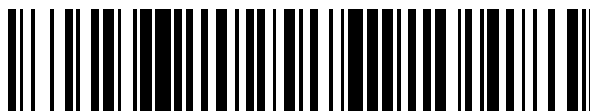


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 078**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61K 31/60** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/616** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/EP2014/061735**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO2014195421**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14728940 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2986281**

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

30 Prioridad:

**06.06.2013 EP 13170909**

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

**27.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARTIN SÁIZ, PABLO y**  
**URBANO HURTADO, JAVIER**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

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

ES 2 620 078 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación oral para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en el mundo y uno de los factores más significantes para estas enfermedades es el nivel de colesterol de lipoproteínas de total/alta densidad (HDL).

15 Sin embargo, los acontecimientos recientes han indicado que solo tener el nivel de colesterol bajo control no es suficiente para el tratamiento cardiovascular. En consonancia con esta necesidad, los investigadores han descubierto que el uso de algunos agentes activos en combinación proporciona un procedimiento de tratamiento más efectivo.

20 El uso de ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de infarto de miocardio y el uso de estatinas para disminuir el colesterol y prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular y la enfermedad cerebrovascular están bien documentados. De hecho, no es poco común que los pacientes que tienen niveles de colesterol elevados que tienen alto riesgo de infarto de miocardio tomen tanto una estatina como ácido acetilsalicílico. Sin embargo, el uso de tanto una estatina como de ácido acetilsalicílico puede requerir un cuidado especial para asegurar que esta interacción del  
25 fármaco, comprendiendo incompatibilidad física y química, y sus efectos secundarios, se mantienen al mínimo a la vez que se logra el máximo beneficio de estos fármacos.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se pueden dividir en dos grupos: los administrados como profármaco, es decir, la forma de lactona y aquellos administrados en la forma activa, es decir, la forma de ácido o sales de la forma  
30 de ácido (por ejemplo, pravastatina de sodio, atorvastatina de calcio y rosuvastatina de calcio). Estos compuestos son inestables ya que son susceptibles al calor, a la humedad, a los entornos de bajo pH y a la luz. Tanto la atorvastatina como la rosuvastatina y las sales de las mismas, comprendiendo sales de calcio y magnesio, son particularmente inestables cuando se comparan con otras estatinas. En particular, la atorvastatina se transforma en lactona como resultado de la reacción de esterificación intramolecular. Los principales productos de degradación  
35 (3R, 5S) producidos como resultado 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 vida útil.

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

40

El documento WO9738694 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden una 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 una tableta bicapa. La aspirina, en forma de gránulos, está presente en la primera capa mientras que la estatina está presente en la segunda capa. Sin embargo,  
45 la combinación de los productos producidos en formas de dosificación bicapa puede fracasar en prevenir la interacción de los agentes activos entre sí. En este caso, el producto puede degradarse durante su vida útil. Esto puede dar como resultado serias complicaciones en el paciente y la ingesta de una dosis insuficiente.

El documento EP 1581 194 se refiere a una forma de dosificación de tableta multicapa que comprende pravastatina y aspirina como agentes activos. Las capas que comprenden los agentes activos se separan mediante una capa de barrera con el fin de impedir su interacción. Sin embargo, es bastante incómodo producir este tipo de formulaciones de tableta y no se conoce ciertamente si la capa de barrera podría mantener su efecto durante la vida útil.

El documento WO2011096665 describe que el deterioro en la estabilidad de la HMG-CoA reductasa se puede prevenir revistiendo una aspirina con una barrera que contiene un aditivo hidrófobo. De acuerdo con dicho documento, cuando la aspirina se reviste con revestimientos convencionales, Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se degradan. Cuando se añade un aditivo hidrófobo a la capa de revestimiento, la degradación de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se reduce.

55

Existen otros documentos en el estado de técnica que proporcionan composiciones que combinan ácido acetilsalicílico y unidades de dosificación de la HMG-CoA.

5 El documento WO2009/118359A2 divulga una cápsula para prevenir las enfermedades cardiovasculares que comprende tabletas revestidas de ácido acetilsalicílico, tabletas revestidas de simvastatina o pravastatina, y tabletas revestidas de lisinopril, ramipril o perindopril.

10 El documento US2012/045505A1 divulga una composición farmacéutica que comprende un agente reductor del colesterol, un inhibidor de los sistemas renina-angiotensina, aspirina y un bloqueador del receptor betaandrenérgico o diurético, que son útiles para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular.

15 El documento WO2006/00052A1 divulga una composición oral para el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis que comprende una aspirina de baja dosis y una dosis baja de estatina donde la aspirina y la estatina están en una formulación de lenta liberación.

20 El documento US2003/049314 divulga composiciones para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en individuos que tienen alto riesgo cardiovascular. Las composiciones comprenden un agente reductor del colesterol, tal como un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor del sistema renina-angiotensina, tal como un inhibidor de la ECA, una aspirina, y opcionalmente, una o más vitaminas B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, y ácido fólico. En particular, divulga cápsulas que comprenden aspirina en gránulos revestidos entéricos con gránulos de pravastatina y ramipril.

25 El documento WO03/02043A1 divulga una formulación farmacéutica que comprende un agente reductor del colesterol, un inhibidor del sistema renina-angiotensina y una aspirina, donde al menos uno de los agentes activos está presente en una unidad de dosificación que separa físicamente este agente activo de los demás.

30 Por último, El documento US2012/027849 divulga una composición farmacéutica oral sólida multicomponente que comprende la combinación de fármacos reductores de la presión sanguínea con agente(s) reductor(es) de los lípidos y opcionalmente un inhibidor de agregación plaquetaria en una forma de dosificación única.

35 En vista de lo anterior, se ve que existe una necesidad en pacientes que requieren tomar tanto una estatina como ácido acetilsalicílico para una formulación de estatina-ácido acetilsalicílico que proporcione el máximo efecto en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares sin los efectos secundarios no deseados y la interacción del fármaco normalmente se asocia con el uso de tal combinación.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionada de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, y ácido acetilsalicílico, que proporciona los máximos beneficios al paciente con mínima incompatibilidad física y química y efectos secundarios reducidos normalmente asociados con el uso de tales fármacos.

#### 40 RESUMEN DE LA INVENCION

45 Los autores de la presente invención han descubierto que cuando el ácido acetilsalicílico se proporciona en una formulación oral y la cantidad de revestimiento para las unidades de ácido acetilsalicílico es superior a 6 mg/cm<sup>2</sup> y dicho revestimiento contiene un polímero soluble en agua, el deterioro en la estabilidad de la atorvastatina y de la rosuvastatina puede prevenirse de manera sorprendente.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica administrable de manera oral para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende:

- 50 (a) ácido acetilsalicílico como un primer agente activo; y  
(b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como un segundo agente activo,

donde dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, y donde

- 55 (a) son dos o más unidades de dosificación revestidas separadas únicas que comprenden uno o más polímeros solubles en agua en dicho revestimiento y estando dicho revestimiento sustancialmente libre desde un polímero insoluble en agua o un polímero entérico, lo que significa en una cantidad que oscila entre 0 y 5% en peso de la composición del revestimiento; y donde la cantidad de revestimiento está comprendida de 8 a 12 mg/cm<sup>2</sup>; y que

comprende un perfil de liberación no modificado; y  
 (b) es una o más unidades de dosificación revestidas separadas únicas; y

las unidades de dosificación están en forma de tabletas, y

5

el polímero soluble en agua está presente en una cantidad en peso superior al 40% del peso total del revestimiento y se selecciona de entre el grupo que consiste en; un derivado de polivinilo soluble en agua seleccionado de entre polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, alcohol de polivinilo, y mezclas de los mismos.

#### 10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 representa los perfiles de disolución de formulaciones de fuerza de ASA de 100 mg y 50 mg (revestimiento de 4,3 mg/cm<sup>2</sup>).

La Figura 2 muestra el perfil de disolución de las tabletas de 100 mg de ácido acetilsalicílico que contienen 15 diferentes cantidades de agente de revestimiento de película por cm<sup>2</sup> (2,17, 4,3 y 8,7).

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de tabletas de ASA de 50 mg en comparación con tabletas de ASA de 100 mg que contienen 4,3 y 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de agente de revestimiento de película.

La Figura 4 muestra el perfil de disolución de cápsulas de AAR que contienen tabletas revestidas de 50 mg x 2 de ASA con 8,7 mg/cm<sup>2</sup> a pH 4.5.

20 La Figura 5 muestra el perfil de disolución de cápsulas de AAR que contienen tabletas revestidas de película de 50 mg x 2 de ASA con 8,7 mg/cm<sup>2</sup> a pH 6.8.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención exhibe estabilidad de almacenamiento mejorado de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa de la atorvastatina y rosuvastatina (y sales de las mismas) en presencia de ácido acetilsalicílico, proporcionando por lo tanto 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 forma de dosificación oral que contiene unidades de dosificación revestidas separadas para cada sustancia con actividad farmacológica, siendo dichas unidades tabletas, y siendo la cantidad de revestimiento para las unidades de ácido acetilsalicílico superior a los niveles estándar. De hecho, los autores de la presente invención han descubierto que cuando la cantidad de revestimiento para las unidades de ácido acetilsalicílico está comprendida entre 8-12 35 mg/cm<sup>2</sup> y dicho revestimiento contiene un polímero soluble en agua en una cantidad en peso superior al 40% del peso total del revestimiento y se selecciona de entre el grupo que consiste en; un derivado de polivinilo soluble en agua seleccionado de entre polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, alcohol de polivinilo, y mezclas de los mismos, el deterioro en la estabilidad de la atorvastatina o de la rosuvastatina puede prevenirse de manera sorprendente. Como lo muestra los ejemplos siguientes, la producción de lactona H, que es el principal 40 producto de degradación de la atorvastatina, es significativamente inferior en la formulación de la invención cuando se compara con una formulación que contiene un revestimiento estándar.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica administrable de manera oral para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad cardiovascular que 45 comprende:

(a) ácido acetilsalicílico como un primer agente activo; y

(b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como un segundo agente activo, donde dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas,

50

y donde

(a) son dos o más unidades de dosificación revestidas separadas únicas que comprenden uno o más polímeros solubles en agua en dicho revestimiento y estando dicho revestimiento sustancialmente libre de un polímero 55 insoluble en agua o un polímero entérico; y donde la cantidad de revestimiento está comprendida entre 8-12 mg/cm<sup>2</sup>; y que comprende un perfil de liberación no modificado; y

(b) es una o más unidades de dosificación revestidas separadas únicas; y

las unidades de dosificación en forma de tabletas, y donde el polímero soluble en agua está presente en una

cantidad en peso superior al 40% del peso total del revestimiento y se selecciona de entre el grupo que consiste en; un derivado de polivinilo soluble en agua seleccionado de entre polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, alcohol de polivinilo, y mezclas de los mismos.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "unidades de dosificación" se refiere a las formas de dosificación que contienen una única dosis o una parte de una dosis de una sustancia con actividad farmacológica en cada unidad. Dichas unidades de dosificación en forma de tabletas, partículas, gránulos, bolitas o cápsulas.

- 10 Las múltiples formas de dosificación se pueden preparar combinando una o más unidades de dosificación en una formulación oral. Estas unidades de dosificación pueden ser tabletas, gránulos, bolitas, cápsulas o partículas o combinaciones de las mismas. Como una persona experta en la industria farmacéutica puede entender, el término "granulación" se refiere al acto o proceso en el que se hacen que las partículas de polvo primario se adhieran para formar entidades más grandes multipartícula llamadas gránulos. Por lo tanto, es el proceso de recolectar partículas juntas creando vínculos entre ellas. Los vínculos se forman por compresión o usando un agente aglutinante. La granulación se usa de manera extensiva en la fabricación de tabletas y bolitas (o esferoides).

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "tableta" comprende tabletas, minitabledas o microtabletas. Del mismo modo, el término "cápsula" también puede referirse a microcápsulas. Las cápsulas adecuadas pueden ser tanto duras como blandas, y normalmente se realizan de gelatina, almidón, o un material celulósico, siendo las cápsulas de gelatina preferentes. Las cápsulas de gelatina dura de dos piezas se sellan preferentemente con bandas de gelatina o similares. En una realización preferente, dicha forma de dosificación farmacéutica administrable de manera oral de acuerdo con la invención es en forma de una cápsula. Las unidades de dosificación (a) y (b) son en forma de tabletas.

- 25 El término "enfermedad cardiovascular" como se usa en el presente documento se refiere a una enfermedad tal como hipercolesterolemia, aterosclerosis, enfermedades coronarias y cerebrales, por ejemplo, infarto de miocardio, infarto de miocardio secundario, isquemia miocárdica, angina de pecho, cardiopatía congestiva, infarto cerebral, trombosis cerebral, isquemia cerebral y ataques isquémicos temporales.

- 30 Las composiciones de la presente invención pueden usarse como tratamiento para eventos cardiovasculares agudos, así como para la terapia crónica para la prevención o reducción del riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares.

- 35 Los términos "tratar" y "tratamiento" como se usan en el presente documento se refieren a la reducción en severidad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la ocurrencia de los síntomas y/o su causa subyacente, y la mejora o corrección del daño. Por lo tanto, por ejemplo, "tratar" un paciente implica la prevención de un trastorno particular o evento fisiológico adverso en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático.

- 40 Como se usa en el presente documento, los términos "aspirina" o "ácido acetilsalicílico (ASA)" se usan indistintamente.

- 45 Esta invención emplea agentes reductores del colesterol efectivos que son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se pueden dividir en dos grupos: los administrados como el profármaco, es decir, la forma de lactona y aquellos administrados en la forma activa, es decir, la forma ácida (por ejemplo, atorvastatina y rosuvastatina).

- 50 Los componentes que tienen una actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa pueden identificarse fácilmente usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, ver los ensayos descritos o citados en la Patente de Estados Unidos Número 4.231.938 en la Columna 6, y el documento WO84/02131 en las páginas 30-33.

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

- 55 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" comprende tanto sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" se dirige a definir, pero no a limitar, tales sales como las sales metálicas alcalinas, (por ejemplo, sodio y potasio), sales metálicas alcalinotérricas (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de aluminio, sales de amonio, y sales con aminas orgánicas tales como benzatina (N,N'-dibenciletildiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina,

meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperacina, trometamina (2-amino-2hidroximetil-1,3-propanediol) y procaína. La expresión "sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables" se dirige a definir, pero no a limitar, tales sales como el clorhidrato, hidrobromuro, sulfato, sulfato de hidrógeno, fosfato, fosfato de hidrógeno, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, sales de metanosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato). Se reconocerá también que es posible administrar formas amorfas de las estatinas.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de estatinas que contienen ácidos carboxílicos libres pueden prepararse fácilmente mediante la reacción de la forma de ácido libre de la estatina con una base apropiada, normalmente un equivalente, en un codisolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatina, colina, dietanolamina, piperacina y trometamina. La sal se aísla por concentración a sequedad o por adición de un no disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferentemente mezclando una solución del ácido con una solución de una sal diferente del catión (etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), que emplea un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo) a partir del cual precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de estatinas que contienen grupos amino pueden prepararse fácilmente por la reacción de la forma de base libre de la estatina con el ácido apropiado. Cuando la sal de un ácido monobásico (por ejemplo, el clorhidrato, el hidrobromuro, el p-toluenosulfonato, el acetato), la forma de hidrógeno de un ácido dibásico (por ejemplo, el sulfato de hidrógeno, el succinato) o la forma de dihidrógeno de un ácido tribásico (por ejemplo, el fosfato de dihidrógeno, el citrato), se emplea al menos un equivalente molar y generalmente un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando tales sales como el sulfato, el hemisuccinato, el fosfato de hidrógeno o el fosfato se desean, se usarán generalmente los equivalentes químicos apropiados y exactos del ácido. La base libre y el ácido generalmente se combinan en un codisolvente a partir del cual precipita la sal deseada, o puede aislarse de otra manera por concentración y/o adición de un no disolvente.

Una serie de mecanismos son probablemente responsables de la actividad de protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico, pero sus actividades de agregación antitrombótica y antiplaquetaria son probablemente altamente significantes en este sentido. El ácido acetilsalicílico acetila irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa, volviéndola no funcional. La ciclooxigenasa es esencial para la síntesis de (entre otros compuestos) prostaglandinas, muchas de las cuales son proinflamatorias; el tromboxano A<sub>2</sub>, que se sintetiza por las plaquetas para promover la agregación plaquetaria y en última instancia la trombosis (coagulación sanguínea); y prostaciclina, que tienen propiedades de agregación antiplaquetaria. Las ciclooxigenasas se sintetizan en las células endoteliales y no en las plaquetas. Las bajas dosis de ácido acetilsalicílico neutralizan la ciclooxigenasa de manera selectiva en las plaquetas, mientras que permite la síntesis de ciclooxigenasa y prostaciclina continuada en las células endoteliales. El efecto neto es reducir la inflamación y la agregación plaquetaria, y por lo tanto la trombosis, en los vasos sanguíneos.

Como se mencionó anteriormente, cuando la cantidad de revestimiento para cada unidad de dosificación de ácido acetilsalicílico es superior a 6 mg/cm<sup>2</sup> y dicho revestimiento comprende un polímero soluble en agua, el deterioro en la estabilidad del inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en particular, la atorvastatina y el rosuvastatina, se reduce de manera sorprendente. Por otra parte, como se muestra en los Ejemplos que acompañan a la presente invención, una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención que comprende ácido acetilsalicílico en forma de dos unidades de dosificación, donde la cantidad de revestimiento para dichas unidades de ácido acetilsalicílico es superior a 6 mg/cm<sup>2</sup>, tiene el efecto de reducir la cantidad de impurezas de atorvastatina producidas, además de mantener un perfil de liberación no modificado para las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico.

Como se usa en el presente documento, la cantidad de revestimiento expresada en mg/cm<sup>2</sup> se refiere a la cantidad de revestimiento por cm<sup>2</sup> de superficie del núcleo del ingrediente activo. En el primer aspecto de la invención, la cantidad de revestimiento para las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico está comprendida de 8 a 12 mg/cm<sup>2</sup>.

De acuerdo con la presente invención, las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico (a) tienen un perfil de liberación no modificado o convencional. De acuerdo con otra realización particular, todas las unidades de dosificación en la formulación de la invención tienen un perfil de liberación no modificado o convencional.

Como se usa en el presente documento los términos perfil de "liberación convencional" o "liberación no modificada" se usan indistintamente y deben entenderse como perteneciendo a una forma de dosificación que muestra una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) que no se modifica deliberadamente por un diseño de formulación y/o procedimiento de fabricación especial. En el caso de una forma de dosificación sólida el perfil de disolución de la

- sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. También debe entenderse que la liberación no modificada o convencional es, esencialmente, una liberación inmediata de los ingredientes activos. Esto se entiende adicionalmente que es un perfil de liberación tradicional o convencional donde no se incorpora un efecto de liberación lenta, retrasada o extendida. Preferentemente, significa que un porcentaje igual o superior al 65% del ingrediente activo se disuelve en 60 minutos, preferentemente en 30 minutos y más preferentemente en 15 minutos en un aparato de tipo 1 según la Farmacopea Americana (USP) en un tampón de acetato 0,05 M, a pH 4.5, 100 rpm en un volumen de 900 ml. Más preferentemente el porcentaje de ingrediente activo disuelto es superior al 75%, más preferentemente superior al 80%.
- 10 El término "polímero soluble en agua" como se usa en el presente documento se refiere a una amplia gama de familias altamente variadas de productos de origen natural o sintético. Estos polímeros a menudo se usan como espesantes, estabilizadores, formadores de películas, modificadores reológicos, emulsionantes y ayudantes de la lubricidad. Básicamente, los polímeros solubles en agua son altamente hidrófilos como resultado de la presencia de átomos de oxígeno y nitrógeno: los grupos hidroxilo, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, amino, imino, etc. Entre los
- 15 ejemplos de polímeros solubles en agua adecuados se comprende, por ejemplo, derivados de celulosa soluble en agua tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, calcio o sodio de hidroxipropilmetilcelulosa carboximetilcelulosa, metilcelulosa o combinaciones de las mismas, azúcares tales como glucosa, fructosa o povidona, polialcoholes tales como sorbitol, manitol, maltitol, xilitol e isomaltitol, maltodextrina, óxido de polietileno, povidona, copovidona, gelatina, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, alcohol de polivinilo, polixámero, o combinaciones de los mismos. En la presente invención, dicho polímero soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en derivados de polivinilo soluble en agua seleccionado de entre polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado y alcohol de polivinilo y mezclas de los mismos.

En el primer aspecto de la invención, dicho polímero soluble en agua está presente en una cantidad en peso superior al 40% del peso total del revestimiento.

De acuerdo con la presente invención, el revestimiento de la unidad de dosificación de ácido acetilsalicílico es sustancialmente libre desde un polímero insoluble en agua o un polímero entérico. El término "sustancialmente libre" como se usa en el presente documento se refiere a la presencia de sustancia(s) a la que se refiere, es decir, un

30 polímero insoluble en agua o un polímero entérico, en cantidades que oscilan entre 0 y 5% en peso, más preferentemente en cantidades que oscilan entre 0 y 1% en peso de la composición del revestimiento. En una realización preferente, dicho revestimiento no contiene más de alrededor del 0,1% en peso de la composición del revestimiento de un polímero insoluble en agua o polímero entérico.

35 Entre los ejemplos de polímeros insolubles en agua se comprenden polímeros hidrófobos sintéticos o semisintéticos tales como etilcelulosa, copolímero de aminoalquil metacrilato RS, copolímero de etil acrilato-metil metacrilato, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y acetato de celulosa.

Como se conoce en la técnica, el ácido acetilsalicílico puede conducir a enfermedades estomacales en un uso a largo plazo. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, las unidades de ácido acetilsalicílico pueden comprender opcionalmente una capa de revestimiento entérico. Dicha capa de revestimiento se incluiría preferentemente entre el núcleo de ácido acetilsalicílico y el revestimiento de polímero soluble en agua. Los revestimientos entéricos o gastrorresistentes se dirigen a resistir el fluido gástrico y a liberar la sustancia o sustancias activas en el fluido intestinal.

45 Los materiales de revestimiento que se pueden usar en el revestimiento entérico de dichas formas de dosificación se pueden seleccionar de entre copolímeros metacrílicos, por ejemplo, ácido metacrílico/metilmetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metilacrilato/metilmetacrilato, goma laca, ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de

50 hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos de acetato de celulosa, ftalatos de acetato de polivinilo o combinaciones de los mismos. Los plastificantes comúnmente usados que pueden ser adecuados para polímeros entéricos particulares pueden usarse. Se apreciará que cualquier polímero con plastificante adecuado se puede usar en sistemas acuosos o no acuosos para formar un revestimiento entérico sobre la unidad de dosificación de ácido acetilsalicílico. El revestimiento puede, y normalmente lo hace, contener un plastificante para prevenir la formación de poros y grietas

55 que podrían permitir la penetración de fluidos gástricos.

Las formas de dosificación revestidas de manera entérica se pueden fabricar usando procedimientos y equipo de revestimiento entérico estándares. Por ejemplo, se puede aplicar un revestimiento entérico usando una bandeja de revestimiento, una técnica de pulverización sin aire, un equipo de revestimiento de lecho fluidificado, o similares.

Además del (los) agente(s) activo(s), las unidades de dosificación de la formulación de la invención preparada para administración oral contendrán generalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, rellenos, estabilizadores, surfactantes, agentes colorantes, y similares. Los términos "excipientes farmacéuticamente aceptables", "excipientes farmacéuticamente compatibles", y "excipientes" se usan indistintamente en esta divulgación. Se refieren a sustancias no API (Active Pharmaceutical Ingredients) tales como aglutinantes, diluyentes, lubricantes, disgregantes, rellenos, estabilizadores, surfactantes, agentes colorantes, y similares usados en la formulación de productos farmacéuticos. Generalmente son seguros para su administración en seres humanos de acuerdo con las normas gubernamentales establecidas.

10

Los aglutinantes se usan para impartir cualidades cohesivas a una forma de dosificación. Entre los materiales aglutinantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a, almidón (comprendiendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (comprendiendo sacarosa, glucosa, dextrosa, y lactosa), glicol de polietileno, ceras, y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, alginato de sodio de acacia, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (comprendiendo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares), y arcillas de esmectita lavadas en agua tales como Veegum®.

Los diluyentes se usan típicamente para aumentar el volumen para que en última instancia se obtenga una unidad de dosificación de tamaño práctico, por ejemplo, una tableta. Entre los diluyentes adecuados se incluyen los carbonatos de metales alcalinos, derivados de celulosa (celulosa microcristalina, acetato de celulosa, etc.), fosfatos, maltodextrina, dextrina, fructosa, dextrosa, palmitoestearato de glicerilo, lactitol, lactosa, comprendiendo lactosa de compresión directa, maltosa, manitol, sorbitol, almidón, talco, xilitol y/o hidratos de los mismos y/o derivados de los mismos.

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

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

Los agentes básicos de la presente invención son tanto solubles en agua como insolubles en agua y se seleccionan de entre un grupo que comprende meglumina, trometamol, bicarbonato sódico, carbonato sódico, citrato sódico, gluconato cálcico, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno dipotásico, fosfato tripotásico, tartrato sódico, acetato sódico, glicerofosfato cálcico, óxido magnésico, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, dihidroxialuminio, carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato de aluminio, aminoacetato de hidroxialuminio, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, glucosamina, etilendiamina, trietilendiamina, isopropilamina, diisopropilamina o combinaciones de los mismos.

Los estabilizadores se usan para inhibir o retrasar las reacciones de descomposición del fármaco que comprenden, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

Los surfactantes pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros, o agentes tensioactivos. Los surfactantes que se pueden usar opcionalmente en la presente invención se seleccionan de entre un grupo que comprende lauril sulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina, dextrano, ésteres de sorbitano, éteres de alquilo polioxitileno, glicoles de polietileno, estearatos de polietileno, dióxido de silicio coloidal.

Los agentes antiadhesivos se pueden usar en la presente invención con el fin de prevenir que la mezcla que comprende agentes activos se adhieran sobre las superficies del dispositivo o máquina y creen superficies rugosas. Las sustancias usadas para este fin pueden comprender uno o más componentes seleccionados de entre un grupo que comprende talco, dióxido de silicón coloidal (Aerosil, Syloid, Cab-OSil), estearato magnésico y almidón de maíz.



La tasa de liberación que determinan los polímeros 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 sódico, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio o carboximetilcelulosa; polímeros no iónicos tales como hidropropilmetilcelulosa; polisacáridos naturales o sintéticos tales como celulosas de alquilo, hidroxialquilcelulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosa, dextrina, agar, carragenina, pectina, almidón y derivados del almidón o mezclas de los mismos; polímeros celulósicos; polímeros de metacrilato, copolímeros de metacrilato, polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de polivinilpirrolidona-polivinilo, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (de peso molecular alto, medio o bajo), acetopropionato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetofalato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo y mezclas de los mismos.

Como se mencionó anteriormente, las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico (a) muestran un perfil de liberación no modificado o convencional. Sin embargo, la tasa de liberación que determina los polímeros como los mencionados en el párrafo anterior, puede usarse también en la forma de dosificación de la presente invención para las otras unidades de dosificación. Por lo tanto, las unidades de dosificación de acuerdo con la invención pueden mostrar un perfil de liberación modificado. El término "liberación modificada" como se usa en el presente documento comprende todos los tipos de perfiles de liberación modificada tal como liberación controlada, liberación sostenida, liberación retrasada, y similares.

Los materiales de revestimiento de película de la presente invención pueden contener los siguientes componentes y/o combinaciones de los mismos: lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, triacetina, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de polivinilo, dietil ftalato, derivados de azúcar, derivados de polivinilo, ceras, grasas y gelatinas, citrato de trietilo, glicéridos, óxido de titanio, talco, alginato de sodio, ácido esteárico, lecitina.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento se dirige a significar esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que suscitará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que un investigador, veterinario, médico y otro terapeuta busca. El régimen de dosificación que utiliza un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en combinación con ácido acetilsalicílico se seleccionará de acuerdo con una variedad de factores que comprende el tipo, las especies, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la condición que se tratará; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto o sal particular o ésteres de los mismos empleados. Ya que dos o más agentes activos diferentes se están usando juntos en una terapia de combinación, la potencia de cada uno de los agentes y los efectos mejorados logrados por combinación de ellos juntos debe también tenerse en cuenta. Una consideración de estos factores también está dentro de la competencia del terapeuta normalmente experto para el fin de determinar las cantidades terapéuticamente efectivas de la combinación de fármaco necesario para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de una condición.

En una realización particular de la invención la cantidad de ácido acetilsalicílico en la formulación está en el intervalo de 10 a 400 mg por unidad de dosificación. Más preferente, la cantidad de ácido acetilsalicílico está en el intervalo de 30 - 100 mg por unidad de dosificación. En una realización más preferente, la cantidad de ácido acetilsalicílico por unidad de dosificación está en el intervalo de 40 - 85, más preferentemente 40 - 60 mg por unidad de dosificación, incluso más preferentemente 50 mg.

La forma de dosificación 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 como normalmente se emplea para tal estatina. Por lo tanto, dependiendo de la estatina particular, puede emplearse en cantidades dentro del intervalo desde aproximadamente 0,1 mg hasta 2000 mg al día en dosis únicas o divididas, y preferentemente desde aproximadamente 0,2 hasta 200 mg al día. El intervalo de dosificación clínico para la atorvastatina es 10 - 80 mg al día. Por lo tanto, en una realización particular de la invención, la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en la forma de dosificación de la invención puede estar en el intervalo de 1 - 40 mg por unidad de dosificación, más preferentemente, desde 5 - 40, incluso más preferentemente desde 5 - 20 mg por unidad de dosificación. En una realización preferente de la invención, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está en forma de dos o más unidades de dosificación en la forma de dosificación de la invención.

En una realización particular de la invención, la composición comprende además una o más unidades de dosificación separadas únicas que comprenden un inhibidor del sistema renina-angiotensina como un tercer agente

activo.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea y la homeostasis de volumen, y el papel decisivo en la fisiopatología de las enfermedades cardiovascular, renales y metabólicas. La renina se segrega por el riñón en respuesta a una disminución en el volumen de circulación y la presión sanguínea, y aferra el sustrato angiotensinógeno para formar el deca péptido inactivo, angiotensina I (Ang I). El Ang I se convierte en el octapéptido activo, angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). El Ang II interactúa con los receptores celulares, en particular los receptores ATI, que inducen la vasoconstricción y la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y de las terminaciones nerviosas de la médula suprarrenal y de unión. También promueve la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Además, El Ang II inhibe la liberación de renina, promoviendo así una retroalimentación negativa en el sistema. Por consiguiente, El Ang II actúa en varios niveles (por ejemplo, vasculatura, sistema nervioso simpático, corteza y médula de la glándula suprarrenal) para aumentar la resistencia vascular y la presión sanguínea.

El RAAS puede bloquearse en diversos niveles. Los inhibidores de la renina, Los inhibidores de la ECA (IECA) y los bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB) representan las principales clases de fármacos que bloquean el RAAS. Cada clase de fármaco individual tiene un modo de acción diferente y así bloquea el RAAS en un nivel distinto: Los inhibidores de la renina bloquean el primer paso limitante de velocidad de la cascada RAAS inhibiendo competitivamente la enzima renina, previniendo así la formación de Ang I del angiotensinógeno. Los IECA bloquean el segundo paso de la cascada RAAS inhibiendo competitivamente la enzima ECA, previniendo así la formación de Ang II. Finalmente, Los ARB bloquean el tercer y último paso de la cascada RAAS vinculándose y ocupando los receptores ATI sin activarlos. Por lo tanto, Los ARB previenen la vinculación y activación de dichos receptores ATI mediante Ang II. Se ha divulgado que ciertos polimorfismos genéticos que se reflejan en sistemas cardiovasculares son útiles como biomarcadores para predecir la susceptibilidad o la progresión de la enfermedad, o como una guía para una terapia individualizada, incluyendo una terapia farmacológica.

Los inhibidores de la renina a los que se aplica la presente invención son cualquiera de aquellos que tienen actividad in vivo inhibitoria de la renina. Los inhibidores de la renina para su uso en el presente documento comprenden, pero no se limitan a, aquellos divulgados en el documento EP678.503, WO 00/64887, WO 00/064873, WO 2005/051895, WO 2006/095020, US 2009/0076062, WO 2011/056126, Yokokawa y col. (Expert Opin. Ther. Patentes 18(6):581-602, 2008), y Maibaum y col. (Expert Opin. Ther. Patentes 13(5):589-603, 2003). Por otra parte, los inhibidores de la renina adecuados comprenden compuestos que tienen características estructurales diferentes. En una realización, el inhibidor de la renina se selecciona preferentemente de entre aliskiren, ditekiren, terlakiren, zankiren, RO 66-1132, RO 66-1168, VTP27999, ACT-280778, y TAK-272, y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados e isómeros 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 la angiotensina II de tipo 1 (receptores ATI). Entre los ARB adecuados para su uso en el presente documento se incluyen, pero no se limitan a, losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177, y ZD-8731, y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados e isómeros de los mismos.

En una realización preferente, el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Un IECA de acuerdo con la invención es cualquier molécula que puede inhibir específicamente la actividad enzimática de la enzima convertidora de angiotensina. Entre los IECA adecuados para su uso en el presente documento se incluyen, pero no se limitan a, benazepril, benazeprilat, captopril, zofenopril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, ceronapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, alacepril, cilazapril, delapril, imidapril, rentiapril, spirapril, temocapril, y moveltipril, y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados e isómeros de los mismos. En una realización, el IECA preferente es ramipril y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El ramipril es un profármaco, que se hidroliza rápidamente después de la absorción para el metabolito activo ramiprilat. El ramipril y el ramiprilat inhiben la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La ECA es un petidil-dipetidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora, la angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de la ECA da como resultado una angiotensina II de plasma disminuido, que conduce a una actividad vasopresora disminuida y a una secreción de aldosterona disminuida. La última disminución puede dar como resultado un pequeño aumento de potasio sérico. El efecto del ramipril en hipertensión parece dar como resultado al menos en parte a partir de la

inhibición de tanto el tejido como de la actividad de la ECA que circula, reduciendo así la formación de angiotensina II en tejido y plasma. La administración de ramipril en pacientes con resultados de hipertensión leves o moderados da como resultado una reducción de tanto la presión sanguínea en posición tumbada como de pie hasta aproximadamente la misma medida sin taquicardia compensatoria. La hipotensión postural sintomática es infrecuente, aunque puede ocurrir en pacientes pobres en sal y/o volumen. El ramipril puede reducir significativamente la incidencia de las causas de IM, accidente o muerte cardiovascular en pacientes mayores o igual a 55 años que están en un riesgo aumentado para el desarrollo de eventos cardiovasculares isquémicos.

En una realización particular de la invención, las unidades de dosificación del inhibidor de la ECA tienen un perfil de liberación no modificado. En otra realización particular, dicho inhibidor de la ECA está en forma de una o más unidades de dosificación separadas únicas seleccionadas de entre el grupo que consiste en tabletas, partículas, gránulos, bolitas y cápsulas. En una realización preferente, dichas unidades de dosificación son unidades de dosificación revestidas.

En promedio, la dosis diaria de ramipril en un paciente que pesa aproximadamente 75 kg es al menos 0,001 mg/kg, preferentemente 0,01 mg/kg, hasta aproximadamente 20 mg/kg, preferente 1 mg/kg, de peso corporal. En una realización particular de la invención, la cantidad de ramipril en 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.

**20 EJEMPLOS**

Las tabletas revestidas de película que comprenden ácido acetilsalicílico (ASA), atorvastatina y ramipril se fabricaron y encapsularon (Cápsulas de AAR). Como se mencionó anteriormente, se pueden usar diferentes polímeros de formación de película de acuerdo con la presente invención. El término PVA como se usa en el presente documento se refiere a un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado.

Fabricación de tabletas revestidas de atorvastatina

Las tabletas de atorvastatina se fabricaron por granulación húmeda usando un mezclador de alta tasa de corte en un secador de lecho fluidizado. La solución de granulación se preparó dispersando polisorbato 80 e hidroxipropilcelulosa en agua purificada. Los componentes intragranulares (ver Tabla 2) se incorporaron a la mezcla que se granulará. Por último, los componentes extragranulares (ver Tabla 2) se añadieron y se mezclaron con los gránulos obtenidos. Cada mezcla se comprimió en una máquina de prensa rotativa. Después de la compresión en tabletas, se revistieron con película los núcleos obtenidos.

Fabricación de tabletas revestidas de ASA

El ácido acetilsalicílico, el glicolato sódico de almidón y la celulosa microcristalina se tamizaron en las proporciones apropiadas (ver Tabla 5) y se mezclaron. El talco (lubricante) se tamizó y se mezcló con la mezcla previamente obtenida y la mezcla final comprimida. El núcleo resultante se revistió con la solución de formación de película acuosa.

Las tabletas revestidas de película de atorvastatina (10 mg o 20 mg) y ASA (40,5; 50 mg o 100 mg) se fabricaron como se describió anteriormente y se encapsularon junto con tabletas revestidas de película de ramipril (2,5, 5 o 10 mg). Las tabletas revestidas de película de ramipril están disponibles de manera comercial.

La composición de las cápsulas fabricadas fueron las siguientes:

Tabla 1: Composición de cápsulas de AAR

Componente	Ejemplo 1 de cápsulas AAR (tableta/cápsula)	Ejemplo 2 de cápsulas AAR (tableta/cápsula)
Tabletas revestidas de película de 100 mg de ASA	1	
Tabletas revestidas de película de 50 mg de ASA	-	2
Tabletas revestidas de película de 10/20 mg de atorvastatina	2	2
Tabletas revestidas de película	1	1

de 10 mg de ramipril		
----------------------	--	--

Tabla 2: composición de las tabletas revestidas de película de 10 mg de atorvastatina

Componente	(mg/tableta)
<b>Intragranular</b>	
atorvastatina de calcio trihidrato(1)	10,845
lactosa monohidrato	36,805
almidón pregelatinizado	21,000
carbonato cálcico	29,600
hidroxipropilcelulosa	3,000
Polisorbato 80	1,000
agua purificada(2)	22,000
total (mg)	102,25
<b>Extragranular</b>	
crospovidona	6,000
sílice coloidal anhidro	1,000
estearato de magnesio	0,750
total (mg)	110,000
<b>Revestimiento de película</b>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	
revestimiento	3,300
agua purificada <sup>(2)</sup>	22,000
Total (mg)	113,300
(1) Equivalente a 10 mg de atorvastatina. La pureza de la atorvastatina de calcio trihidrato se corrige lactosa monohidrato.	
(2) Retirada durante el proceso de fabricación	

5

Tabla 3: composición intragranular de las tabletas revestidas de película de 20 mg de atorvastatina

Componente	(mg/tableta)
<b>Intragranular</b>	
atorvastatina de calcio trihidrato(1)	21,690
lactosa monohidrato	35,360
almidón pregelatinizado	21,000
carbonato cálcico	49,200
hidroxipropilcelulosa	3,000
Polisorbato 80	2,000
agua purificada <sup>(2)</sup>	27,000
total (mg)	132,250
<b>Extragranular</b>	
Crospovidona	6,000
sílice coloidal anhidro	1,000
estearato de magnesio	0,750
total (mg)	140,000
<b>Revestimiento de película</b>	
Revestimiento de hidroxipropilmetilcelulosa	4,200
agua purificada <sup>(2)</sup>	28,000
Total (mg)	144,200
(1) Equivalente a 20 mg de atorvastatina. La pureza de la atorvastatina de calcio trihidrato se corrige lactosa monohidrato.	
(2) Retirada durante el proceso de fabricación	

10

Tabla 4: Composición de las tabletas revestidas de película de 100 mg, 50 mg y 40,5 mg de ASA

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
<b>TOTAL</b>		<b>125,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>

En el producto terminado las tabletas revestidas de película de atorvastatina se colocaron dentro de una cápsula 5 junto con tabletas revestidas de película de ramipril y tabletas revestidas de película de ácido acetilsalicílico (ASA).

Con el fin de mejorar la estabilidad de la formulación, un alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, se usó como agente de formación de película para las tabletas de ácido acetilsalicílico (ASA). Se probaron diferentes cantidades de revestimiento de película para las tabletas de ASA: 2,17 mg/cm<sup>2</sup>, 4,3 mg/cm<sup>2</sup> y 8,7 mg/cm<sup>2</sup>.

10

Tabla 5: composición del revestimiento de PVA

Componente	% en peso
alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado	45,50
dióxido de titanio	30,00
Talco	22,00
lecitina de soja	2,00
goma de xantano	0,50
Total	100,00

Se probó la presencia de impurezas de atorvastatina en cápsulas que comprenden tabletas revestidas de película de 15 ASA (una tableta de 100 mg de ASA o 2x50 mg) bajo diferentes condiciones de estrés (40 °C, 30 °C, y 25 °C).

Como se muestra en la Tabla 6, en todos los casos (40 °C, 30 °C, y 25 °C) las tabletas con revestimiento de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de aspirina produjeron niveles de lactona H inferiores a las tabletas con revestimiento de 4,3 mg/cm<sup>2</sup> (nivel estándar).

20

Tabla 6: Impurezas de atorvastatina cuando el ASA se reviste con espesor diferente de los revestimientos de PVA (4,3 mg/cm<sup>2</sup> and 8,7 mg/cm<sup>2</sup>):

Ejemplo 1 de cápsulas de AAR:								
100 mg 4,3 mg/cm <sup>2</sup> de ASA		Inicial	40°C meses	3	30°C meses	3	25°C meses	3
Ensayo de impurezas ASA		100,2	100,6		98,6		100,1	
	Ácido salicílico	0,05	0,71		0,28		0,12	
	Impurezas totales	0,05	0,76		0,35		0,19	
Ensayo de Impurezas ATV		98,7	100,5		99,9		101,9	
	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 de cápsulas de AAR:								
50 mg x2 8,7 mg/cm <sup>2</sup> de ASA		Inicial	40°C meses	3	30°C meses	3	25°C meses	3
Ensayo ASA		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 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

Perfil de disolución de tabletas de ASA

Se prepararon formulaciones de fuerza de 50 mg o 40,5 mg de tabletas de ASA (ver Tabla 4) con el fin de comprobar si la tasa de disolución podría mejorarse reduciendo la fuerza de las formulaciones.

Tabla 7: Tasa de disolución comparativa de formulaciones de fuerza de 100 mg y 50 mg de ASA

FORMULACIÓN		100 mg		50 mg (x2)	
PARÁMETRO	UNIDADES	RESULTADOS		RESULTADOS	
Prueba de disolución		5	Media = 38% CV = 23,44%	5	Media = 58% CV = 8,52%
(Tampón de Acetato 0,05 M pH 4.5	minutos,%	15	Media = 96% CV = 5,32%	15	Media = 103% CV = 3,21%
50 rpm; 500 ml)		30	Media = 99% CV = 2,84%	30	Media = 105% CV = 3,09%

10 Se llevaron a cabo pruebas de disolución bajo las siguientes condiciones: tampón de acetato 0,05 M pH 4.5; aparato de 50 rpm de tipo 1 según la Farmacopea Americana; 500 ml.

Los datos de disolución mostraron (ver Figura 1 y Tabla 7) una mejora en el perfil de disolución de las tabletas de ASA cuando la fuerza de la formulación se reduce. La tasa de disolución de dos tabletas de 50 mg de ácido acetilsalicílico es más rápida que una de 100 mg de ácido acetilsalicílico.

El siguiente paso fue probar si se obtenían resultados similares cuando se usan tabletas revestidas de película. Se probó el efecto del revestimiento de PVA en el perfil de disolución de las tabletas revestidas de película de 50 mg de ASA comparado con las tabletas de 100 mg de ASA. Se probaron diferentes cantidades del agente de revestimiento de película: 2,17 mg/cm<sup>2</sup>, 4,3 mg/cm<sup>2</sup> y 8,7 mg/cm<sup>2</sup>.

Como se muestra en la Tabla 8 y en la Figura 2, aumentando la cantidad de revestimiento en más de 4,3 mg/cm<sup>2</sup>, el perfil de disolución de las tabletas de 100 mg de ASA se afecta. Los valores medios de% disuelto en 15 minutos están alrededor del 85% en tabletas de ASA que comprenden revestimientos de 2,17 mg/cm<sup>2</sup> y 4,3 mg/cm<sup>2</sup>. Sin embargo, dicho valor es inferior al 75% en tabletas que comprenden revestimientos de 8,7 mg/cm<sup>2</sup>.

Condiciones de la prueba de disolución:

Aparato: USP 1 (cesta)

Velocidad de agitación: 50 rpm

30 Volumen de disolución: 500 ml

Medios de disolución: tampón de acetato pH 4.5

Tabla 8: Resultados de la disolución de las tabletas revestidas de película de 100 mg de ASA

Tiempo (min)	Tableta de 2,17 mg/cm <sup>2</sup> revestida de película de 100 mg de ASA	Tabletas de 4,3 mg/cm <sup>2</sup> revestidas de película de 100 mg de ASA	Tabletas de 8,7 mg/cm <sup>2</sup> revestidas de película de 100 mg de ASA
0	0	0	0
5	22	33	13

15	88	87	72
30	105	97	101

Sin embargo, como se muestra en la Tabla 9, las tabletas de 50 mg de ASA que comprenden revestimientos de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> no muestran ningún efecto negativo en el perfil de disolución, ya que en los valores medios en 15 minutos de% disuelto están alrededor de 85%.

5

Tabla 9: Resultados de la disolución de tabletas revestidas de PVA de 2x50 mg de ASA

Tiempo (min)	Tabletas de 2,17 mg/cm <sup>2</sup> revestidas de película de 50 mg de ASA	Tabletas de 4,3 mg/cm <sup>2</sup> revestidas de película de 50 mg de ASA	Tabletas de 8,7 mg/cm <sup>2</sup> revestidas de película de 50 mg de ASA
0	0	0	0
5	41	47	33
15	94	96	101
30	101	106	115

Los resultados de la disolución (ver Figura 3; Tablas 8 y 9) muestran que la tasa de disolución de 2 tabletas de 50 mg de ASA es en todos los casos (2,17 mg/cm<sup>2</sup>, 4,3 mg/cm<sup>2</sup>, y 8,7 mg/cm<sup>2</sup>) más rápida que la de una tableta de 100 mg de ASA. También, comparando el perfil de disolución de tabletas de 50 mg y de tabletas de 100 mg con revestimientos de 4,3 mg/cm<sup>2</sup> 8,7 mg/cm<sup>2</sup>, se puede observar que las tabletas de 50 mg (2x) con revestimientos de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> se disuelven más rápido que las tabletas de 100 mg con revestimientos de 4,3 mg/cm<sup>2</sup>.

15 Los perfiles de disolución de cápsulas de AAR que contienen tabletas revestidas de película con 50 mg x 2 de ASA con 8,7 mg/cm<sup>2</sup> también se llevaron a cabo en diferentes condiciones:

Condiciones de la prueba de disolución:

Aparato: USP 1 (cesta)

20 Velocidad de agitación: 100 rpm

Volumen de disolución: 900 ml

Medios de disolución: tampón de acetato pH 4.5

Los resultados fueron los siguientes (Tabla 10 y Figura 4):

25

Tabla 10: resultados de la disolución de% de ASA disuelto en cápsulas AAR

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

Condiciones de la prueba de disolución:

30

Aparato: USP 1 (cesta)

Velocidad de agitación: 100 rpm

Volumen de disolución: 900 ml

Medios de disolución: tampón de fosfato pH 6.8

35

Los resultados fueron los siguientes (Tabla 11 y Figura 5):

Tabla 11: resultados de la disolución de% de ASA disuelto en cápsulas AAR

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

Como se muestra en la Tabla 10 y Tabla 11, La cápsula de AAR que contiene x2 tabletas revestidas de película de 50 mg de ASA, que comprenden 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de revestimiento de la tableta, muestra valores medios de alrededor del 80% en 15 minutos en el caso de pH 4.5 y cerca del 75% a pH 6.8.

Una formulación que comprende tabletas de ASA con revestimientos de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> proporciona más protección y aislamiento a la tableta de ácido acetilsalicílico, haciendo más difícil que el ácido salicílico pueda sublimar y pueda desencadenar la degradación de los otros componentes, en particular, de atorvastatina o rosuvastatina dentro de la cápsula final.



**REIVINDICACIONES**

1. Una forma de dosificación farmacéutica administrable de manera oral para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad cardiovascular que comprende:
- 5 (a) ácido acetilsalicílico como un primer agente activo; y  
(b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como un segundo agente activo, donde dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas, y
- 10 donde
- (a) son dos o más unidades de dosificación revestidas separadas únicas que comprenden uno o más polímeros solubles en agua en dicho revestimiento y estando dicho revestimiento sustancialmente libre desde un polímero insoluble en agua o un polímero entérico, lo que significa en una cantidad que oscila entre 0 y 5% en peso de la
- 15 composición del revestimiento; y donde la cantidad de revestimiento está comprendida de 8 a 12 mg/cm<sup>2</sup>; y que comprende un perfil de liberación no modificado; y  
(b) es una o más unidades de dosificación revestidas separadas únicas;
- las unidades de dosificación están en forma de tabletas, y
- 20 el polímero soluble en agua está presente en una cantidad en peso superior al 40% del peso total del revestimiento y se selecciona de entre el grupo que consiste en un derivado de polivinilo soluble en agua seleccionado de entre polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, alcohol de polivinilo, y mezclas de los mismos.
- 25 2. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha forma de dosificación está en forma de una cápsula.
3. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el polímero soluble en agua se selecciona de entre el grupo que consiste en alcohol de polivinilo
- 30 parcialmente hidrolizado, alcohol de polivinilo, y mezclas de los mismos.
4. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las unidades de dosificación de ácido acetilsalicílico (a) muestran un porcentaje igual o superior al 65%, preferentemente superior al 75%, más preferentemente superior al 80% e incluso más preferentemente superior al 85% de ácido acetilsalicílico disuelto en 60 minutos, preferentemente en 30 minutos y más preferentemente en 15 minutos en un aparato de tipo 1 según la Farmacopea Americana (USP) en un tampón de acetato 0,05 M, a pH 4.5, 100 rpm en un volumen de 900 ml.
- 35 5. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las unidades de dosificación (a) y (b) están en forma de tabletas revestidas.
- 40 6. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de ácido acetilsalicílico en dicha forma de dosificación está en el intervalo de 10 a 400 mg por unidad de dosificación.
- 45 7. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en dicha forma de dosificación está en el intervalo de 5 a 40 mg por unidad de dosificación.
- 50 8. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está en forma de dos o más unidades de dosificación.
9. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una o más unidades de dosificación separadas únicas que comprenden un
- 55 inhibidor del sistema renina-angiotensina como un tercer agente activo.
10. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación anterior, donde el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la ECA seleccionado de entre el grupo que consiste en ramipril, captopril, cilzapril, delapril, enalapril, fentiapril, fosinopril, indolapril, lisinopril, perindopril, pivopril, quinapril,

spirapril, trandolapril, y zofenopril y sales farmacéuticamente aceptables o un bloqueador del receptor de angiotensina seleccionado de entre el grupo que consiste en losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177, y ZD-8731, y sales farmacéuticamente aceptables.

5

11. La forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación anterior, donde dicho inhibidor de la ECA es ramipril y sales farmacéuticamente aceptables.

Figura 1

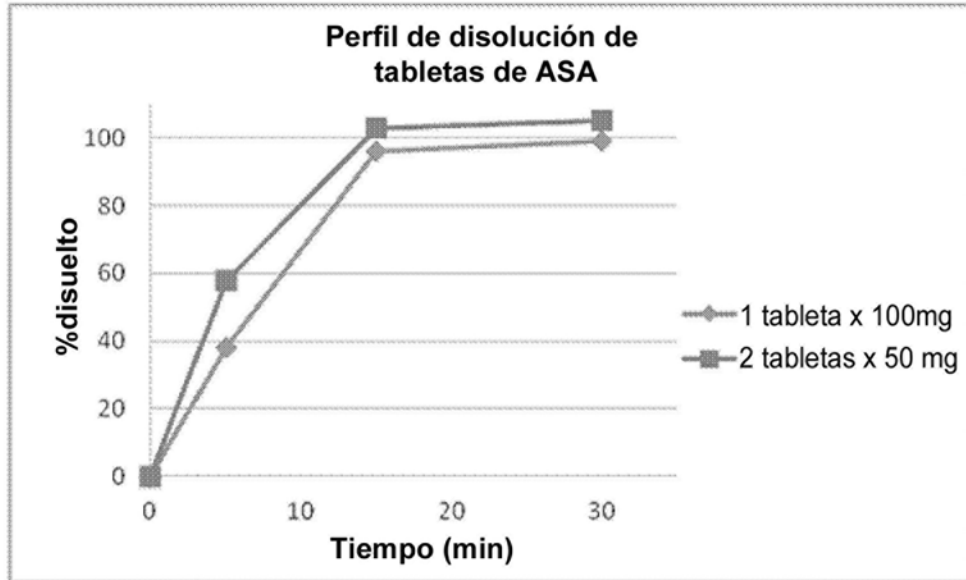


Figura 2

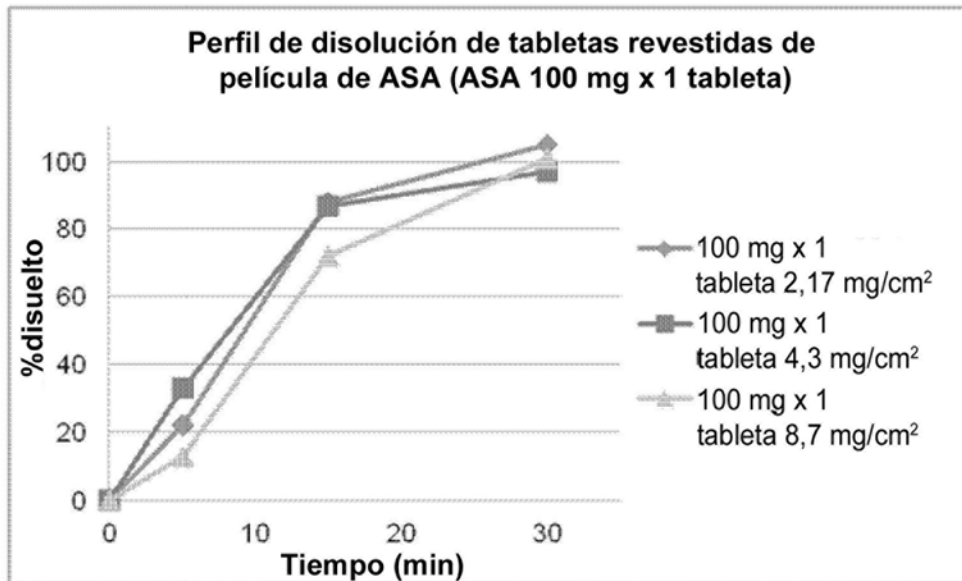


Figura 3

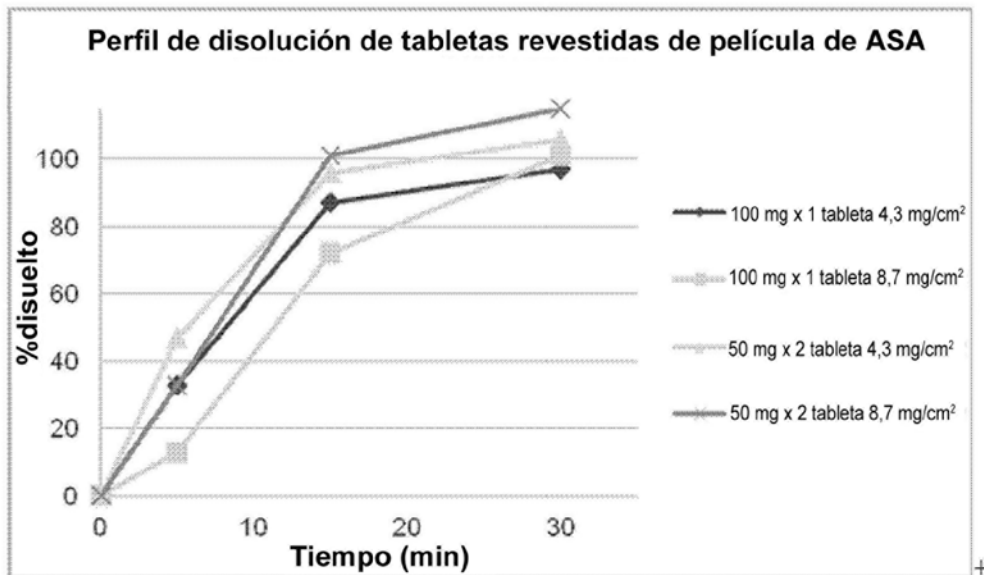


Figura 4

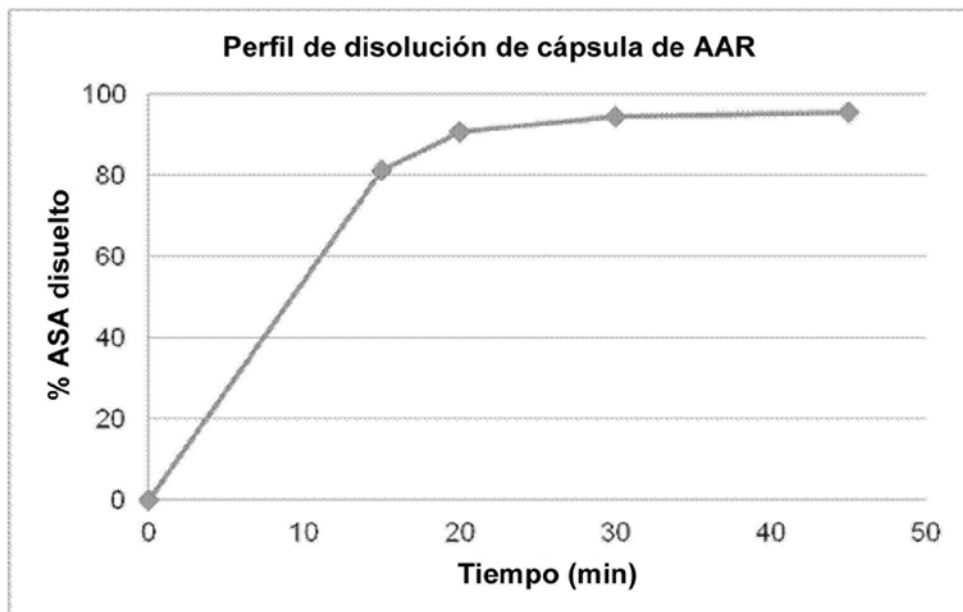


Figura 5

