



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 905**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 9/32** (2006.01)

**A61K 9/36** (2006.01)

**A61K 31/366** (2006.01)

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61K 31/525** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725528 .9**

96 Fecha de presentación : **24.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2026769**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54

Título: **Comprimido bicapa para la prevención de los accidentes cardiovasculares.**

30

Prioridad: **24.05.2006 ES 200601355**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.07.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.07.2010**

73

Titular/es: **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**  
**Gran Vía Carlos III, 94**  
**08028 Barcelona, ES**

72

Inventor/es: **Guerrero, Marta;**  
**Orriols, Anna y**  
**Guglietta, Antonio**

74

Agente: **Civanto Villar, Alicia**

ES 2 342 905 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**

Comprimido bicapa para la prevención de los accidentes cardiovasculares.

**5 Campo de la técnica**

La invención se encuadra en el sector técnico de las composiciones farmacéuticas para la prevención de los accidentes cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Más específicamente la invención se refiere a un comprimido bicapa que comprende una combinación de un compuesto de simvastatina, un compuesto de lisinopril y un compuesto de ácido fólico.

**Estado de la técnica**

15 La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y morbilidad en el mundo desarrollado y se está convirtiendo en la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Aunque se conocen bien los factores de riesgo cardiovascular, el control de los mismos es sub-óptimo incluso en los países más desarrollados. Sin duda alguna, los cambios en la alimentación y el estilo de vida disminuyen el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha trabajado suficiente en identificar de la manera más eficiente y costo-efectiva de implementar esos cambios en el estilo de vida. Por otra parte, el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular son caros y su coste está aumentando.

Es bien conocido que el bajo cumplimiento de los tratamientos prescritos y auto-administrados es un gran problema en el tratamiento de las enfermedades crónicas, como es el caso de la enfermedad cardiovascular. En los países desarrollados, se estima que el cumplimiento a los tratamientos crónicos es del 50%. Las implicaciones del pobre cumplimiento del tratamiento son importantes tanto para el individuo como para la sociedad. Para el paciente se reducen los beneficios del tratamiento, dando lugar a un infra-tratamiento, dificultando al médico la evaluación de la eficacia y la determinación de la mejor dosificación. Para la sociedad, el pobre cumplimiento conlleva la generación de desechos químicos, el aumento del costo sanitario y la automedicación.

La complejidad de la dosificación y los efectos adversos son los factores relacionados con el medicamento que más influencia tienen en el cumplimiento de la prescripción. Tanto la complejidad de la dosificación como los efectos adversos incrementan de manera rápida con el uso de múltiples terapias para la enfermedad a tratar o por el tratamiento de más de una enfermedad en el mismo paciente, dando lugar a un menor cumplimiento de la medicación.

En este contexto, Wald y Law (Br. Med. J. 326, No. 7404, 1419-23, 2003) acuñaron el término “polypill” (polipíldora) referido a la hipotética combinación de fármacos tales como estatinas, antihipertensivos, aspirina y vitaminas, como el ácido fólico, para ser usados en un comprimido único diario. Estos autores recomendaron el uso de la polipíldora como una manera de evitar las complicaciones de la enfermedad cardiovascular con unas reacciones adversas mínimas en base a meta-análisis llevados a cabo con estudios clínicos de corta duración. De este modo la prevención cardiovascular basada en la polipíldora conteniendo diversos componentes eficaces en el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular evitarían una alta proporción de cardiopatías isquémicas e ictus. Concluyeron que la estrategia de la polipíldora sería segura y que su uso generalizado tendría un impacto superior en la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los países occidentales que cualquier otra intervención y estimaron que la polipíldora podría llegar a reducir la incidencia de la enfermedad coronaria y del ictus en un 88 y un 80% respectivamente.

Los autores analizaron los pacientes más adecuados para tomar la polipíldora. Serían candidatos los pacientes que hubieran padecido un síndrome coronario agudo o un ictus isquémico, pacientes con angina crónica estable, episodios isquémicos transitorios, y diabéticos. Entre la población sin enfermedad previa, el factor más determinante es la edad. Como que el 96% de las muertes por síndrome coronario agudo o ictus sucede en mayores de 55 años, el tratamiento preventivo de los mayores de 55 años evitaría casi todas esas muertes. Es decir, la mejor estrategia sería tratar a todos los pacientes con enfermedad isquémica y a todos los mayores de 55 años.

En esta dirección, se han publicado diversas patentes acerca de polipíldoras para la prevención cardiovascular.

La patente US6576256 cubre la combinación de un hipocolesterolemante, un inhibidor del sistema renina-angiotensina, aspirina y al menos una vitamina elegida entre vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico.

La solicitud de patente WO0115674 cubre el uso de un agente inhibidor del sistema renina-angiotensina, un agente hipolipemiente, un diurético y aspirina.

La solicitud de patente WO0176632 cubre la combinación de hidroclorotiazida, atenolol y enalapril como agentes antihipertensivos, atorvastatina como agente regulador de lípidos, aspirina como antiagregante plaquetario y ácido fólico para rebajar los niveles séricos de homocisteína.

La solicitud de patente WO03020243 cubre la combinación de un agente hipolipemiente, un inhibidor de la renina-angiotensina y aspirina.

## ES 2 342 905 T3

La solicitud de patente WO2004080488 cubre la combinación de aspirina, un inhibidor de la HMG CoA reductasa y una sustancia antihipertensiva.

5 La solicitud de patente WO2005011586 cubre la combinación de un antagonista de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o un diurético, o ambos, un hipocolesterolemiante, un inhibidor del sistema renina-angiotensina y aspirina.

La solicitud de patente WO2005025673 cubre una combinación de un hipoglicemiante de la familia de las biguanidas, un hipolipemiante y un antihipertensivo.

10 Por otra parte, la simvastatina es uno de los inhibidores de la HMG CoA reductasa más ampliamente prescritos en la terapia de la hipercolesterolemia. Presenta además la ventaja frente a otros compuestos de su familia de que sus impurezas son bien conocidas tanto cualitativa- como cuantitativamente.

15 Análogamente, el lisinopril es uno de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina más ampliamente prescritos en la terapia de la hipertensión. Desde el punto de vista farmacotécnico presenta la ventaja frente a otros compuestos de su familia de que se obtiene con menos impurezas y de que es uno de los más solubles en agua, lo cual redundará en una mayor facilidad de absorción.

20 A su vez, existe una evidencia creciente de que los altos niveles de homocisteína están asociados a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria y cerebrovascular isquémicas. En este sentido, el ácido fólico se considera un regulador o normalizador de los valores elevados de homocisteína. El mecanismo de la asociación es desconocido, pero es bien conocido que el ácido fólico disminuye los niveles plasmáticos de homocisteína al aumentar su catabolismo.

25 No existe ningún artículo que haga referencia a la combinación de estos tres principios activos, ya sea a nivel de farmacología o de clínica, entendiéndose por combinación tanto la administración de los tres componentes en una sola forma farmacéutica como la administración concomitante de los tres en varias formas. Tampoco existe ninguna patente que ejemplifique dicha combinación, ya sea la formulación de los tres compuestos como principios activos únicos en una sola forma farmacéutica o bien la administración concomitante de los tres por separado.

30 Así, parece recomendable disponer de una combinación de simvastatina, lisinopril y ácido fólico que comprenda en una y misma forma farmacéutica una dosificación óptima de los tres principios activos para la prevención de los accidentes cardiovasculares en la población de alto riesgo. En particular, son poblaciones de alto riesgo las personas mayores de 55 años, los enfermos con historia de angor pectoris, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, nefropatía, niveles séricos de homocisteína elevados, paro cardíaco o restenosis, los fumadores, los obesos y los sedentarios.

### Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 muestra la forma y las dimensiones estándar de un comprimido bicapa objeto de la presente invención de 360 mg.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación *in vitro* de cada uno de los principios activos del comprimido bicapa elaborado por compresión directa y de los principios activos por separado correspondientes a cada compartimiento.

45 La Figura 3 muestra el perfil de liberación *in vitro* de cada uno de los principios activos del comprimido bicapa elaborado por granulación vía húmeda y de los principios activos por separado correspondientes a cada compartimiento.

### Descripción detallada de la invención

50 La presente invención resuelve la necesidad anteriormente mencionada de disponer de una combinación de simvastatina, lisinopril y ácido fólico en una única forma farmacéutica a dosis óptimas, al proporcionar un comprimido bicapa que comprende los dos siguientes compartimientos:

- 55 - un compartimiento (i) que comprende como principio activo un compuesto de simvastatina farmacéuticamente aceptable; y
- un compartimiento (ii) que comprende como principios activos un compuesto de lisinopril farmacéuticamente aceptable y un compuesto de ácido fólico farmacéuticamente aceptable;
- 60 caracterizado porque ambos compartimientos se encuentran aislados entre sí.

65 En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de simvastatina farmacéuticamente aceptable utilizado es simvastatina libre, el compuesto de lisinopril farmacéuticamente aceptable se elige indistintamente entre lisinopril libre y lisinopril dihidrato y el compuesto de ácido fólico farmacéuticamente aceptable se elige indistintamente entre ácido fólico libre y ácido fólico dihidrato. De preferencia el compuesto de ácido fólico es ácido fólico libre.

## ES 2 342 905 T3

La cantidad de simvastatina utilizada en cada comprimido se encuentra en una cantidad comprendida entre 2.5 y 20 mg, ambos inclusive, preferentemente entre 5 y 10 mg, el compuesto de lisinopril está en una cantidad comprendida entre 1 y 10 mg, ambos inclusive, preferentemente entre 2.5 y 5 mg, y el ácido fólico está en una cantidad comprendida entre 0.1 y 1 mg ambos inclusive, preferentemente entre 0.2 y 0.5 mg, ambos inclusive.

5 La simvastatina es altamente sensible a la luz y a la humedad. Este es el motivo por el cual en el comprimido de la presente invención este compuesto está aislado en un compartimiento distinto del ocupado por el lisinopril y el ácido fólico.

10 En una realización preferida de la presente invención, el comprimido se obtiene por compresión directa.

En una realización preferida de la presente invención, el comprimido se obtiene por granulación por vía húmeda.

15 En una realización preferida de la presente invención, cuando el comprimido se obtiene por compresión directa comprende los siguientes excipientes apropiados:

- para el compartimiento (i) un agente disgregante, un agente deslizante, un agente diluyente, un agente lubricante y un agente antiadherente; y

20 - para el compartimiento (ii) un agente diluyente, un agente disgregante, un agente deslizante y un agente antiadherente.

25 El agente disgregante del compartimiento (i) se elige entre la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, la crospovidona, el lauril sulfato sódico, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

30 El agente deslizante del compartimiento (i) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

35 El agente diluyente del compartimiento (i) se elige entre la celulosa microcristalina silicificada, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, la lactosa anhidra, la lactosa hidratada, el fosfato cálcico, el fosfato dicálcico, el fosfato tricálcico, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, el inositol, la trehalosa, el xilitol, el almidón de maíz, el caolín, la bentonita, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 90% del peso del compartimiento ambos inclusive.

40 El agente lubricante del compartimiento (i) se elige entre el talco, el benzoato sódico, el poloxamer, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes lubricantes esté comprendido entre el 1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

45 El agente antiadherente del compartimiento (i) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq 6000$ , y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

50 El agente diluyente del compartimiento (ii) se elige entre la celulosa microcristalina silicificada, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, la lactosa anhidra, la lactosa hidratada, el fosfato cálcico, el fosfato dicálcico, el fosfato tricálcico, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, el inositol, la trehalosa, el xilitol, el almidón de maíz, el caolín, la bentonita, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 95% del peso del compartimiento ambos inclusive.

55 El agente deslizante del compartimiento (ii) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

60 El agente disgregante del compartimiento (ii) se elige entre la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, la crospovidona, el lauril sulfato sódico, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

65 El agente antiadherente del compartimiento (ii) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq 6000$ , y análogos, y sus mezclas.

## ES 2 342 905 T3

En una realización preferida de la presente invención, cuando el comprimido se obtiene por granulación por vía húmeda comprende los siguientes excipientes apropiados:

- para el compartimiento (i) un agente disgregante, un agente deslizante, un agente diluyente, un agente aglutinante, un agente solubilizante, un agente lubricante y un agente antiadherente; y
- para el compartimiento (ii) un agente disgregante, un agente deslizante, un agente diluyente, un agente aglutinante y un agente antiadherente.

El agente disgregante del compartimiento (i) se elige entre la crospovidona, la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, el lauril sulfato sódico, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente deslizante del compartimiento (i) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente diluyente del compartimiento (i) se elige entre la celulosa microcristalina silicificada, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, la lactosa anhidra, la lactosa hidratada, el fosfato cálcico, el fosfato dicálcico, el fosfato tricálcico, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, el inositol, la trehalosa, el xilitol, el almidón de maíz, el caolin, la bentonita, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 90% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente aglutinante del compartimiento (i) se elige entre la povidona k-30, la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el almidón pregelatinizado, el engrudo de almidón de maíz, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes aglutinantes esté comprendido entre el 0.5 y el 20% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente solubilizante del compartimiento (i) se elige entre el lauril sulfato sódico, el polisorbato 80, los glicéridos de lauroílo macrogol-32, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes solubilizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 3% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente lubricante del compartimiento (i) se elige entre el talco, el benzoato sódico, el poloxamer, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes lubricantes esté comprendido entre el 1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente antiadherente del compartimiento (i) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq$  6000, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente disgregante del compartimiento (ii) se elige entre la crospovidona, la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, el lauril sulfato sódico, diversas formas de celulosas microcristalinas tales como la celulosa microcristalina PH 101 y la celulosa microcristalina PH 102, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente deslizante del compartimiento (ii) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente diluyente del compartimiento (ii) se elige entre la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 50% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente aglutinante del compartimiento (ii) se elige entre la povidona k-30, la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el almidón pregelatinizado, el engrudo de almidón de maíz, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes aglutinantes esté comprendido entre el 0.5 y el 20% del peso del compartimiento ambos inclusive.

El agente antiadherente del compartimiento (ii) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq$  6000, y análogos, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

## ES 2 342 905 T3

Los agentes deslizantes antes referidos se eligen de manera que la sílice coloidal anhidra pueda oscilar entre el 0.1 y el 1.0%, el almidón de maíz entre el 1.0 y el 10.0%, el talco entre el 1.0 y el 10.0%, y el trisilicato de magnesio entre el 0.1 y el 1.0%, de modo que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% ambos inclusive.

5

Los agentes lubricantes antes referidos se eligen entre el talco, cuya proporción puede oscilar entre el 1.0 y el 10.0%, el benzoato sódico, cuya proporción puede oscilar entre el 2.0 y el 5.0%, y el poloxamer, de tal manera que el peso total de los agentes lubricantes esté comprendido entre el 1 y el 10% ambos inclusive.

10

Los agentes antiadherentes antes referidos se eligen de manera que el estearato magnésico pueda oscilar entre el 0.25 y el 5.0%, el estearil fumarato sódico entre el 0.5 y el 2%, el estearato cálcico entre el 0.5 y el 1.0%, el estearato de zinc entre el 0.5 y el 1.5%, el ácido esteárico entre el 1.0 y el 3.0%, y los polietilenglicoles de P.M.  $\geq$  6000 entre el 0.25 y el 5.0%, de modo que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% ambos inclusive.

15

Los agentes aglutinantes antes referidos se eligen de manera que la povidona pueda oscilar entre el 0.5 y el 5.0%, la hidroxipropilmetilcelulosa entre el 2.0 y el 5.0%, la carboximetilcelulosa sódica entre el 1.0 y el 6.0%, el almidón pregelatinizado entre el 5.0 y el 10.0%, y el engrudo de almidón de maíz entre el 10.0 y el 20.0%, de modo que el peso total de los agentes aglutinantes esté comprendido entre el 0.5 y el 20% ambos inclusive.

20

Los agentes solubilizantes antes referidos se eligen de manera que el lauril sulfato sódico pueda oscilar entre el 1.0 y el 2.0%, el polisorbato 80 (Tween<sup>®</sup> 80, Química Massó, Barcelona, España) entre el 0.1 y el 3.0%, y los glicéridos de lauroílo macrogol-32 (Gelucire<sup>®</sup> 44/14, Gattefosse SA, Saint Priest, Francia) entre el 0.5 y el 1.0%, de modo que el peso total de los agentes solubilizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 3% ambos inclusive.

25

En una realización preferida de la presente invención, el comprimido comprende además un recubrimiento protector de la luz y la humedad. Dicho recubrimiento se efectúa mediante polímeros formadores de cubierta, a elegir entre un polímero acrílico y un derivado celulósico. Cuando se utiliza el polímero acrílico, éste es el copolímero metacrílico butilado básico. Cuando se utiliza el derivado celulósico, se elige entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, y sus mezclas. Opcionalmente puede comprender uno o más lubricantes, uno o más plastificantes, y uno o más opacificantes.

30

El recubrimiento protector de la luz y la humedad se efectúa mediante polímeros formadores de cubierta. Son polímeros formadores de cubierta adecuados para los comprimidos de la presente invención los polímeros acrílicos tipo Eudragit<sup>®</sup>, preferentemente uno de liberación inmediata como el Eudragit<sup>®</sup> EPO (copolímero metacrílico butilado (básico), los derivados celulósicos a elegir entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y análogos, y sus mezclas, las mezclas de dichos polímeros celulósicos formadores de cubierta con lubricantes y opacificantes, o bien las mezclas de tales polímeros con plastificantes y opcionalmente con opacificantes, ya preparadas y a punto para dispersar y aplicar, como el Opadry<sup>®</sup> II (Colorcon, West Point, USA), el Sepifilm<sup>®</sup> LP (Seppic, Paris, Francia), y análogos, y sus mezclas.

35

40

En una realización preferida de la presente invención, el comprimido resultante presenta un peso total comprendido entre 150 y 400 mg, ambos inclusive, preferentemente entre 180 y 380 mg.

45

En una realización preferida de la presente invención, el comprimido se utiliza para la prevención de los accidentes cardiovasculares en pacientes de alto riesgo.

50

En una realización más preferida de la presente invención, el comprimido se utiliza en los pacientes de alto riesgo tales como seres humanos mayores de 55 años, enfermos con historia de angor pectoris, ictus, arterioesclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia, nefropatía, niveles séricos de homocisteína elevados, paro cardíaco o restenosis, personas fumadoras, personas obesas y personas sedentarias.

55

Una realización preferida de la presente invención es proporcionar un método para la prevención de los accidentes cardiovasculares en pacientes de alto riesgo comprendiendo la administración del comprimido descrito.

60

Una realización más preferida de la presente invención es contribuir con un método para la prevención de los accidentes cardiovasculares en pacientes de alto riesgo tales como seres humanos mayores de 55 años, enfermos con historia de angor pectoris, ictus, arterioesclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia, nefropatía, niveles séricos de homocisteína elevados, paro cardíaco o restenosis, personas fumadoras, personas obesas y personas sedentarias, comprendiendo la administración del comprimido descrito.

65

## ES 2 342 905 T3

### Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

#### Ejemplo 1

##### Formulaciones de comprimidos bicapa

En la elaboración de (as formulaciones se utilizaron los siguientes excipientes:

Celulosa microcristalina PH 101, Avicel® - FMC, Barcelona, España;

Celulosa microcristalina PH 102, Avicel® - FMC, Barcelona, España;

Celulosa microcristalina, silicificada, Prosolv® HD 90 - JRS Pharma, Riegate, Surrey, UK;

Croscarmellosa sódica, Ac-Di-Sol® - FMC, Filadelfia, USA;

Crospovidona, Polyplasdone® - ISP Technologies Inc, Calvert City, KY, USA;

Glicéridos de laurolo macrogol-32, Gelucire® 44/14 - Gattefosse SA - Saint Priest, Francia;

Povidona k-30, Plasdone® k29-32 - ISP Technologies Inc, Texas City, TX, USA; y

Sílice coloidal anhidra, Aerosil® 200 - Degussa Corporation, Persippany, USA.

#### a) Formulación fabricada por compresión directa de los dos compartimientos

##### Composición del Primer Compartimiento (A)

	<b>Cantidad (%)</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Función</b>
<b>Simvastatina</b>	<b>5.55</b>	<b>10.0</b>	<b>Principio activo</b>
<b>Ac-Di-Sol® (croscarmellosa sódica)</b>	<b>5.0</b>	<b>9.0</b>	<b>Disgregante</b>
<b>Aerosil® 200 (sílice coloidal anhidra)</b>	<b>0.55</b>	<b>1.0</b>	<b>Deslizante</b>
<b>Prosolv® HD 90 (Celulosa microcristalina silicificada)</b>	<b>84.9</b>	<b>152.8</b>	<b>Diluyente</b>
<b>Talco</b>	<b>3.0</b>	<b>5.4</b>	<b>Lubrificante</b>
<b>Estearato magnésico</b>	<b>1.0</b>	<b>1.8</b>	<b>Antiadherente</b>
<b>Total</b>	<b>100.0</b>	<b>180.0</b>	<b>—</b>

##### Elaboración del Primer Compartimiento (A)

Se pesaron individualmente todos los componentes de la formulación y se tamizaron por un tamiz de 0.5 mm de diámetro a excepción del estearato magnésico. Se mezclaron en túbula durante 15 minutos y se reservó la mezcla. Posteriormente se tamizó por 0.5 mm de diámetro el estearato magnésico y se añadió a la mezcla anterior agitando en túbula durante 5 minutos más para la obtención de la mezcla final para comprimir.

## ES 2 342 905 T3

La mezcla final así obtenida quedó lista para comprimir en máquina de comprimir excéntrica Manesty F3, provista de punzones de 9 mm de diámetro, siendo el peso nominal del comprimido 180 mg. Sin embargo, para la obtención de los comprimidos bicapa dicha mezcla se reservó hasta la fabricación del segundo compartimiento (B).

### 5 *Composición del Segundo Compartimiento (B)*

	<b>Cantidad (%)</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Función</b>
<b>Lisinopril dihidrato</b>	<b>2.77</b>	<b>5.0</b>	<b>Principio activo</b>
<b>Ácido fólico</b>	<b>0.22</b>	<b>0.4</b>	<b>Principio activo</b>
<b>Avicel® PH 101</b> (Celulosa microcristalina PH 101)	<b>45.68</b>	<b>82.2</b>	<b>Diluyente</b>
<b>Avicel® PH 102</b> (Celulosa microcristalina PH 102)	<b>45.68</b>	<b>82.2</b>	<b>Diluyente</b>
<b>Aerosil® 200 (sílice coloidal anhidra)</b>	<b>0.55</b>	<b>1.0</b>	<b>Deslizante</b>
<b>Ac-Di-Sol® (croscarmellosa sódica)</b>	<b>4.44</b>	<b>8.0</b>	<b>Disgregante</b>
<b>Estearato magnésico</b>	<b>0.66</b>	<b>1.2</b>	<b>Antiadherente</b>
<b>Total</b>	<b>100.0</b>	<b>180.0</b>	<b>—</b>

### 45 *Elaboración del Segundo compartimiento (B)*

Se dispersaron en mortero el ácido fólico previamente pesado, añadiendo tracciones de un 5% del total de la celulosa microcristalina de la fórmula también previamente pesada mediante diluciones progresivas. Se pesó el resto de la fórmula menos el estearato magnésico y se añadió a la mezcla anterior. Se tamizó por 0.5 mm y se mezcló en túbula durante 15 minutos.

Finalmente, se pesaron y tamizaron por 0.5 mm el estearato magnésico y se añadió a la mezcla anterior mezclando en túbula durante 5 minutos más.

La mezcla final así obtenida quedó lista para comprimir en máquina de comprimir excéntrica Manesty F3, provista de punzones de 9 mm de diámetro siendo el peso nominal del comprimido 180 mg. Sin embargo, para la obtención de los comprimidos bicapa dicha mezcla se reservó para proceder a la fabricación de comprimidos bicapa junto con la mezcla anteriormente preparada correspondiente al Primer Compartimiento (A).

### 60 *Elaboración de los comprimidos bicapa*

Para fabricar los comprimidos bicapa, se pesaron por separado las cantidades de polvo requeridas para cada compartimiento (180 mg de mezcla correspondiente al Primer Compartimiento (A) y 180 mg de mezcla correspondiente al Segundo Compartimiento (B)). Se utilizó la misma máquina de comprimir excéntrica Manesty F3, provista de punzones cóncavos de 9 mm de diámetro. Se comprimió manualmente la formulación del compartimiento del lisinopril dihidrato y el ácido fólico (B) introduciendo la mezcla en el interior de la matriz de la máquina de comprimir y seguidamente, sin expulsar el comprimido formado de la matriz, se retrocedió en el ciclo de compresión y se llenó el



## ES 2 342 905 T3

Se amasó y se pasó por la granuladora de húmedos con un tamiz de 1.2 mm y a 100 rpm. Se dejó secar durante 20-24 h el granulado obtenido en una estufa a 40°C. Transcurrido este tiempo, se retiró de la estufa y se pasó por la granuladora oscilante con tamiz de 0.8 mm.

5 Se reservaron aproximadamente 2 g para la determinación de la humedad en termobalanza durante 60 min a 90°C.

Se pesó el resto del granulado para así poder calcular los componentes extragranulares necesarios para completar la fórmula. Una vez calculada la cantidad de cada uno de los componentes extragranulares, se pesaron y se tamizaron por 0.5 mm todos a excepción del estearato magnésico.

10 Se mezcló en túbula el granulado intragranular y los excipientes extragranulares durante 15 minutos.

Se pesó y tamizó por 0.5 mm el estearato magnésico y se añadió a la mezcla anterior obtenida, mezclando en túbula durante 5 minutos finales.

15 La mezcla final así obtenida quedó lista para comprimir en máquina de comprimir excéntrica Manesty F3, provista de punzones de 9 mm de diámetro siendo el peso nominal del comprimido 180 mg. Sin embargo, para la obtención de los comprimidos bicapa dicha mezcla se reservó hasta la fabricación del segundo compartimiento (D).

20 *Composición del Segundo Compartimiento (D)*

	<b>Cantidad (%)</b>	<b>Cantidad (mg)</b>	<b>Función</b>
Lisinopril dihidrato	2.77	5.0	Principio activo
Ácido fólico <sup>(1)</sup>	0.22	0.40	Principio activo
Polyplasdone <sup>®</sup> XL (crospovidona)	4.0	7.2	Disgregante
Aerosil <sup>®</sup> 200 (sílice coloidal anhidra)	0.55	1.0	Deslizante
Avicel <sup>®</sup> PH 101 (celulosa microcristalina PH 101)	43.4	78.1	Diluyente
Avicel <sup>®</sup> PH 102 (celulosa microcristalina PH 102)	43.4	78.1	Diluyente
Plasdone <sup>®</sup> k29-32 <sup>(2)</sup> (povidona k-30)	5.0	9.0	Aglutinante
Estearato magnésico	0.66	1.2	Antiadherente
<b>Total</b>	<b>100.0</b>	<b>180.0</b>	—

60 <sup>(1)</sup> Se incorpora en la formulación a través de la solución aglutinante para mejorar su uniformidad dentro del comprimido final, debido a la dosis baja a la que va.

65 <sup>(2)</sup> Se incorpora en la formulación como solución aglutinante al 5.0% en etanol 96°:Agua purificada 50:50.

## ES 2 342 905 T3

### *Elaboración del Segundo Compartimiento (D)*

Forman parte de los excipientes intragranulares el lisinopril dihidrato, el disgregante (crospovidona), el aglutinante (povidona k-30) y el 95% del diluyente (celulosa microcristalina PH101 y PH102). El ácido fólico se incorpora en la solución aglutinante con el fin de obtener una buena distribución del mismo dentro de la mezcla y al final también forma parte del intragranular. Los excipientes extragranulares son el deslizante (sílice coloidal anhidra), el antiadherente (estearato magnésico) y el 5% restante del diluyente (celulosa microcristalina PH101 y PH102).

Se pesaron los componentes intragranulares, se tamizó por 0,5 mm y se homogeneizó en túbula durante 10 min. Se colocó en el mortero para efectuar el amasado.

En un recipiente aparte se preparó la solución aglutinante necesaria para realizar el amasado (con povidona k-30). Se dispersó el ácido fólico en la solución aglutinante, para añadirse posteriormente al amasado sin dejar de agitar magnéticamente dicha solución.

Se amasó y se pasó por la granuladora de húmedos con un tamiz de 1.2 mm y a 100 rpm. Se dejó secar durante 20-24 h el granulado obtenido en una estufa a 40°C. Transcurrido este tiempo, se retiró de la estufa y se pasó por la granuladora oscilante con tamiz de 0.8 mm.

Se reservaron aproximadamente 2 g para la determinación de la humedad en termobalanza durante 60 min a 90°C.

Se pesó el resto del granulado para así poder calcular los componentes extragranulares necesarios para completar la fórmula. Una vez calculada la cantidad de cada uno de los componentes extragranulares, se pesaron y tamizaron por 0.5 mm todos a excepción del estearato magnésico.

Se mezcló en túbula el granulado intragranular y los excipientes extragranulares durante 15 minutos.

Se pesó y tamizó por 0.5 mm el estearato magnésico y se añadió a la mezcla anterior obtenida, mezclando en túbula durante 5 minutos finales.

La mezcla final así obtenida quedó lista para comprimir en máquina de comprimir excéntrica Manesty F3, provista de punzones de 9 mm de diámetro siendo el peso nominal del comprimido 180 mg. Sin embargo, para la obtención de los comprimidos bicapa dicha mezcla se reservó para proceder a la fabricación de comprimidos bicapa junto con la mezcla anteriormente preparada correspondiente al Primer Compartimiento (C).

### *Elaboración de los comprimidos bicapa*

Para fabricar los comprimidos bicapa, se pesaron por separado las cantidades de polvo requeridas para cada compartimiento (180 mg de mezcla correspondiente al Primer Compartimiento (C) y 180 mg de mezcla correspondiente al Segundo Compartimiento (D)). Se utilizó la misma máquina de comprimir excéntrica Manesty F3, provista de punzones cóncavos de 9 mm de diámetro. Se comprimió manualmente la formulación del compartimiento del lisinopril dihidrato y el ácido fólico (D) introduciendo la mezcla en el interior de la matriz de la máquina de comprimir y seguidamente, sin expulsar el comprimido formado de la matriz, se retrocedió en el ciclo de compresión y se llenó el espacio restante dentro de la matriz con la formulación del compartimiento de simvastatina (C) y se completó el ciclo hasta expulsar el comprimido bicapa. Los comprimidos así obtenidos dieron un peso de 360 mg, una resistencia a la ruptura de 180-220 N y una friabilidad inferior a 0.1% sin que se produjera laminación o separación de las dos capas.

Para las dos formulaciones se obtuvieron unas desviaciones inferiores a un 5% en el valor teórico del peso y en las dimensiones de los comprimidos, determinadas de acuerdo con las metodologías expuestas en los Ejemplos 3.1 y 3.6 respectivamente.

Para ambas formulaciones se obtuvieron unos valores de disgregación, determinados de acuerdo con la metodología del Ejemplo 3.4, que resultaron inferiores a 5 minutos, y de friabilidad, determinados de acuerdo con la metodología del Ejemplo 3.3, que resultaron del 0%. Las dos formulaciones presentaron una liberación superior al 95% a los 30 minutos. La valoración y uniformidad de contenido para cada uno de los principios activos se encontraron comprendidas entre el 90 y el 110%, determinadas con las técnicas descritas en el Ejemplo 4.

Se determinaron también para las mezclas respectivas, los ángulos de reposo de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 3.7. Se estableció que los ángulos de reposo de 25-30° implican unas propiedades de flujo excelentes, en tanto que ángulos de reposo de 31-35° implican unas propiedades de flujo buenas, de 36-40° aceptables y de 41° en adelante inaceptables. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

## ES 2 342 905 T3

TABLA 1

Compartimiento	Velocidad deslizamiento (s)	Ángulo reposo (°)
(A)	13.5	34.40
(B)	20.2	38.03
(C)	9.11	31.85
(D)	8.7	31.60

5

10

15

Igualmente se determinaron los factores de compresibilidad e índices de Hausner de acuerdo con la metodología descrita en el Ejemplo 3.9. Se consideraron aceptables los Índices de Hausner de 1,26-1,34 y los factores de compresibilidad de 21-25% y excelentes 1,00-1,11 y 1-10% respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

20

TABLA 2

Compartimiento	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Hausner	Factor de compresibilidad
(A)	0.51	0.61	1.20	16.39 %
(B)	0.40	0.52	1.29	23.08 %
(C)	0.34	0.41	1.17	17.07 %
(D)	0.40	0.45	1.14	11.11 %

25

30

35

40

45

### Ejemplo 2

#### *Comprimidos bicapa recubiertos*

En la elaboración de las formulaciones se utilizaron los siguientes excipientes:

Estearina, L2SM® - Cognis Iberia, Castellbisbal, España; y

Copolímero metacrílico butilado básico, Eudragit® EPO- Röhm & Haas GmbH, Darmstadt, Alemania.

55

Los comprimidos bicapa obtenidos en el Ejemplo 1 se recubrieron con el objetivo de protegerlos de la humedad, de la luz y mejorar sus características organolépticas (enmascaramiento del sabor).

60

65

## ES 2 342 905 T3

Composición de la formulación empleada para el recubrimiento

Suspensión del polímero	
Eudragit® EPO	22.62 g
Lauril sulfato sódico	2.26 g
Estearina L2SM®	3.39 g
Agua purificada	160.5 g
Suspensión de los pigmentos	
Talco	5.85 g
Dióxido de titanio	1.80 g
Estearato magnésico	7.92 g
Agua purificada	75.90 g

Método de fabricación de la suspensión para recubrir

Condiciones de recubrimiento empleadas:

Temperatura aire de entrada	45 °C
Temperatura aire de salida	35 °C
Velocidad de la bomba peristáltica	22 rpm
Velocidad del bombo	Posición 2-3
Presión de pulverización	1.5-2.0 bar
Diámetro boquilla pulverización	0.8 mm
Secado posterior en estufa de aire	16 h a 40 °C
Incremento de peso de los comprimidos	5 %

Para la preparación de la suspensión del polímero, sobre el agua purificada se añadió el lauril sulfato sódico hasta su disolución, mediante agitación de ancla. Seguidamente, se dispersó la estearina y finalmente el polímero Eudragit® EPO. El tiempo total de la preparación fue de 15 minutos.

Para la preparación de la suspensión de pigmentos, sobre el agua purificada se dispersaron, mediante la ayuda de agitación magnética, el talco, el dióxido de titanio y el estearato magnésico por orden consecutivo. El tiempo total de preparación fue de 15 minutos.

Una vez preparadas las dos dispersiones, se añadió la suspensión de pigmentos sobre la suspensión del polímero, agitándose con un turboagitador a velocidad media durante 30 minutos finales.

Los comprimidos bicapa recubiertos así obtenidos mostraron resistencia a la abrasión mecánica producida por el propio sistema de recubrimiento debido a las fricciones que entre comprimidos y entre comprimidos y superficie interior del bombo de recubrimiento. Los comprimidos bicapa recubiertos dieron los mismos resultados para los parámetros farmacotécnicos y de liberación de cada uno de los principios activos que los comprimidos bicapa sin recubrir. La valoración y uniformidad de contenido para cada uno de los principios activos se encontró comprendida entre el 90 y el 110%.

## ES 2 342 905 T3

### Ejemplo 3

#### Metodología de determinación de parámetros farmacotécnicos

5 1. *Uniformidad de masa*: Para este ensayo se empleó la balanza analítica AG245 (Mettler-Toledo, Columbus, USA). Se tomaron 20 comprimidos y se pesaron unitariamente calculándose la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación de los pesos obtenidos. Para comprimidos de 180 mg, se permitió una desviación del 7.5% y para comprimidos de 360 mg se permitió una desviación del 5.0%.

10 2. *Resistencia a la rotura*: Para este ensayo se empleó el durómetro PTB-311 (Pharma Test, Hainburg, Alemania). Se tomaron 10 comprimidos para medir la resistencia a la rotura y se registraron los valores individuales, calculándose la dureza media, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

15 3. *Friabilidad*: Para este ensayo se empleó el friabilómetro TAR10 (Erweka GmbH, Austria). Se tomaron 20 comprimidos y se pesaron en la balanza analítica AG245, se registró dicho peso y se introdujeron en el friabilómetro durante 5 minutos a 25 rpm. Transcurrido dicho tiempo, los comprimidos se recuperaron del interior del equipo, se limpiaron de posibles partículas de polvo que se hubieran generado por la abrasión y se volvieron a pesar en la misma balanza analítica. La friabilidad se calculó por diferencia entre el peso inicial y el peso final de los 20 comprimidos en porcentaje, resultando inferior al 1%.

20 4. *Disgregación*: Se realizó este ensayo en el disgregador PTZ-E (Pharma Test, Hainburg, Alemania) tomando 6 comprimidos e introduciéndolos en cada uno de los compartimientos existentes en el cestillo indicado para ello. El ensayo se realizó en baño de agua termostataado a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  y utilizando como medio de disgregación agua purificada a la misma temperatura. Se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

25 5. *Pérdida por desecación*: Se realizó el ensayo en una termobalanza MA-30 (Sartorius, Goettingen, Alemania). Se molturaron 3 comprimidos en mortero de vidrio y sobre el platillo de la termobalanza se pesó el polvo obtenido. Transcurridos 60 minutos a una temperatura de  $90^\circ\text{C}$  el proceso finalizó indicando la pérdida de peso el porcentaje de humedad obtenido.

30 6. *Dimensiones de los comprimidos*: Se realizó el ensayo con un pie de rey para medir el diámetro y la altura de 10 comprimidos. Se calculó la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

35 7. *Velocidad de deslizamiento y ángulo de reposo*: Se determinaron en un equipo PTG (Pharma Test, Hainburg, Alemania). La velocidad de deslizamiento mide la habilidad de un polvo o granulado para fluir verticalmente bajo determinadas circunstancias. El ángulo de reposo es una característica relacionada con la fricción entre partículas o la resistencia al movimiento entre partículas. Así, el instrumento proporcionó la lectura de ambos parámetros directamente después de llenar el embudo de dicho equipo con la mezcla a ensayar. La mezcla fluyó a través del embudo formando un cono en la base del equipo, midiéndose el tiempo transcurrido en deslizarse a través del embudo (velocidad de deslizamiento), así como la altura y el diámetro del cono formado en la base, pudiéndose calcular entonces el ángulo de reposo ( $\alpha$ ) según la siguiente ecuación:

$$\tan(\alpha) = \text{Altura cono} / 0.5 \times \text{diámetro base}$$

45 8. *Densidad aparente y compactada*: Se realizó en un equipo volumétrico STAV 2003 (J. Engelsmann, Ludwigs-hafen, Alemania). En la probeta graduada del mismo se empleó la cantidad suficiente de la mezcla a ensayar hasta llegar a un volumen de 50-100 mL, pesando la masa correspondiente al volumen ensayado. Se registró el volumen que ocupaba la masa antes y después de su compactación. Se calculó la densidad aparente dividiendo la masa por el volumen antes de compactar y la densidad compactada dividiendo la masa por el volumen después de compactar. Ambas densidades se expresaron en mg/mL.

50 9. *Índice de Carr (Factor de compresibilidad) e índice de Hausner*: Ambos índices se calcularon a partir de la densidad aparente ( $\rho_a$ ) y la densidad aparente compactada ( $\rho_{ac}$ ) según las siguientes ecuaciones:

$$\text{Factor de compresibilidad (\%)} = 100 \times (\rho_{ac} - \rho_a) / \rho_{ac}$$

$$\text{Índice de Hausner} = \rho_{ac} / \rho_a$$

60

65

## ES 2 342 905 T3

Ejemplo 4

*Metódicas analíticas*

5 *Ensayo de disolución*

*Simvastatina*

10	<b>Equipo</b>	USP II, palas
	<b>Temperatura del baño</b>	37 °C ± 0,5 °C
15	<b>Medio disolución</b>	SR fosfato sódico 10 mM a pH 7.0 con 0.5% lauril sulfato sódico
20	<b>Volumen medio disolución</b>	900 mL
25	<b>Velocidad agitación palas</b>	100 rpm
30	<b>Muestras</b>	6 comprimidos individuales (1 para cada vaso)
35	<b>Tiempos toma de muestra</b>	Cinética de disolución (mínima de 3 puntos)
40	<b>Volumen toma de muestra</b>	5.0 mL, con reposición del medio
45	<b>Filtración de muestras</b>	Filtros PVDF 0.45 µm
50	<b>Análisis de las muestras</b>	HPLC (sin previa dilución de la muestra)
55	<b>Datos primarios</b>	Obtención de áreas por integración de picos

60

65

Cálculos	$Q = [C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S]$
	<p>Dónde:</p> <p>Q = Cantidad disuelta acumulada de simvastatina (mg)</p> <p>C<sub>n</sub> = Concentración de simvastatina a un intervalo de muestreo n (mg/mL)</p> <p>V = Volumen individual de los vasos del equipo (mL)</p> <p><math>\sum_{i=1}^{n-1} C_i</math> = Suma de concentraciones de simvastatina i=1 de intervalo muestreo 1 a n-1 (mg/mL)</p> <p>S = Volumen de la alícuota de muestreo</p>

Condiciones cromatográficas	
Equipo	Kontron Instruments, Bletchley, UK
Columna	Tracer Excel (Sant Cugat, España) 120 ODS 5 μm 15x0.4 cm (con precolumna)
Fase móvil	ACN:SR fosfato sódico anhidro 0.033 M pH 4.5 65:35
Flujo	1 mL/min
Volumen inyección	50 μL
Detector	UV, 240 nm
Temperatura columna	TA
Tiempo total cromatograma	18 min
Tiempo retención principio activo	10 min

ES 2 342 905 T3

*Lisinopril dihidrato*

5	Equipo	USP II, palas
	Temperatura del baño	37 °C ± 0.5 °C
10	Medio disolución	SR fosfato potásico 30 mM a pH 2.0
15	Volumen medio disolución	500 mL
20	Velocidad agitación palas	100 rpm
25	Muestras	6 comprimidos individuales (1 para cada vaso)
30	Tiempos toma de muestra	Cinética de disolución (mínima de 3 puntos)
35	Volumen toma de muestra	5.0 mL, con reposición del medio
40	Filtración de muestras	Filtros PVDF 0.45 µm
45	Análisis de las muestras	HPLC (sin previa dilución de la muestra)
50	Datos primarios	Obtención de áreas por integración de picos
55	Cálculos	Igual que para simvastatina, se calcularon las cantidades disueltas acumuladas y se representó gráficamente el porcentaje de liberación

60

65

ES 2 342 905 T3

Condiciones cromatográficas	
Equipo	Kontron Instruments
Columna	Tracer Excel C8 5 $\mu$ m 15x0.4 cm (con precolumna)
Fase móvil	ACN:SR Fosfato potásico anhidro 0.03 M pH 2.0 9:91
Flujo	1 mL/min
Volumen inyección	50 $\mu$ L
Detector	UV, 215 nm
Temperatura columna	TA
Tiempo total cromatograma	18 min
Tiempo retención principio activo	8 min

*Ácido fólico*

Equipo	USP II, palas
Temperatura del baño	37 °C $\pm$ 0.5 °C
Medio disolución	Acetato sódico 0.5 M a pH 6.0
Volumen medio disolución	250 mL
Velocidad agitación palas	50 rpm

ES 2 342 905 T3

Muestras	6 comprimidos individuales (1 para cada vaso)
Tiempos toma de muestra	Cinética de disolución (mínima de 3 puntos)
Volumen toma de muestra	5.0 mL, con reposición del medio
Filtración de muestras	Filtros PVDF 0.45 $\mu\text{m}$
Análisis de las muestras	HPLC (sin previa dilución de la muestra)
Datos primarios	Obtención de áreas por integración de picos
Cálculos	Igual que para simvastatina, se calcularon las cantidades disueltas acumuladas y se representó gráficamente el porcentaje de liberación

Condiciones cromatográficas	
Equipo	Kontron Instruments
Columna	Tracer Excel 120 ODS 5 $\mu\text{m}$ 15x0.4 cm (con precolumna)
Fase móvil	Metanol:SR Fosfato potásico anhidro 0.03 M pH 2.0 22:78
Flujo	1 mL/min
Volumen inyección	80 $\mu\text{L}$
Detector	UV, 280 nm
Temperatura columna	TA
Tiempo total cromatograma:	20 min
Tiempo retención principio activo	9 min

## ES 2 342 905 T3

### Valoración y uniformidad de contenido

#### *Simvastatina*

5 *Valoración:* Se pesaron individualmente tres comprimidos en diferentes matraces de 100 mL y se añadieron 90 mL de fase móvil. Se sonicó durante 5 minutos, se dejó enfriar y se enrasó hasta 100 mL con fase móvil. Se tomaron 2 mL de la solución anterior y se llevaron a 10 mL también con fase móvil, alcanzando una concentración final de 20  $\mu\text{g/mL}$ . Se filtró por filtros PVDF de 0.45  $\mu\text{m}$  y se encapsuló en un vial para HPLC.

10 *Uniformidad de contenido:* Se molturaron 5 comprimidos y se pesó la cantidad de mezcla equivalente a 5 mg de principio activo, llevando este peso a matraces de 50 mL con unos 40 mL de fase móvil en su interior. Se sonicó durante 5 minutos, se dejó enfriar y se enrasó hasta 50 mL con fase móvil. Se tomaron 2 mL de la solución anterior y se llevaron a 10 mL también con fase móvil, alcanzando una concentración final de 20  $\mu\text{g/mL}$ . Se filtró por filtros PVDF de 0.45  $\mu\text{m}$  y se encapsuló en un vial para HPLC.

#### 15 *Lisinopril dihidrato*

*Valoración:* Se pesaron individualmente tres comprimidos en diferentes matraces de 50 mL con 40 mL de fase móvil. Se sonicó durante 5 minutos, se dejó enfriar y se enrasó hasta 50 mL con fase móvil. Se tomaron 2 mL de la solución anterior y se llevaron a 10 mL también con fase móvil, alcanzando una concentración final de 20  $\mu\text{g/mL}$ . Se filtró por filtros PVDF de 0.45  $\mu\text{m}$  y se encapsuló en un vial para HPLC.

20 *Uniformidad de contenido:* Se molturaron 5 comprimidos y se pesó la cantidad de mezcla equivalente a 1 mg de principio activo, llevando éste peso a matraces de 25 mL con 20 mL de fase móvil en su interior. Se sonicó durante 5 minutos, se dejó enfriar y se enrasó a 25 mL con fase móvil. Se tomaron 2 mL de la solución anterior y se llevaron a 10 mL también con fase móvil, alcanzando una concentración final de 20  $\mu\text{g/mL}$ . Se filtró por filtros PVDF de 0.45  $\mu\text{m}$  y se encapsuló en un vial para HPLC.

#### 30 *Ácido fólico*

*Valoración:* Se pesaron individualmente tres comprimidos en diferentes matraces de 100 mL se introdujeron 90 mL de fase móvil. Se sonicó durante 5 minutos, se dejó enfriar y se enrasó a 100 mL con más fase móvil. La concentración final resultó ser de 4  $\mu\text{g/mL}$ . Se filtró por filtros PVDF de 0.45  $\mu\text{m}$  y se encapsuló en un vial para HPLC.

35 *Uniformidad de contenido:* Se molturaron 5 comprimidos y se tomaron 55 mg de la mezcla (55.55  $\mu\text{g}$  p.a.) llevándose esta cantidad a matraces de 25 mL con 20 mL de fase móvil en su interior. Se sonicó durante 5 minutos aproximadamente, se dejó enfriar y se enrasó a 25 mL. La concentración final fue de 4.44  $\mu\text{g/mL}$ . Se filtró por filtros PVDF de 0.45  $\mu\text{m}$  y se encapsuló en un vial para HPLC.

#### 40 Ejemplo 5

##### *Perfiles de liberación de los principios activos*

45 En la Figura 2 se muestra el perfil de liberación *in vitro* de cada uno de los principios activos del comprimido bicapa elaborado por compresión directa y de los principios activos por separado correspondientes a cada compartimiento. Las velocidades de disolución observadas para cada uno de los principios activos de los comprimidos bicapa son del mismo orden que las de los principios activos por separado.

50 En la Figura 3 se muestra el perfil de liberación *in vitro* de cada uno de los principios activos del comprimido bicapa elaborado por granulación vía húmeda y de los principios activos por separado correspondientes a cada compartimiento. En este caso cabe destacar el enlentecimiento de las velocidades de disolución que se observan para cada uno de los principios activos de los comprimidos bicapa respecto a las de los principios activos por separado, liberando aun así la totalidad de las dosis a los 30 minutos.

55

60

65

## ES 2 342 905 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Comprimido bicapa para la prevención de los accidentes cardiovasculares que comprende los siguientes compartimientos:

- un compartimiento (i) que comprende como principio activo un compuesto de simvastatina farmacéuticamente aceptable; y
- 10 - un compartimiento (ii) que comprende como principios activos un compuesto de lisinopril farmacéuticamente aceptable y un compuesto de ácido fólico farmacéuticamente aceptable;

**caracterizado** porque ambos compartimientos se encuentran aislados entre sí.

15 2. Un comprimido según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto de simvastatina farmacéuticamente aceptable es simvastatina libre, el compuesto de lisinopril farmacéuticamente aceptable se elige entre lisinopril libre y lisinopril dihidrato y el compuesto de ácido fólico farmacéuticamente aceptable se elige entre ácido fólico libre y ácido fólico dihidrato.

20 3. Un comprimido según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el compuesto simvastatina libre está presente en una cantidad comprendida entre 2.5 y 20 mg, ambos inclusive, lisinopril dihidrato o lisinopril libre está presente en una cantidad comprendida entre 1 y 10 mg, ambos inclusive, y el ácido fólico libre está presente en una cantidad comprendida entre 0.1 y 1 mg, ambos inclusive; o la simvastatina libre está presente en una cantidad comprendida entre 5 y 10 mg, ambos inclusive, lisinopril dihidrato o lisinopril libre está presente en una cantidad comprendida  
25 entre 2.5 y 5 mg, ambos inclusive, y el ácido fólico libre está presente en una cantidad comprendida entre 0.2 y 0.5 mg, ambos inclusive.

4. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por el hecho de que se obtiene por compresión directa y

30 - el compartimiento (i) además comprende como excipientes un agente disgregante, un agente deslizante, un agente diluyente, un agente lubricante y un agente antiadherente; y

35 - el compartimiento (ii) además comprende como excipientes un agente diluyente, un agente disgregante, un agente deslizante y un agente antiadherente.

5. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque:

40 - el agente disgregante del compartimiento (i) se elige entre la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, la crospovidona, el lauril sulfato sódico, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

45 - el agente deslizante del compartimiento (i) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

50 - el agente diluyente del compartimiento (i) se elige entre la celulosa microcristalina silicificada, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, la lactosa anhidra, la lactosa hidratada, el fosfato cálcico, el fosfato dicálcico, el fosfato tricálcico, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, la trehalosa, el xilitol, el almidón de maíz, el caolín, la bentonita y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 90% del peso del compartimiento ambos inclusive.

55 - el agente lubricante del compartimiento (i) se elige entre el talco, el benzoato sódico, el poloxamer, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes lubricantes esté comprendido entre el 1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

60 - el agente antiadherente del compartimiento (i) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq$  6000, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

65 - el agente diluyente del compartimiento (ii) se elige entre la celulosa microcristalina silicificada, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, la lactosa anhidra, la lactosa hidratada, el fosfato cálcico, el fosfato dicálcico, el fosfato tricálcico, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, el inositol, la trehalosa, el xilitol, el almidón de maíz, el caolín, la bentonita y agentes similares y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 95% del peso del compartimiento ambos inclusive.

## ES 2 342 905 T3

- el agente deslizante del compartimiento (ii) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 5 - el agente disgregante del compartimiento (ii) se elige entre la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, la crospovidona, el lauril sulfato sódico, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 10 - el agente antiadherente del compartimiento (ii) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq$  6000, y sus mezclas.
6. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se obtiene por granulación por vía húmeda y:
- 15 - el compartimiento (i) comprende además como excipientes un agente disgregante, un agente deslizante, un agente diluyente, un agente aglutinante, un agente solubilizante, un agente lubricante y un agente antiadherente; y
- 20 - el compartimiento (ii) además comprende como excipientes un agente disgregante, un agente deslizante, un agente diluyente, un agente aglutinante y un agente antiadherente.
7. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque:
- 25 - el agente disgregante del compartimiento (i) se elige entre la crospovidona, la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, el lauril sulfato sódico, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 30 - el agente deslizante del compartimiento (i) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 35 - el agente diluyente del compartimiento (i) se elige entre la celulosa microcristalina silicificada, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, la lactosa anhidra, la lactosa hidratada, el fosfato cálcico, el fosfato dicálcico, el fosfato tricálcico, el manitol, el sorbitol, la sacarosa, la trehalosa, el xilitol, el almidón de maíz, el caolín, la bentonita y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 90% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 40 - el agente aglutinante del compartimiento (i) se elige entre la povidona k-30, la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el almidón pregelatinizado, el engrudo de almidón de maíz, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes aglutinantes esté comprendido entre el 0.5 y el 20% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 45 - el agente solubilizante del compartimiento (i) se elige entre el lauril sulfato sódico, el polisorbato 80, los glicéridos de lauroilo macrogol-32, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes solubilizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 3% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 50 - el agente lubricante del compartimiento (i) se elige entre el talco, el benzoato sódico, el poloxamer, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes lubricantes esté comprendido entre el 1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 55 - el agente antiadherente del compartimiento (i) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq$  6000, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 60 - el agente disgregante del compartimiento (ii) se elige entre la crospovidona, la croscarmellosa sódica, el almidón glicolato sódico, el lauril sulfato sódico, la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102 y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes disgregantes esté comprendido entre el 2 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.
- 65 - el agente deslizante del compartimiento (ii) se elige entre la sílice coloidal anhidra, el almidón de maíz, el talco, el trisilicato de magnesio, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes deslizantes esté comprendido entre el 0.1 y el 10% del peso del compartimiento ambos inclusive.

## ES 2 342 905 T3

- el agente diluyente del compartimiento (ii) se elige entre la celulosa microcristalina PH 101, la celulosa microcristalina PH 102, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes diluyentes esté comprendido entre el 20 y el 50% del peso del compartimiento ambos inclusive.

5 - el agente aglutinante del compartimiento (ii) se elige entre la povidona k-30, la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el almidón pregelatinizado, el engrudo de almidón de maíz, y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes aglutinantes esté comprendido entre el 0.5 y el 20% del peso del compartimiento ambos inclusive.

10 - el agente antiadherente del compartimiento (ii) se elige entre el estearato magnésico, el estearil fumarato sódico, el estearato cálcico, el estearato de zinc, el ácido esteárico, los polietilenglicoles de P.M.  $\geq 6000$ , y sus mezclas, de tal manera que el peso total de los agentes antiadherentes esté comprendido entre el 0.25 y el 5% del peso del compartimiento ambos inclusive.

15 8. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque además comprende un recubrimiento protector de la luz y la humedad.

20 9. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 8 donde el recubrimiento protector de la luz y la humedad se efectúa mediante polímeros formadores de cubierta.

10. Un comprimido según la reivindicación 9, **caracterizado** porque los polímeros formadores de cubierta se eligen entre un polímero acrílico y un derivado celulósico.

25 11. Un comprimido según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el polímero acrílico es el copolímero metacrílico butilado básico, o el derivado celulósico se elige entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y sus mezclas.

30 12. Un comprimido según la reivindicación 11, **caracterizado** porque además comprende opcionalmente uno o más lubricantes, uno o más plastificantes, uno o más opacificantes.

13. Un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque tiene un peso total comprendido entre 150 y 400 mg, ambos inclusive, o entre 180 y 380 mg, ambos inclusive.

35 14. El uso de un comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para la prevención de accidentes cardiovasculares en pacientes de alto riesgo.

40 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 **caracterizado** porque los pacientes de alto riesgo son seres humanos mayores de 55 años, enfermos con historia de angor pectoris, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, nefropatía, niveles séricos de homocisteína elevados, paro cardíaco o restenosis, personas fumadoras, personas obesas y personas sedentarias.

45

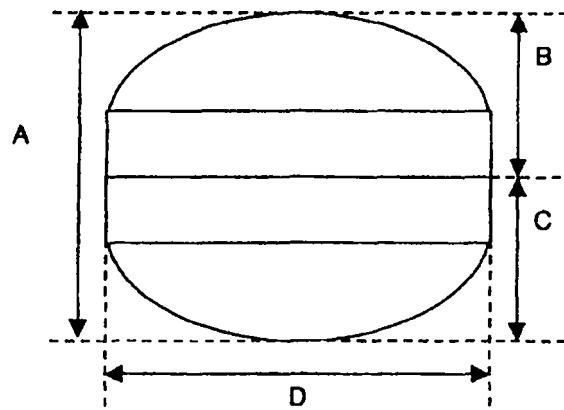
50

55

60

65

*Fig. 1*



A = 5.50 mm

B = 2.25 mm

C = 2.25 mm

D = 9.00 mm

Fig. 2

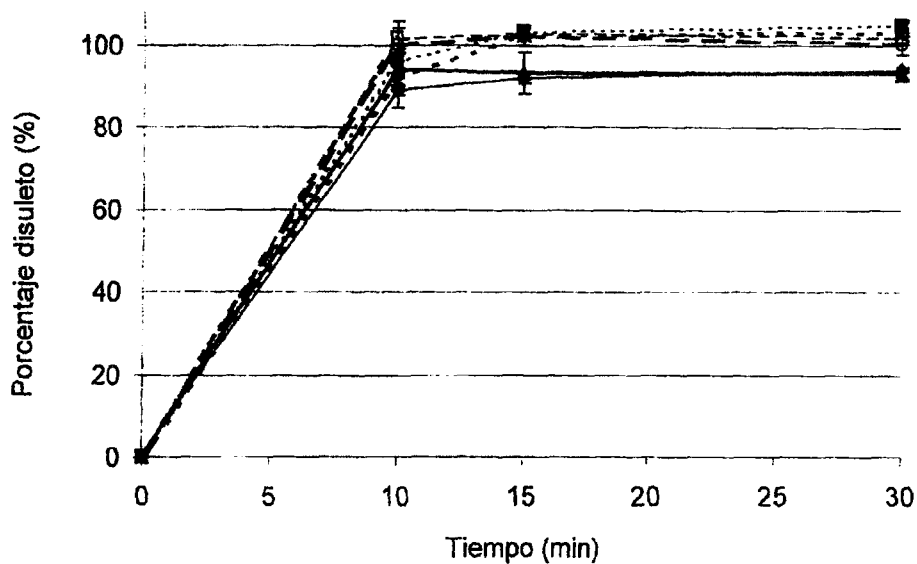
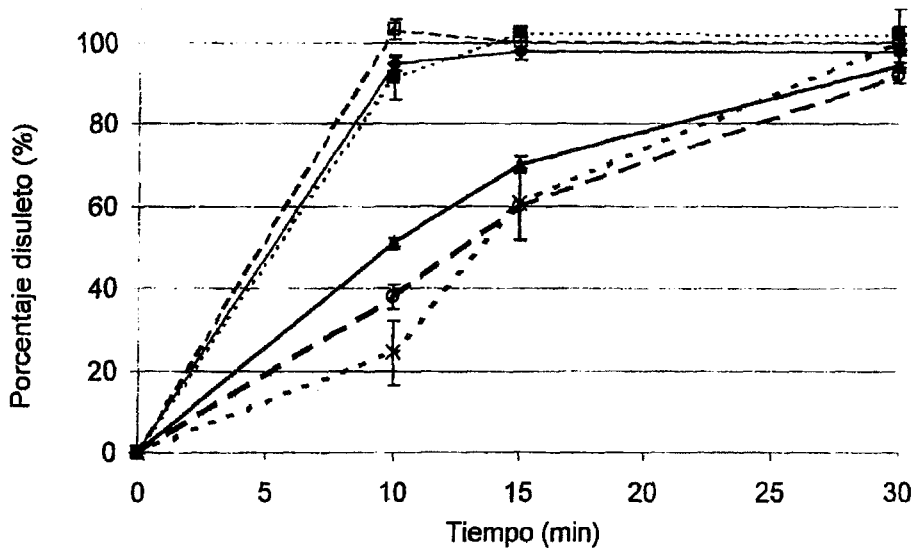


Fig. 3



- Simvastatina comprimido monocapa
- ▲— Simvastatina comprimido bicapa
- -□- - Lisinopril comprimido monocapa
- -○- - Lisinopril comprimido bicapa
- -■- - Ácido fólico comprimido monocapa
- -x- - Ácido fólico comprimido bicapa