricación de combinaciones terapéuticas para la prevención de enfermedades cardiovasculares que comprenden ácido acetilsalicílico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores ECA a dosis fijas que son adaptables a las dosis requeridas por pacientes de forma individual o determinados subgrupos de población.

10 Además, las composiciones de la presente invención tienen la ventaja de proteger los principios activos de la degradación por la luz, tal como lo hacen las cápsulas. Esta ventaja aumenta debido a que los principios activos a su vez están presentes en forma de comprimidos recubiertos, un hecho que previene la incompatibilidad entre los diferentes componentes. Basada en el peso total del comprimido, la proporción del recubrimiento es normalmente del orden del 1–12 % p/p, preferiblemente 2–6 % p/p. El recubrimiento comprende un agente formador de película, tal como un polímero formador de película, por ejemplo alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, hidroxipropilmetil-celulosa, o similares. El recubrimiento puede comprender además excipientes convencionales.

20 En el curso de la investigación, se ha descubierto que el ácido acetilsalicílico se degrada en ácido salicílico debido a la humedad. La sublimación posterior del ácido acetilsalicílico tiene lugar en la superficie de los comprimidos del inhibidor ECA induciendo así su degradación química. Se ha encontrado útil una película de recubrimiento de alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado (Opadry AMB™, Colorcon) para proteger tanto el ácido acetilsalicílico como los comprimidos del inhibidor ECA a causa de sus propiedades protectoras contra la humedad. Los comprimidos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa en la presente invención pueden ser recubiertos con una película de color, tal como una película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry Orange™, Colorcon) para ocultar el aspecto oscurecido. Los recubrimientos Opadry AMB también pueden comprender uno o más de un pigmento.

25 Por consiguiente, las composiciones de la presente invención son seguras, estables y efectivas, y tienen un tamaño pequeño lo cual permite que sean tragadas fácilmente. De acuerdo con una realización, liberan las dosis orales en un formato de liberación esencialmente inmediata.

30 Finalmente, la evidencia de seguridad toxicológica junto con la ausencia de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas, los beneficios de la terapia combinada del ácido acetilsalicílico con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tal como simvastatina y pravastatina, y con los inhibidores ECA tal como lisinopril, perindopril y ramipril, y el hecho de que los posibles efectos secundarios son previsibles y no graves y se pueden controlar clínicamente sin gran riesgo para los pacientes, permite la conclusión de que las combinaciones de la presente invención presentan tratamientos innovativos, seguros y efectivos.

40 La simvastatina corresponde químicamente al 8-éster de (4R,6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-8-hidroxi-2,6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahydro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona con el ácido 2,2-dimetilbutírico (OMS). La pravastatina corresponde químicamente al ácido (3R,5R)-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-6-hidroxi-2-metil-8-[(S)-2-methylbutiriloxi]-1-naftil]-3,5-dihidroxi heptanoico (OMS). El lisinopril corresponde químicamente a 1-[N<sup>2</sup>-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil]-L-prolina (OMS). El ramipril corresponde químicamente al éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil] octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (OMS). El perindopril corresponde químicamente al éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxibutil]alanil]hexahidro-2-indolincarboxílico (OMS).

La presente invención se refiere a una cápsula personalizada a las características individuales de cada paciente o subgrupo de población para la prevención de las enfermedades cardiovasculares caracterizada en que comprende:

- 50 (i) a) w comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40,5 mg de ácido acetilsalicílico y x comprimido(s) recubierto(s) que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, donde w es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y x es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ácido acetilsalicílico es de 40,5 a 162 mg y w+x es 1 o 2; o
- 55 b) y comprimido(s) recubierto(s) que comprende 50 mg de ácido acetilsalicílico y z comprimido(s) recubierto(s) que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, donde y es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ácido acetilsalicílico es de 50 a 200 mg e y+z es 1 o 2;
- (ii) a) s comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de simvastatina y t comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40 mg de simvastatina, donde s es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, y t es un número

entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de simvastatina es de 20 a 80 mg y  $s+t$  es 1 o 2; o

b) u comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y v comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde u es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, y v es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 20 a 80 mg y  $u+v$  es 1 o 2; y

(iii) a) p comprimido(s) recubierto(s) que comprende 5 mg de lisinopril o una forma hidratada, q comprimido(s) recubierto(s) que comprende 10 mg de lisinopril o una forma hidratada y r comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de lisinopril o una forma hidratada, donde p es un número entero seleccionado entre 0 y 1, q es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y r es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de lisinopril o la forma hidratada es de 5 a 40 mg y  $p+q+r$  es 1, 2 o 3; o

b) k comprimido(s) recubierto(s) que comprende 2,5 mg de ramipril, m comprimido(s) recubierto(s) que comprende 5 mg de ramipril y n comprimido(s) recubierto(s) que comprende 10 mg de ramipril, donde k es un número entero seleccionado entre 0 y 1, m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ramipril es de 2,5 a 20 mg y  $k+m+n$  es 1, 2 o 3; o

c) h comprimido(s) recubierto(s) que comprende 2 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, i comprimido(s) recubierto(s) que comprende 4 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y j comprimido(s) recubierto(s) que comprende 8 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde h es un número entero seleccionado entre 0 y 1, i es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y j es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 2 a 16 mg y  $h+i+j$  es 1, 2 o 3;

donde:

los comprimidos de ácido acetilsalicílico están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado;

los comprimidos de simvastatina están recubiertos con una película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

los comprimidos de pravastatina o la sal farmacéuticamente aceptable están recubiertos con una película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa;

los comprimidos de lisinopril o forma hidratada están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado;

los comprimidos de ramipril están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado; y

los comprimidos de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado.

Las preferidas entre las sales farmacéuticamente aceptables de la pravastatina son las de metales alcalinos o alcalinotérreos. La sal más preferida es la sal sódica. El lisinopril normalmente se encuentra en forma de dihidrato, siendo por lo tanto la forma preferida utilizada en la presente invención. Entre las sales farmacéuticamente aceptables del perindopril están las sales alcalinas y con alquilaminas, siendo la sal más preferida la sal con *t*-butilamina, también llamada sal erbumina.

De acuerdo con una realización particular, todos los comprimidos tienen un formato de liberación no modificada. Tal como aquí se emplea, se entiende que el término formato de "liberación no modificada" se define como perteneciente al perfil de disolución y biodisponibilidad de un principio activo donde no se han efectuado modificaciones adicionales, ya sean químicas o físicas, al principio activo con el propósito específico de alterar el perfil de disolución o biodisponibilidad de dicho principio activo en una forma normal. También se entiende que la liberación no modificada es, esencialmente, una liberación inmediata de los principios activos. Se entiende además que es un formato de liberación tradicional o convencional donde no se incorpora ningún efecto de liberación lenta, retardada o prolongada. La liberación inmediata significa que los comprimidos se disuelven rápidamente *in vitro* y en el estómago o tracto gastrointestinal superior. Preferiblemente, la liberación inmediata significa que al menos un 80% del principio activo se libera en el espacio de 60 minutos, preferiblemente en el espacio de 30 minutos de la administración. El método de ensayo es una prueba de disolución presentada en el ejemplo 6 que se utiliza para simvastatina o pravastatina y en el ejemplo 7 que se utiliza para el inhibidor ECA.

En una realización preferida de la presente invención, las cápsulas se caracterizan en que comprenden:

(i) a) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico; o

- b) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico;
- (ii) a) dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina; o  
b) dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatin sal sódica; y
- (iii) a) un comprimido recubierto que comprende 5, 10 o 20 mg de lisinopril dihidrato; o  
5 b) un comprimido recubierto que comprende 2,5, 5 o 10 mg de ramipril; o  
c) un comprimido recubierto que comprende 2, 4 o 8 mg de perindopril sal erbumina.

En una realización preferida de la presente invención, las cápsulas se caracterizan en que comprenden:

- 10 (1) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- (2) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 15 (3) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (4) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- 20 (5) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (6) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- (7) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 25 (8) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- (9) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 30 (10) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- (11) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 35 (12) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (13) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- 40 (14) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (15) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 45 (16) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- (17) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 50 (18) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 55



- (19) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 5 (20) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- (21) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- 10 (22) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- (23) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (24) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 15 (25) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- (26) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 20 (27) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- (28) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 25 (29) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 30 (30) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (31) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2.5 mg de ramipril;
- 35 (32) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (33) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 40 (34) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- (35) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina; y
- 45 (36) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina.
- 50 En las realizaciones preferidas posteriores de la presente invención, las cápsulas se caracterizan en que están hechas de gelatina dura.
- 55 En otras realizaciones preferidas posteriores de la presente invención, las cápsulas se caracterizan en que están hechas de celulosa.
- De acuerdo con una realización preferida, las cápsulas o comprimidos no contienen un compuesto activo adicional, es decir, las cápsulas contienen los componentes i), ii) e iii).

En una realización preferida de la presente invención, las cápsulas se utilizan para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo, preferiblemente en humanos de más de 55 años de edad, en pacientes con antecedentes de angina de pecho, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, nefropatía, paro cardíaco o restenosis, fumadores, sujetos obesos y sujetos sedentarios.

Las cápsulas de la presente invención facilitan el escalado de dosis por progresión aritmética a discreción del médico mediante el mínimo número de comprimidos por cápsula y en base a las características de cada paciente o subgrupo de población que han de ser tratados. La determinación de las dosis del ácido acetilsalicílico se ha basado en el estándar de EE.UU. de 81 mg (St. Joseph 81 mg Aspirin®) y en el estándar internacional de 100 mg. El escalado de posibles dosis se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Escalado de dosis

Acido acetilsalicilico (escalado 40,5-162 mg, 50-200 mg; 40,5, 50 mg)				
w, 40,5 mg	1	0	1	0
x, 81 mg	0	1	1	2
<i>Total</i>	<i>40,5 mg</i>	<i>81 mg</i>	<i>121.5 mg</i>	<i>162 mg</i>
y, 50 mg	1	0	1	0
z, 100 mg	0	1	1	2
<i>Total</i>	<i>50 mg</i>	<i>100 mg</i>	<i>150 mg</i>	<i>200 mg</i>

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (escalado 20-80 mg, 20 mg)				
Simvastatina				
s, 20 mg	1	0	1	0
t, 40 mg	0	1	1	2
<i>Total</i>	<i>20 mg</i>	<i>40 mg</i>	<i>60 mg</i>	<i>80 mg</i>
Pravastatina sal sódica				
u, 20 mg	1	0	1	0
v, 40 mg	0	1	1	2
<i>Total</i>	<i>20 mg</i>	<i>40 mg</i>	<i>60 mg</i>	<i>80 mg</i>

Inhibidores ECA								
Lisinopril dihidrato (escalado 5-40 mg, 5 mg)								
p, 5 mg	1	0	1	0	1	0	1	0
q, 10 mg	0	1	1	0	0	1	1	0
r, 20 mg	0	0	0	1	1	1	1	2
<i>Total</i>	<i>5 mg</i>	<i>10 mg</i>	<i>15 mg</i>	<i>20 mg</i>	<i>25 mg</i>	<i>30 mg</i>	<i>35 mg</i>	<i>40 mg</i>

Ramipril (escalado 2,5-20 mg, 2,5 mg)								
k, 2,5 mg	1	0	1	0	1	0	1	0
m, 5 mg	0	1	1	0	0	1	1	0
n, 10 mg	0	0	0	1	1	1	1	2

Total	2,5 mg	5 mg	7,5 mg	10 mg	12,5 mg	15 mg	17,5 mg	20 mg
Perindopril sal erbumina (escalado 2-16 mg, 2 mg)								
h, 2 mg	1	0	1	0	1	0	1	0
i, 4 mg	0	1	1	0	0	1	1	0
j, 8 mg	0	0	0	1	1	1	1	2
Total	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg	14 mg	16 mg

Las cápsulas de la presente invención pueden ser de diversos materiales, siendo las más comunes las cápsulas clásicas de gelatina dura y las cápsulas de celulosa. Entre las cápsulas de celulosa incluimos, sin que ello implique limitación, las formadas por diversas alquilcelulosas, tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y la preferida hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

De este modo, en una realización práctica, la presente invención se refiere tanto a las cápsulas de gelatina dura (0,12–1,66% de óxidos de hierro, expresados como óxido de hierro negro u óxido de hierro rojo, o mezclas de los mismos; 0,37–2,33% de dióxido de titanio; y 100% de gelatina c.s.) como a las cápsulas de celulosa (99% de HPMC; 0,2% de carragenina; 0,15% de cloruro potásico; y 0,65% de pigmentos). No se pretende que las composiciones de tanto las cápsulas de gelatina dura como las cápsulas de celulosa impliquen limitaciones al alcance de la invención.

Los comprimidos normalmente comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables tal como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, antioxidantes, reguladores de pH y polímeros formadores de película y similares.

Entre los diluyentes podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, fosfato cálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, caolín, bentonita, almidón, carbonato magnésico, varios sacáridos tales como manitol, lactosa, tanto anhidra como secada por pulverización o vía húmeda, sorbitol, sacarosa, inositol, azúcar compresible, trehalosa, xilitol, y similares, y mezclas de los mismos.

Entre los aglutinantes, podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, acacia, celulosa microcristalina, soluciones celulósicas tal como HPMC, soluciones de gelatina 10-20%, soluciones de glucosa 20-50%, polivinilpirrolidona, pasta de almidón 10-20%, sorbitol, tragacanto, polietilenglicol, maltodextrina, polimetacrilatos y similares, y mezclas de los mismos.

Entre los desintegrantes podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, almidón de maíz y de patata, metilcelulosa, celulosa en general, carboximetilcelulosa de calcio, polvo de arcilla mineral tal como bentonita/veegum, agentes humectantes tal como lauril sulfato de sodio, superdesintegrantes, llamados así debido a la baja concentración en que se utilizan (normalmente 2-4%), tal como croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato de sodio y similares, y mezclas de los mismos.

Entre los lubricantes podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, polietilenglicol, poloxamer, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, talco, gliceril behenato y similares, y mezclas de los mismos.

Entre los deslizantes podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, sílice coloidal (1%), talco, estearil fumarato de sodio, almidón de maíz y similares, y mezclas de los mismos.

Entre los antioxidantes podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato sódico, propil galato, metabisulfito sódico o potásico, ácido fumárico y similares, y mezclas de los mismos.

5 Entre los reguladores de pH podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, bicarbonato sódico, óxido magnésico, fosfato cálcico, ácido cítrico, citrato potásico y similares, y mezclas de los mismos.

10 Entre los polímeros formadores de película podemos designar, sin que ello implique necesariamente un carácter limitador, ftalato de acetato de polivinilo, ciertos derivados de celulosa tal como acetato de celulosa, HPMC, etilcelulosa, succinato acetato de metilcelulosa, polimetacrilatos, copolímeros del ácido metacrílico, alcohol de polivinilo y similares, y mezclas de los mismos.

15 **Realizaciones de la invención**

La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

20 **Ejemplo 1:** Cápsulas de gelatina dura conteniendo un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5, 5 o 10 mg de ramipril.

a) Fabricación de los comprimidos recubiertos de ácido acetilsalicílico

25 Se fabricaron según los procedimientos habituales en la industria, de acuerdo con el siguiente proceso secuencial. Se tamizaron en las proporciones apropiadas el ácido acetilsalicílico, almidón glicolato de sodio y celulosa microcristalina 101, se mezclaron los tres componentes, luego se añadió el talco previamente tamizado, se mezcló nuevamente, se comprimió y el núcleo resultante se recubrió con una solución acuosa formadora de película Opadry AMB white OY-B-28920. Los comprimidos recubiertos fueron así obtenidos con 100 mg de ácido acetilsalicílico, cuya composición se indica en la Tabla 2. La composición del agente de recubrimiento Opadry AMB white OY-B-28920 se indica en la Tabla 3. Los ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry AMB white OY-B-28920 correspondientes a 1 comprimido recubierto de 100 mg de ácido acetilsalicílico se indican en la Tabla 4.

35 *Tabla 2. Comprimidos recubiertos, 100 mg de ácido acetilsalicílico*

Núcleo	Componentes	Acido acetilsalicílico	100,000 mg	
		Celulosa microcristalina 101	20,000 mg	
		Almidón glicolato sódico	3,750 mg	
		Talco	1,250 mg	
		<i>Total núcleo</i>	<i>125,000 mg</i>	
Recubrimiento	Opadry AMB white OY-B-28920		6,250 mg	
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>131,250 mg</i>

45 *Tabla 3. Opadry AMB white OY-B-28920*

Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado	45,50%
Dióxido de titanio	32,00%
Talco	20,00%

Lecitina de soja	2,00%
Goma xantan	0,50%
<i>Total</i>	<i>100,00%</i>

Tabla 4. Ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry AMB white OY-B-28920 correspondientes a 1 comprimido recubierto de 100 mg de ácido acetilsalicílico

Opadry AMB white OY-B-28920	6,250 mg
Agua purificada	56,250 mg

b) Fabricación de los comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina

Se fabricaron según los procedimientos habituales en la industria, de acuerdo con el siguiente proceso secuencial. Se tamizaron en las proporciones apropiadas la simvastatina micronizada, lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado 1500, ácido ascórbico y ácido cítrico, se mezclaron dichos componentes, se añadió agua purificada, se secó y se tamizó, obteniendo así el Tamizado 1. Por otra parte, se preparó hidroxianisol butilado (BHA) en forma de gránulos al 0,4%. Esto se logró a partir de celulosa microcristalina 102, la cual se tamizó, se mezcló con una solución etanólica de BHA, la cual se secó a continuación y se tamizó, obteniendo así el BHA en forma de gránulos al 0,4%. A la vez, se preparó una mezcla que consistió en celulosa microcristalina 102, los gránulos BHA al 0,4%, sílice coloidal anhidro, talco y estearato magnésico, la cual se tamizó a continuación para obtener el Tamizado 2. El Tamizado 1 y el Tamizado 2 se mezclaron y se comprimieron y el núcleo resultante se recubrió con una solución acuosa formadora de película Opadry orange 06023821. Los comprimidos recubiertos con 20 mg de simvastatina fueron así obtenidos, cuya composición se indica en la Tabla 5. La composición del agente de recubrimiento Opadry orange 06023821 se indica en la Tabla 6. Los ingredientes para preparar los gránulos de BHA al 0,4% BHA correspondientes a 1 comprimido recubierto de 20 mg de simvastatina se indican en la Tabla 7. Los ingredientes para preparar el Tamizado 1 correspondientes a 1 comprimido recubierto de 20 mg de simvastatina se indican en la Tabla 8. Los ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry orange 06023821 correspondiente a 1 comprimido recubierto de 20 mg de simvastatina se indican en la Tabla 9.

Tabla 5. Comprimidos recubiertos, 20 mg de simvastatina

Núcleo	Componentes	Simvastatina micronizada	20,000 mg
		Lactosa monohidrato	45,000 mg
		Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg
		Acido ascórbico	5,000 mg
		Acido cítrico	2,500 mg
		Celulosa microcristalina 102	11,960 mg
		Hidroxianisol butilado	0,040 mg
		Sílice coloidal anhidro	0,500 mg
		Talco	4,000 mg
		Estearato magnésico	1,000 mg
<i>Total núcleo</i>		<i>100,000 mg</i>	

Recubrimiento	Opadry orange 06023821	3,000 mg
<i>Total comprimido recubierto</i>		<i>103,000 mg</i>

5

Tabla 6. Opadry orange 06023821

Hipromelosa 606	37,80%
Hipromelosa E15LVP	12,59%
Oxido de hierro rojo	0,19%
Oxido de hierro amarillo	0,77%
Trietil citrato	8,14%
Dióxido de titanio	4,72%
Talco	33,27%
Povidona K30	2,52%
<i>Total</i>	<i>100,00%</i>

10

15

20

25

Tabla 7. Ingredientes para preparar los gránulos de BHA 0,4% correspondientes a 1 comprimido recubierto que comprende 20 mg de simvastatina

Celeulosa microcristalina 102	10,000 mg
Hidroxianisol butilado	0,040 mg
Etanol 96°	3,750 mg

30

35

Tabla 8. Ingredientes para preparar el Tamizado 1 correspondientes a 1 comprimido recubierto de 20 mg de simvastatina

Simvastatina micronizada	20,000 mg
Lactosa monohidrato	45,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg
Acido ascórbico	5,000 mg
Acido cítrico	2,500 mg
Agua purificada	17,000 mg

40

45

50

Tabla 9. Ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry orange 06023821 correspondientes a 1 comprimido recubierto que comprende 20 mg de simvastatina

Opadry orange 06023821	3,000 mg
Agua purificada	27,000 mg

55

c) Fabricación de comprimidos recubiertos de 2,5, 5 y 10 mg de ramipril

5 Se fabricaron según los procedimientos habituales en la industria, de acuerdo con el siguiente proceso secuencial. El ramipril, bicarbonato sódico y almidón pregelatinizado 1500 se tamizaron en seco y se mezclaron en las proporciones apropiadas. La celulosa microcristalina 101 previamente tamizada se añadió en dos etapas (mezcla previa y segunda mezcla), siendo mezclada en seco después de cada adición. Se añadió HPMC en agua purificada, seguido de mezclado, secado y tamizado, obteniendo así el Tamizado 1. Se añadió la celulosa microcristalina 101  
 10 previamente tamizada, se mezcló, se añadió estearil fumarato de sodio previamente tamizado, se mezcló, se comprimió, y el núcleo resultante se recubrió con una solución acuosa formadora de película Opadry AMB yellow. Los comprimidos recubiertos de 2,5, 5 y 10 mg de ramipril fueron así obtenidos, cuyas composiciones se indican respectivamente en las Tablas 10, 11 y 12. La resistencia a la ruptura de los comprimidos obtenidos fue 9–11 kp y su tiempo de desintegración fue de 0,5-2 min. La composición del agente de recubrimiento Opadry AMB yellow se indica en las Tablas 13, 14 y 15, correspondiendo respectivamente a los comprimidos recubiertos de 2,5, 5 y 10 mg de ramipril. Los ingredientes para preparar el Tamizado 1 correspondientes a 1 comprimido recubierto de 2,5, 5 y 10 mg de ramipril se indican respectivamente en las Tablas 16, 17 y 18. Los ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry AMB yellow correspondientes a 1 comprimido recubierto de 2,5, 5 o 10 mg de ramipril se indican en la Tabla 19.

Tabla 10. Comprimido recubierto, 2,5 mg de ramipril

Núcleo	Componentes	Ramipril	2,500 mg	
		HPMC	0,500 mg	
		Bicarbonato sódico	1,000 mg	
		Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg	
		Celulosa microcristalina 101	86,200 mg	
		Estearil fumarato de sodio	0,800 mg	
		<i>Total núcleo</i>	<i>101.000 mg</i>	
Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32039		4.000 mg	
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>105.000 mg</i>

Tabla 11. Comprimido recubierto, 5 mg de ramipril

Núcleo	Componentes	Ramipril	5,000 mg	
		HPMC	0,500 mg	
		Bicarbonato sódico	2,000 mg	
		Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg	
		Celulosa microcristalina 101	82,700 mg	
		Estearil fumarato de sodio	0,800 mg	
		<i>Total núcleo</i>	<i>101.000 mg</i>	
Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32656		4.000 mg	
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>105.000 mg</i>

Tabla 12. Comprimido recubierto, 10 mg de ramipril

5	Núcleo	Componentes	Ramipril	10,000 mg
			HPMC	0,500 mg
			Bicarbonato sódico	4,000 mg
10			Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg
			Celulosa microcristalina 101	75,700 mg
15			Estearil fumarato de sodio	0,800 mg
	<i>Total núcleo</i>		<i>101.000 mg</i>	
	Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32880	4.000 mg	
20	<i>Total comprimido recubierto</i>		<i>105.000 mg</i>	

Tabla 13. Opadry AMB yellow 80W32039 para comprimidos recubiertos que comprenden 2,5 mg de ramipril

25	Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado	45,52%
	Dióxido de titanio	30,70%
30	Talco	20,00%
	Lecitina de soja	2,00%
	Oxido de hierro amarillo	1,30%
35	Goma xantan	0,48%
	<i>Total</i>	<i>100,00%</i>

Tabla 14. Opadry AMB yellow 80W32656 para comprimidos recubiertos que comprenden 5 mg de ramipril

40	Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado	45,52%
45	Dióxido de titanio	29,61%
	Talco	20,00%
	Lecitina de soja	2,39%
50	Oxido de hierro amarillo	2,00%
	Goma xantan	0,48%
55	<i>Total</i>	<i>100,00%</i>



Tabla 15. Opadry AMB yellow 80W32880 para comprimidos recubiertos que comprenden 10 mg de ramipril

Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado	45,52%
Dióxido de titanio	27,20%
Talco	20,00%
Lecitina de soja	4,80%
Oxido de hierro amarillo	2,00%
Goma xantan	0,48%
<i>Total</i>	<i>100.00%</i>

Tabla 16. Ingredientes para preparar el Tamizado 1 correspondiente a 1 comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril

Ramipril	2,500 mg
HPMC	0,500 mg

Bicarbonato sódico	1,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg
Celulosa microcristalina 101 (mezcla previa)	32,000 mg
Celulosa microcristalina 101 (segunda mezcla)	25,000 mg
Agua purificada	45,000 mg

Tabla 17. Ingredientes para preparar el Tamizado 1 correspondiente a 1 comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril

Ramipril	5.000 mg
HPMC	0.500 mg
Bicarbonato sódico	2.000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	10.000 mg
Celulosa microcristalina 101 (mezcla previa)	28.500 mg
Celulosa microcristalina 101 (segunda mezcla)	25.000 mg
Agua purificada	40.000 mg

Tabla 18. Ingredientes para preparar el Tamizado 1 correspondiente a 1 comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril

Ramipril	10.000 mg
HPMC	0.500 mg
Bicarbonato sódico	4.000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	10.000 mg
Celulosa microcristalina 101 (mezcla previa)	21.500 mg
Celulosa microcristalina 101 (segunda mezcla)	25.000 mg
Agua purificada	35.000 mg

Tabla 19. Ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry AMB yellow correspondiente a 1 comprimido recubierto que comprende 2,5, 5 o 10 mg de ramipril

Opadry AMB yellow	4.000 mg
Agua purificada	36.000 mg

d) Proceso de encapsulado

Se introdujeron los comprimidos recubiertos de ramipril, simvastatina y ácido acetilsalicílico, a una proporción de 1:2:1 respectivamente, en cápsulas tamaño #0 de gelatina dura utilizando para este fin una máquina encapsuladora común. A tal efecto, se dispusieron tres tolvas de llenado, una para cada tipo de comprimido. Las cápsulas se llenaron con ayuda de un punzón que empujaron los comprimidos dentro de la cápsula, estando provista la máquina con un sistema de seguridad de calidad preparado para rechazar las cápsulas con un número incorrecto de comprimidos.

e) Estudio de estabilidad

Cada uno de los lotes de cápsulas obtenidos en a-d) envasados en un blister de aluminio/aluminio (Alu/Alu) y en un blister de PVC/PVDC (polivinil cloruro/polivinil dicloruro)-aluminio se sometieron a condiciones variables de temperatura y humedad relativa (hr) durante 3 meses, siendo los siguientes resultados obtenidos sobre las impurezas o productos de degradación encontrados en las diversas condiciones.

1. Estabilidad de los comprimidos de ácido acetilsalicílico

<i>Inicio</i>		
Acido salicilico	Otras impurezas	Total impurezas
0.60%	Sin detectar	0,60%

*3 meses*

Condiciones	Lote	Acido salicilico	Otras impurezas	Total impurezas
25°C 60% hr	Alu/Alu	0,35%	No detectada	0,4%
	PVC/PVDC	0,34%	No detectada	0,4%
30°C 65% hr	Alu/Alu	1,43%	No detectada	1,4%
	PVC/PVDC	0,56%	No detectada	0,6%
40°C 75% hr	Alu/Alu	0,76%	No detectada	0,8%
	PVC/PVDC	1,76%	No detectada	1,8%

## 2. Estabilidad de los comprimidos de simvastatina

*Inicio*

Lovastatina	Impureza A	Impureza C	Otras impurezas	Total impurezas
Sin detectar	0,11%	No detectada	0,06%	0,17%

*Impureza A = simvastatina hidroxiaácido*

*Impureza C = anhidrosimvastatina*

*3 meses*

Condiciones	Lote	L(1)	Impureza A	Impureza C	Otras impurezas	Total impurezas
25°C 60% hr	Alu/Alu	0,02%	0,28%	n.d. (2)	0,05%	0,43%
	PVC/PVDC	0,02%	0,31%	n.d. (2)	0,05%	0,47%
30°C 65% hr	Alu/Alu	0,02%	0,22%	0,02%	0,29%	0,63%
	PVC/PVDC	0,02%	0,26%	0,02%	0,31%	0,69%
40°C 75% hr	Alu/Alu	0,02%	0,21%	0,06%	1,13%	1,50%
	PVC/PVDC	0,02%	0,36%	0,12%	1,69%	2,31%

(1) lovastatina

(2) no detectada

3. Estabilidad de los comprimidos de ramipril

<i>Inicio</i>		
Impureza D	Impurezas desconocidas	Total impurezas
0,04%	0,05%	0,21%

Impureza D = ramipril dicetopiperazina

<i>3 meses</i>						
Condiciones	Lote	BHA	AA (1)	Impureza D	Impureza E	Total impurezas
25°C 60% hr	Alu/Alu	n.d. (2)	n.d. (2)	0,1%	0,1%	< 0,1%
	PVC/PVDC	n.d. (2)	n.d. (2)	0,1%	0,1%	n.d. (3)
30°C 65% hr	Alu/Alu	n.d. (2)	n.d. (2)	0,1%	0,1%	0,1%
	PVC/PVDC	n.d. (2)	n.d. (2)	0,1%	0,2%	< 0,1%
40°C 75% hr	Alu/Alu	0,2%	0,1%	0,1%	0,2%	n.d.(3)
	PVC/PVDC	1,1%	n.d. (2)	0,4%	0,7%	0,2%

(1) ácido acetilsalicílico

(2) no detectada

(3) no detectada

Impureza E = ramipril diácido

**Ejemplo 2:** Cápsulas de gelatina dura conteniendo un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimidos recubierto que comprende 10 mg de ramipril.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 se prepararon las cápsulas del enunciado en las cuales la única diferencia fue la composición del comprimido de ramipril, la cual se indica en la Tabla 20. La resistencia a la ruptura del comprimido fue 9–11 kp y el tiempo de desintegración fue de 1–2 min.

Tabla 20. Comprimido recubierto de 10 mg de ramipril

Núcleo	Componentes	Ramipril	10,000 mg
		HPMC	1,000 mg
		Almidón pregelatinizado 1500	8,000 mg
		Celulosa microcristalina 101	78,200 mg
		Almidón glicolato de sodio	2,000 mg
		Estearil fumarato de sodio	800 mg
	<i>Total núcleo</i>		<i>100,000 mg</i>
Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32880	4,000 mg	
<i>Total comprimido recubierto</i>		<i>104,000 mg</i>	

**Ejemplo 3:** Cápsulas de gelatina dura conteniendo un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 se prepararon las cápsulas del enunciado en las cuales la única diferencia fue la composición del comprimido de lisinopril dihidrato, la cual se indica en la Tabla 21. La resistencia a la ruptura del comprimido fue 5,5-7,5 kp y el tiempo de desintegración fue de < 1 min.

Tabla 21. Comprimido recubierto, 20 mg de lisinopril dihidrato

Núcleo	Componentes	Lisinopril dihidrato	20,000 mg	
		Almidón de maíz	5,000 mg	
		Almidón pregelatinizado 1500	5,000 mg	
		Manitol	25,000 mg	
		Fosfato cálcico dihidrato	44,500 mg	
		Estearato de magnesio	500 mg	
		<i>Total núcleo</i>	<i>100,000 mg</i>	
Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32039		4,000 mg	
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>104,000 mg</i>

**Ejemplo 4:** Cápsulas de gelatina dura conteniendo un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 se prepararon las cápsulas del enunciado en las cuales la única diferencia fue la composición del comprimido de ramipril, la cual se indica en la Tabla 22. La resistencia a la ruptura del comprimido fue 9–11 kp y el tiempo de desintegración fue de 0,5–2 min.

Tabla 22. Comprimido recubierto, 10 mg de ramipril

Núcleo	Componentes	Ramipril	10,000 mg	
		Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg	
		Celulosa microcristalina 101	79,200 mg	
		Estearil fumarato de sodio	800 mg	
				<i>Total núcleo</i>
Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32880		4,000 mg	
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>104,000 mg</i>

**Ejemplo 5:** Cápsulas de gelatina dura conteniendo un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 se prepararon las cápsulas del enunciado en las cuales la única diferencia fue la composición del comprimido de simvastatina, la cual se indica la Tabla 23.

5 *Tabla 23. Comprimidos recubiertos, 20 mg de simvastatina*

10	Núcleo	Componentes	Simvastatina micronizada	20,000 mg
			Lactosa monohidrato	51,960 mg
			Almidón pregelatinizado 1500	10,000 mg
			Acido ascórbico	5,000 mg
			Acido cítrico	2,500 mg
			Celulosa microcristalina 101	5,000 mg
			Hidroxianisol butilado	0,040 mg
			Sílice coloidal anhidro	0,500 mg
			Talco	4,000 mg
			Estearato de magnesio	1,000 mg
25			<i>Total núcleo</i>	<i>100,000 mg</i>
30	Recubrimiento	Opadry orange 06023821		3,000 mg
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>103,000 mg</i>

Ejemplo 6: Prueba de disolución para los comprimidos de simvastatina

35 La prueba de disolución se efectuó en los comprimidos de simvastatina del Ejemplo 4. A dicho efecto, se introdujo 1 comprimido de simvastatina por cápsula, utilizando cápsulas tamaño #0 de gelatina dura y cápsulas de celulosa, en un medio tampón acuoso a pH 7 y conteniendo 0,5% dodecil sulfato de sodio en 0,01 N fosfato sódico a 37°C. Los resultados obtenidos son los de la Tabla 24.

40 *Tabla 24. Prueba de disolución para los comprimidos de simvastatina*

Tiempo (min)	Cápsulas	
	Gelatina dura	Celulosa
5	18,78±47,39%	0,00%
15	69,69±13,98%	57,17±15,02%
30	85,05±7,36%	90,31±3,95%

Ejemplo 7: Prueba de disolución para los comprimidos de ramipril

55 Se introdujo por cápsula, 1 comprimido de ramipril del Ejemplo 4, utilizando cápsulas tamaño #0 de gelatina dura y de celulosa, en una solución acuosa de 0,1 N HCl a 37°C. Los resultados obtenidos son los de la Tabla 25.

Tabla 25. Prueba de disolución para los comprimidos de ramipril

Tiempo (min)	Cápsulas	
	Gelatina dura	Celulosa
5	86,29±2,41%	6,93±83,65%
15	90,17±1,93%	84,68±2,65%
30	91,22±1,80%	89,49±2,37%

Ejemplo 8: Prueba de disolución para los comprimidos de ácido acetilsalicílico

Se introdujo 1 comprimido de ácido acetilsalicílico del Ejemplo 4 en un medio tampón acuoso a pH 4.5 y a 37°C. Los resultados obtenidos son los de la Tabla 26.

Tabla 26. Prueba de disolución para los comprimidos de ácido acetilsalicílico

0 min	0%
5 min	40%
15 min	90%
30 min	96%

Ejemplo 9: Cápsulas de gelatina dura que contienen un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5, 5 o 10 mg de ramipril.

De la misma manera que en el Ejemplo 1 se prepararon las cápsulas del enunciado en las cuales la única diferencia fue la composición de los comprimidos de ramipril, la cual se indica en las Tablas 27, 28 y 29, correspondiendo respectivamente a los comprimidos recubiertos de 2,5, 5 y 10 mg de ramipril.

Tabla 27. Comprimido recubierto, 2,5 mg de ramipril

Núcleo	Componentes	Ramipril	2,500 mg	
		HPMC	0,441 mg	
		Almidón pregelatinizado 1500	17,559 mg	
		Celulosa microcristalina 200	80,000 mg	
		Estearil fumarato de sodio	0,500 mg	
		<i>Total núcleo</i>	<i>101,000 mg</i>	
Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32039		4,000 mg	
			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>105,000 mg</i>

Tabla 28. Comprimido recubierto, 5 mg de ramipril

5	Núcleo	Componentes	Ramipril	5,000 mg
			HPMC	0,882 mg
			Almidón pregelatinizado 1500	19,618 mg
			Celulosa microcristalina 200	75,000 mg
			Estearil fumarato de sodio	0,500 mg
			<i>Total núcleo</i>	<i>101,000 mg</i>
10	Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32656		4,000 mg
15			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>105,000 mg</i>

20 Tabla 29. Comprimido recubierto, 10 mg de ramipril

25	Núcleo	Componentes	Ramipril	10.000 mg
			HPMC	1.764 mg
			Almidón pregelatinizado 1500	18.736 mg
			Celulosa microcristalina 200	70.000 mg
			Estearil fumarato de sodio	0.500 mg
30			<i>Total núcleo</i>	<i>101.000 mg</i>
	Recubrimiento	Opadry AMB yellow 80W32880		4.000 mg
35			<i>Total comprimido recubierto</i>	<i>105.000 mg</i>



## REIVINDICACIONES

1. Una cápsula que comprende:

- 5 (i) a) w comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40,5 mg de ácido acetilsalicílico y x comprimido(s) recubierto(s) que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, donde w es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y x es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ácido acetilsalicílico es de 40,5 a 162 mg y  $w+x$  es 1 o 2; o
- 10 b) y comprimido(s) recubierto(s) que comprende 50 mg de ácido acetilsalicílico y z comprimido(s) recubierto(s) que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, donde y es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ácido acetilsalicílico es de 50 a 200 mg e  $y+z$  es 1 o 2;
- 15 (ii) a) s comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de simvastatina y t comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40 mg de simvastatina, donde s es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, y t es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de simvastatina es de 20 a 80 mg y  $s+t$  es 1 o 2; o
- 20 b) u comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y v comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde u es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, y v es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 20 a 80 mg y  $u+v$  es 1 o 2; y
- 25 (iii) a) p comprimido(s) recubierto(s) que comprende 5 mg de lisinopril o una forma hidratada, q comprimido(s) recubierto(s) que comprende 10 mg de lisinopril o una forma hidratada y r comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de lisinopril o una forma hidratada, donde p es un número entero seleccionado entre 0 y 1, q es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y r es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de lisinopril o la forma hidratada es de 5 a 40 mg y  $p+q+r$  es 1, 2 o 3; o
- 30 b) k comprimido(s) recubierto(s) que comprende 2,5 mg de ramipril, m comprimido(s) recubierto(s) que comprende 5 mg de ramipril y n comprimido(s) recubierto(s) que comprende 10 mg de ramipril, donde k es un número entero seleccionado entre 0 y 1, m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ramipril es de 2,5 a 20 mg y  $k+m+n$  es 1, 2 o 3; o
- 35 c) h comprimido(s) recubierto(s) que comprende 2 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, i comprimido(s) recubierto(s) que comprende 4 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y j comprimido(s) recubierto(s) que comprende 8 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde h es un número entero seleccionado entre 0 y 1, i es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y j es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 2 a 16 mg y  $h+i+j$  es 1, 2 o 3;

donde:

- 40 los comprimidos de ácido acetilsalicílico están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado;
- los comprimidos de simvastatina están recubiertos con una película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa;
- los comprimidos de pravastatina o la sal farmacéuticamente aceptable están recubiertos con una película que comprende hidroxipropilmetilcelulosa;
- 45 los comprimidos de lisinopril o forma hidratada están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado;
- los comprimidos de ramipril están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado; y
- los comprimidos de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable están recubiertos con una película que comprende alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado.
- 50

2. Una cápsula según la reivindicación 1, que comprende:

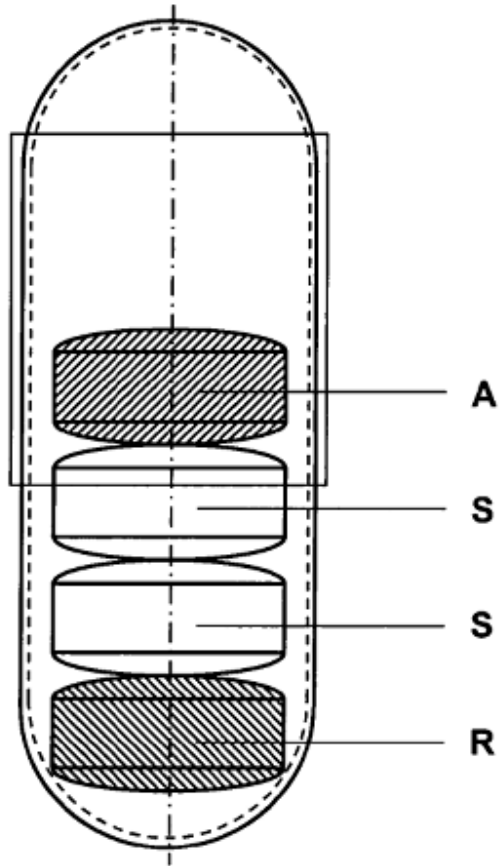
- (i) a) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico; o
- b) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico;
- 55 (ii) a) dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina; o
- b) dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica; y
- (iii) a) un comprimido recubierto que comprende 5, 10 o 20 mg de lisinopril dihidrato; o
- b) un comprimido recubierto que comprende 2,5, 5 o 10 mg de ramipril; o
- c) un comprimido recubierto que comprende 2, 4 o 8 mg de perindopril sal erbumina.

3. Una cápsula según la reivindicación 2, que comprende una combinación seleccionada entre:

- 5 (1) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- (2) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 10 (3) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (4) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- (5) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- 15 (6) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- (7) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 20 (8) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- (9) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 25 (10) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- (11) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 30 (12) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (13) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- 35 (14) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- 40 (15) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- (16) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 45 (17) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- (18) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 50 (19) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 55 (20) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;

- (21) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- 5 (22) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- (23) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (24) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 10 (25) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- (26) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 15 (27) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- (28) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 20 (29) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 25 (30) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (31) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2.5 mg de ramipril;
- 30 (32) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (33) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 35 (34) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- (35) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina; y
- 40 (36) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina.
- 45
4. Cápsula según la reivindicación 1, 2 o 3, donde dicha cápsula está hecha de gelatina dura.
5. Cápsula según la reivindicación 1, 2 o 3, donde dicha cápsula está hecha de celulosa.
- 50
6. Cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde todos los comprimidos tienen un perfil de liberación no modificada.
7. El uso de una cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo.
- 55
8. El uso según la reivindicación 7 donde las poblaciones de alto riesgo son personas de más de 55 años de edad, pacientes con antecedentes de angina de pecho, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis,

hipercolesterolemia, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia, nefropatía, paro cardíaco o restenosis, fumadores, sujetos obesos y sujetos sedentarios.



**Fig. 1**