



MD 4475 B1 2017.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4475** (13) **B1**  
(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 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/60* (2006.01)  
*A61K 31/616* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<b>In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului</b>	
<p>(21) Nr. depozit: a 2016 0001 (22) Data depozit: 2014.06.05</p> <p>(31) Nr.: 13170909.9 (32) Data: 2013.06.06 (33) Țara: EP (41) Data publicării cererii: 2016.05.31, BOPI nr. 5/2016</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.04.30, BOPI nr. 4/2017</p> <p>(85) 2016.01.04 (86) PCT/EP2014/061735, 2014.06.05 (87) WO 2014/195421 A1, 2014.12.11</p>
<p>(71) Solicitanți: FERRER INTERNACIONAL, S.A., ES; FUNDACION CENTRO NATIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III, ES</p> <p>(72) Inventatori: MARTIN SANZ Pablo, ES; URBANO HURTADO Javier, ES</p> <p>(73) Titulari: FERRER INTERNACIONAL, S.A., ES; FUNDACION CENTRO NATIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III, ES</p> <p>(74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila</p>	

(54) Utilizare a unei formulări cu administrare orală pentru tratamentul bolilor cardiovasculare

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la o compoziție farmaceutică, care poate fi utilizată pentru profilaxia și/sau tratamentul bolilor cardiovasculare.

Compoziția farmaceutică include un inhibitor al reductazei HMG-CoA, in special o

2  
statină și acid acetilsalicilic, intr-o modalitate pentru a minimiza interacțiunea acidului acetilsalicilic cu statina.

Revendicări: 11  
Figuri: 5

MD 4475 B1 2017.04.30

**(54) Use of an oral formulation for the treatment of cardiovascular diseases****(57) Abstract:**

1  
The invention relates to a pharmaceutical composition for use in the prevention or treatment of cardiovascular diseases.

The pharmaceutical composition includes a HMG-CoA reductase inhibitor, in particular, a

2  
statin and acetylsalicylic acid in a manner to minimize interaction of acetylsalicylic acid with the statin.

Claims: 11

Fig.: 5

**(54) Использование оральной лекарственной формы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний****(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к фармацевтической композиции, которая может быть использована для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармацевтическая композиция включает ингибитор редуктазы ГМГ-КоА, в

2  
частности статин и ацетилсалициловую кислоту, таким образом, чтобы минимизировать взаимодействие ацетилсалициловой кислоты со статином.

П. формулы: 11

Фиг.: 5

**Descriere:**

5 Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care include un inhibitor al reductazei HMG-CoA, în special, o statină și acid acetilsalicilic într-o modalitate pentru a minimiza interacțiunea acidului acetilsalicilic cu statina pentru utilizare în prevenirea sau tratamentul bolilor cardiovasculare.

10 Bolile cardiovasculare sunt una dintre principalele cauze de deces în lume. Unul dintre factorii mai semnificativi pentru instalarea acestor boli este nivelul de colesterol total/ lipoproteine cu densitate mare (HDL). Cu toate acestea, evoluțiile recente au indicat că luarea sub control doar a nivelului de colesterol nu este suficientă pentru tratamentul bolilor cardiovasculare. În context cu această necesitate, cercetătorii au descoperit că folosirea unor agenți activi în combinație asigură o metodă de tratament mai eficientă.

15 Utilizarea acidului acetilsalicilic pentru reducerea riscului de infarct miocardic, precum și utilizarea statinelor pentru reducerea nivelului de colesterol și prevenirea sau tratarea bolilor cardiovasculare și a bolilor cerebrovasculare sunt bine documentate. De fapt, de obicei pacienții cu un nivel înalt de colesterol, care au un risc major de infarct miocardic, administrează atât o statină, cât și acid acetilsalicilic. Cu toate acestea, 20 utilizarea atât a unei statine, cât și a acidului acetilsalicilic poate necesita o îngrijire specială pentru a se asigura că interacțiunea medicamentelor, inclusiv incompatibilitatea fizică și chimică, precum și efectele adverse, sunt menținute la un nivel minim, în timp ce beneficiile de la aceste medicamente sunt maxime.

25 Inhibitorii reductazei HMG-CoA pot fi împărțiți în două grupe: cei administrați ca un promedicament, adică sub formă de lactonă, și cei administrați sub formă activă, adică forma acidă sau săruri ale formei acide (de exemplu: sare de sodiu a pravastatinei, sare de calciu a atorvastatinei și sare de calciu a rosuvastatinei). Acești compuși sunt instabili, deoarece sunt sensibili la căldură, la umiditate, la un mediu cu pH redus și la lumină. Atât atorvastatina, cât și rosuvastatina și sărurile acestora, incluzând sărurile de calciu și de magneziu, sunt deosebit de instabile, comparativ cu alte statine. În 30 particular, atorvastatina este transformată în lactonă ca rezultat al reacției de esterificare intramoleculară. Produsele de degradare majoră (3R, 5S), formate ca urmare a dezintegrării statinelor, sunt lactonele și produsele de oxidare. Acest fapt reduce stabilitatea atorvastatinei și, prin urmare, reduce durata ei de valabilitate.

35 Se știe că inhibitorii reductazei HMG-CoA degradează în prezența acidului acetilsalicilic în timpul depozitării.

Sunt descrise compoziții farmaceutice cu conținut de aspirină și de o statină [1]. Cu toate acestea, problema interacțiunii statină-aspirină nu este elucidată. În literatură s-a studiat problema de interacțiune menționată, fiind cunoscută o formulare sub formă de 40 tabletă bistratificată [2]. Aspirina, sub formă de granule, este prezentă în primul strat, în timp ce statina este prezentă în al doilea strat. Cu toate acestea, produsele combinate, preparate în formă de dozare în două straturi, nu pot preveni interacțiunea agenților activi. În acest caz, produsul poate fi degradat în timpul perioadei sale de valabilitate. Aceasta poate conduce la complicații grave la pacient și la un aport insuficient de doză.

45 Se mai cunoaște o formă de dozare în tabletă multistratificată, care conține pravastatină și aspirină în calitate de agenți activi [3]. Straturile cu conținut de agenți activi sunt separate printr-un strat de barieră pentru a împiedica interacțiunea acestora. Cu toate acestea, producerea acestui tip de formulări de tablete este destul de incomodă și nu se știe cu siguranță dacă stratul de barieră își va menține efectul său în timpul perioadei de valabilitate.

50 În literatură se relatează că deteriorarea stabilității reductazei HMG-CoA poate fi prevenită prin acoperirea aspirinei cu un înveliș de barieră care conține un aditiv hidrofob (WO2011096665 A2 2011.08.11). Conform relatării menționate, atunci când aspirina este acoperită cu învelișuri uzuale, inhibitorii reductazei HMG-CoA sunt degradați. În cazul, în care se adaugă la stratul de acoperire un aditiv hidrofob, 55 degradarea inhibitorilor reductazei HMG-CoA este redusă.

În acest context, se observă că există o necesitate pentru pacienți de a administra atât o statină, cât și acid acetilsalicilic într-o formulare de statină-acid acetilsalicilic, care ar prevedea efectul maxim în prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare fără efecte

adverse indezirabile și interacțiunea medicamentelor, în mod normal asociate cu utilizarea unor astfel de combinații.

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care include un inhibitor de reductază HMG-CoA, selectat dintre atorvastatină și rosuvastatină sau sărurile acestora, și acid acetilsalicilic, care prevede beneficii maxime pentru pacient cu o minimă incompatibilitate fizică și chimică și efecte adverse minime, în mod normal asociate cu utilizarea unor astfel de medicamente.

Autorii prezentei invenții au constatat că atunci când acidul acetilsalicilic este prevăzut într-o formulare orală și cantitatea de înveliș pentru unități de acid acetilsalicilic depășește 6 mg/cm<sup>2</sup>, cu condiția că învelișul menționat conține un polimer solubil în apă, deteriorarea stabilității atorvastatinei și rosuvastatinei poate fi surprinzător prevenită.

Astfel, prezenta invenție se referă la o formă de dozare farmaceutică administrabilă oral pentru utilizare în prevenirea și/sau tratamentul unei boli cardiovasculare, care conține:

(a) acid acetilsalicilic ca prim agent activ;

(b) un inhibitor al reductazei HMG-CoA ca un al doilea agent activ,

în care inhibitorul reductazei HMG-CoA menționat este selectat dintre atorvastatină și rosuvastatină sau sărurile acestora, în care

(a) două sau mai multe unități de dozare singulare sunt acoperite separat, conținând unul sau mai mulți polimeri solubili în apă în învelișul menționat, învelișul menționat fiind practic lipsit de un polimer insolubil în apă sau de un polimer enteric; în care cantitatea de înveliș depășește 6 mg/cm<sup>2</sup> prezintă un profil de eliberare nemodificat;

(b) una sau mai multe unități de dozare singulare sunt acoperite separat;

unitățile de dozare sunt selectate din grupa constând din tablete, particule, granule, pelete și capsule.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-5, care reprezintă:

- fig. 1, profilurile de dizolvare ale tabletelor cu conținut de 100 mg și 50 mg de acid acetilsalicilic (AAS) (4,3 mg/cm<sup>2</sup> de înveliș);

- fig. 2, profilul de dizolvare al tabletelor cu conținut de 100 mg acid acetilsalicilic, care conțin cantități diferite de agent de acoperire peliculară *per* cm<sup>2</sup> (2,17; 4,3 și 8,7);

- fig. 3, profilul de dizolvare al tabletelor cu conținut de 50 mg AAS, comparativ cu tabletele cu conținut de 100 mg, conținând 4,3 și 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de agent de acoperire peliculară;

- fig. 4, profilul de dizolvare al capsulelor AAR (desemnarea combinației de acid acetilsalicilic (A) – atorvastatină (A) – ramipril (R)) conținând 2 tablete de 50 mg AAS fiecare cu acoperire peliculară de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> la pH 4,5;

- fig. 5, profilul de dizolvare al capsulelor AAR conținând 2 tablete de 50 mg AAS fiecare cu acoperire peliculară de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> la pH 6,8.

Forma de dozare farmaceutică, conform invenției, prezintă stabilitate îmbunătățită la depozitare a inhibitorilor reductazei HMG-CoA - atorvastatinei și rosuvastatinei (și sărurilor acestora), în prezența acidului acetilsalicilic, asigurând, astfel, combinații utile pentru prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare.

Autorii prezentei invenții au elaborat o nouă formulare. Această nouă formulare constă dintr-o formă de dozare orală care conține unități de dozare acoperite separat de fiecare substanță medicamentoasă, unitățile menționate fiind tablete, particule, granule sau pelete, cantitatea de înveliș pentru unitățile de acid acetilsalicilic depășind nivelurile standard. De fapt, autorii prezentei invenții au constatat că atunci când cantitatea de înveliș pentru unitățile de acid acetilsalicilic depășește 6 mg/cm<sup>2</sup> și învelișul menționat conține un polimer solubil în apă, deteriorarea stabilității atorvastatinei sau rosuvastatinei poate fi surprinzător prevenită. Cum se arată în exemplele prezentate în continuare, producerea de lactonă H, care este produsul de degradare majoră a atorvastatinei, este semnificativ mai redusă în formularea, conform invenției, comparativ cu o formulare care conține un înveliș standard.

Astfel, într-un prim aspect, prezenta invenție se referă la o formă de dozare farmaceutică administrabilă oral pentru utilizare în prevenirea și/sau tratamentul unei boli cardiovasculare care conține:

(a) acid acetilsalicilic ca prim agent activ;

(b) un inhibitor al reductazei HMG-CoA ca un al doilea agent activ,  
in care inhibitorul reductazei HMG-CoA menționat este selectat dintre atorvastatină și rosuvastatină sau sărurile acestora, în care

5 (a) două sau mai multe unități de dozare singulare sunt acoperite separat, conținând unul sau mai mulți polimeri solubili în apă în învelișul menționat, învelișul menționat fiind practic lipsit de un polimer insolubil în apă sau de un polimer enteric; în care cantitatea de înveliș depășește 6 mg/cm<sup>2</sup>; și prezintă un profil de eliberare nemodificat;

(b) una sau mai multe unități de dozare singulare sunt acoperite separat;  
10 unitățile de dozare sunt selectate din grupa constând din tablete, particule, granule, pelete și capsule.

Așa cum este utilizat aici, termenul "unități de dozare" se referă la formele de dozare care conțin o singură doză sau o parte a unei doze de substanță medicamentoasă în fiecare unitate. Conform prezentei invenții, unitățile de dozare menționate pot fi sub formă de tablete, particule, granule, pelete sau capsule.

15 Formele de dozare multiple ale prezentei invenții pot fi preparate prin combinarea uneia sau a mai multor unități de dozare într-o formulare orală. Aceste unități de dozare pot fi tablete, granule, pelete, capsule sau particule, sau combinații ale acestora. Un specialist în industria farmaceutică va înțelege că termenul "granulare" se referă la actul sau procesul în care particulele de pulbere primare sunt tratate astfel, încât ele să adere formând o formațiune mai mare, entități multiparticule numite granule. Astfel, acesta este un proces de colectare a particulelor concomitent cu crearea de legături între acestea. Legăturile sunt formate prin comprimare sau prin utilizarea unui agent de legare. Granularea este utilizată pe larg în fabricarea tabletelor și granulelor (sau sferoidelor).

25 Așa cum este utilizat aici, termenul "tabletă" include tablete, tablete mini sau microtablete. În mod similar, termenul "capsulă", de asemenea, se poate referi la microcapsule. Capsulele potrivite pot fi moi sau tari și sunt, în general, preparate din gelatină, amidon sau un material celulozic, fiind preferate capsulele gelatinoase. Capsulele gelatinoase tari din două piese sunt de preferință etanșate cu benzi de gelatină sau altele asemenea. Într-o variantă preferată forma de dozare farmaceutică administrabilă oral menționată, conform invenției, este sub formă de o capsulă. Într-o altă variantă preferată, unitățile de dozare a) și/sau b) sunt sub formă de tablete.

30 Termenul "boală cardiovasculară", așa cum este utilizat aici, se referă la o boală, cum ar fi hipercolesterolemia, ateroscleroza, bolile coronariene și cerebrale, de exemplu infarctul miocardic, infarctul miocardic secundar, ischemia miocardică, angorul pectoral, bolile cardiace congestive, infarctul cerebral, tromboza cerebrală, ischemia cerebrală și accidentele ischemice tranzitorii.

Compozițiile, conform prezentei invenții, pot fi utilizate ca tratament pentru evenimentele cardiovasculare acute, precum și pentru terapia de lungă durată pentru  
40 prevenirea sau reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

Termenii "tratare" și "tratament", așa cum sunt utilizați aici, se referă la reducerea severității și/sau frecvenței simptomelor, eliminarea simptomelor și/sau cauzei principale, prevenirea apariției simptomelor și/sau cauzei care stă la baza acestora și la ameliorarea sau remediarea deteriorării. Astfel, de exemplu, "tratarea" unui pacient presupune prevenirea unei anumite tulburări sau a unui eveniment fiziologic advers la un individ susceptibil, precum și tratamentul unei persoane simptomatice clinic.

Așa cum sunt utilizați aici, termenii "aspirină" sau "acid acetilsalicilic (AAS)" sunt utilizați interschimbabil.

50 Prezenta invenție utilizează agenți eficienți de reducere a colesterolului, care sunt inhibitori ai reductazei HMG-CoA. Inhibitorii reductazei HMG-CoA pot fi împărțiți în două grupe: inhibitori administrați ca promedicament, adică sub formă de lactonă și inhibitori administrați în formă activă, adică în formă de acid (de exemplu, atorvastatina și rosuvastatina).

55 Compușii cu activitate inhibitoare pentru reductaza HMG-CoA pot fi ușor identificați prin utilizarea unor teste bine cunoscute în domeniu (US4231938 A 1980.11.04), (WO84/02131 A1 1984.06.07).

Inhibitorul de reductază HMG-CoA pentru utilizare în formularea prezentei invenții este selectat dintre atorvastatină și rosuvastatină sau sărurile acestora, în particular sărurile de calciu și magneziu.

Termenul "inhibitor de reductază HMG-CoA" include toate sărurile farmaceutic acceptabile sau esteri ai compușilor cu activitate de inhibitor al reductazei HMG-CoA, conform invenției, și, prin urmare, utilizarea unor astfel de săruri sau esteri este inclusă în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

5 Expresia "săruri farmaceutic acceptabile" includ atât săruri farmaceutic acceptabile de adiție acidă, cât și săruri cationice farmaceutic acceptabile. Expresia "săruri cationice farmaceutic acceptabile" urmează să definească, dar neexhaustiv, astfel de săruri, cum ar fi sărurile de metale alcaline (de exemplu, de sodiu și potasiu), sărurile de metale alcalino-pământoase (de exemplu, de calciu și magneziu), sărurile de aluminiu, sărurile  
10 de amoniu și sărurile cu amine organice, cum ar fi benztatină (v, v'-dibenziletildiamină), colină, dietanolamină, etilendiamină, meglumină (N-metilglucamină), benetamină (N-benzilfenetilamină), dietilamină, piperazină, trometamină (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propandiol) și procaină. Expresia "săruri de adiție acidă farmaceutic acceptabile" urmează să definească, dar neexhaustiv, astfel de  
15 săruri, cum ar fi hidroclorură, hidrobromură, sulfat, sulfat acid, fosfat, fosfat acid, fosfat diacid, acetat, succinat, citrat, metansulfonat (mesilat) și p-toluensulfonat (tosilat). De asemenea este recunoscut faptul că este posibilă administrarea formelor amorfe de statine.

Sărurile cationice farmaceutic acceptabile ale statinelor cu conținut de acizi  
20 carboxilici liberi pot fi preparate ușor prin reacția formei acide libere de statină cu o bază potrivită, de regulă, un echivalent, într-un cosolvent. Bazele tipice sunt hidroxidul de sodiu, metoxidul de sodiu, etoxidul de sodiu, hidrura de sodiu, metoxidul de potasiu, hidroxidul de magneziu, hidroxidul de calciu, benztatina, colina, dietanolamina, piperazina și trometamina. Sarea se izolează prin concentrare până la sec sau prin adiția  
25 unui nesolvent. În numeroase cazuri sărurile preponderent sunt preparate prin amestecarea unei soluții de acid cu o soluție de o altă sare de cation (etilhexanoat de sodiu sau potasiu, oleat de magneziu), folosind un solvent (de exemplu, acetat de etil) din care se precipită sarea cationică dezirabilă, sau, altfel, poate fi izolată prin concentrare și/sau prin adiția unui nesolvent.

Sărurile de adiție acidă farmaceutic acceptabile ale statinelor cu grupe amino libere  
30 pot fi preparate ușor prin reacția formei bazice libere de statină cu acidul potrivit. Când sarea este a unui acid monobazic (de exemplu, hidroclorură, hidrobromură, p-toluensulfonat, acetat), forma acidă a unui acid dibazic (de exemplu, sulfatul acid, succinatul) sau forma acidă a unui acid tribazic (de exemplu, fosfatul diacid, citratul), se  
35 utilizează cel puțin un echivalent molar și de obicei un exces molar de acid. Cu toate acestea, când sunt dezirabile sărurile, cum ar fi sulfatul, hemisuccinatul, fosfatul acid sau fosfatul, se vor utiliza în general echivalenți chimici potriviți și exacti de acid. Baza și acidul liber se combină, de obicei, într-un cosolvent din care se precipită sarea dezirabilă sau, altfel, poate fi izolată prin concentrare și/sau prin adiția unui nesolvent.

40 O serie de mecanisme sunt probabil responsabile de activitatea protectoare cardiovasculară a acidului acetilsalicilic, dar activitățile sale de agregare antiplachetară, antitrombotică sunt, probabil, extrem de semnificative în această privință. Acidul acetilsalicilic acetilează ireversibil enzima ciclooxigenaza, făcând-o nefuncțională. Ciclooxigenaza este esențială pentru sinteza (printre alți compuși) prostaglandinelor,  
45 printre care multe sunt proinflamatoare; a tromboxanului A<sub>2</sub>, care este sintetizat de trombocite pentru a promova agregarea plachetară și, în cele din urmă, tromboza (coagularea sângelui); și a prostaciclinelor, care au proprietăți de agregare antiplachetară. Ciclooxigenazele sunt sintetizate în celulele endoteliale și nu în trombocite. Dozele mici de acid acetilsalicilic neutralizează selectiv ciclooxigenaza în  
50 trombocite, permițând în același timp continuarea sintezei ciclooxigenazei și prostaciclinei în celulele endoteliale. Efectul final este reducerea inflamației și agregării plachetare și, astfel, a trombozei, în vasele de sânge.

Cum s-a menționat, în cazul în care cantitatea de înveliș pentru fiecare unitate de  
dozare de acid acetilsalicilic depășește 6 mg/cm<sup>2</sup> și învelișul menționat conține un  
55 polimer solubil în apă deteriorarea stabilității inhibitorului reductazei HMG-CoA, în special, a atorvastatinei și rosuvastatinei, se reduce în mod surprinzător. Mai mult decât atât, cum se arată în exemplele, care însoțesc prezenta invenție, o formă de dozare, conform invenției, conține acid acetilsalicilic sub formă de două unități de dozare, în care cantitatea de înveliș menționat pentru unitățile de acid acetilsalicilic depășește 6

mg/cm<sup>2</sup>, având drept efect reducerea cantității de impurități de atorvastatină, produsă adițional la menținerea unui profil de eliberare nemodificat pentru unitățile de dozare de acid acetilsalicilic.

5 Așa cum este utilizat aici, cantitatea de înveliș, exprimată în mg/cm<sup>2</sup>, se referă la cantitatea de înveliș *per* cm<sup>2</sup> de suprafață a nucleului ingredientului activ. Într-o realizare particulară a prezentei invenții cantitatea de înveliș pentru unitățile de dozare de acid acetilsalicilic constituie de la 6 până la 12 mg/cm<sup>2</sup>, în particular cantitatea de înveliș pentru unitățile de dozare de acid acetilsalicilic constituie 7 până la 11 mg/cm<sup>2</sup>.  
10 Într-o variantă preferată cantitatea de înveliș pentru unitățile de dozare de acid acetilsalicilic constituie de la 8 până la 10 mg/cm<sup>2</sup>.

Unitățile de dozare de acid acetilsalicilic (a), conform prezentei invenții, au un profil de eliberare nemodificat sau obișnuit. Conform unui alt exemplu de realizare particular, toate unitățile de dozare din formularea prezentei invenții au un profil de eliberare nemodificat sau obișnuit.

15 Așa cum se utilizează aici, termenii profil de "eliberare obișnuită" sau de "eliberare nemodificată" sunt utilizați indistinct și urmează să fie înțeleși ca referindu-se la o formă de dozare care demonstrează o eliberare a substanței (substanțelor) active, care nu este modificată în mod deliberat cu o formulare special elaborată și/sau printr-o metodă de producere. În cazul unei forme de dozare solide profilul de dizolvare al substanței  
20 active depinde în mod esențial de proprietățile sale intrinseci. Se înțelege, de asemenea, că eliberarea nemodificată sau obișnuită este, în esență, o eliberare imediată a ingredientelor active. Aceasta se înțelege în continuare de a fi un profil de eliberare tradițional sau obișnuit în cazul, în care nu este încorporat un efect de eliberare lentă, întârziată sau prelungită. De preferință, înseamnă că un procent egal cu sau depășind  
25 65% de ingredient activ se dizolvă timp de 60 de min, de preferință în 30 min și mai preferabil în 15 min într-un aparat de tip 1, conform Farmacopeei SUA, în 0.05 M tampon acetat la pH 4.5, 100 rpm într-un volum de 900 ml. Preferențial fiind procentul de ingredient activ dizolvat depășind 75%, mai preferat depășind 80%.

Termenul "polimer solubil în apă", așa cum este utilizat aici, se referă la o gamă  
30 largă de familii foarte variate de produse de origine naturală sau sintetică. Acești polimeri sunt deseori folosiți ca agenți de îngroșare, stabilizatori, peliculogeni, modificatori reologici, emulgatori și ajutoare de lubrifiere. Practic, polimerii solubili în apă sunt foarte hidrofilii, ca urmare a prezenței atomilor de oxigen și azot: grupele hidroxil, de acid carboxilic, sulfonat, fosfat, amino, imino etc. Exemplele de polimeri  
35 solubili în apă potriviți, conform prezentei invenții includ, de exemplu, derivați de celuloză solubili în apă, cum ar fi hidroxipropil metilceluloză, hidroxipropil celuloză, hidroxiletilmetil celuloză carboximetilceluloză celuloză de calciu sau de sodiu, metilceluloză sau combinații ale acestora, zaharuri, cum ar fi glucoză, fructoză sau polidextroză, polialcooli, cum ar fi sorbitol, manitol, maltitol, xilitol și  
40 izomalt, maltodextrină, oxid de polietilenă, povidonă, copovidonă, gelatină, alcool polivinilic parțial hidrolizat, alcool polivinilic, poloxamer sau combinații ale acestora. Într-o realizare particulară a prezentei invenții polimerul solubil în apă menționat este selectat din grupa constând dintr-un eter de celuloză solubil în apă selectat dintre metilceluloză, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză și amestecuri ale  
45 acestora; un derivat de polivinil solubil în apă selectat dintre polivinilpirolidonă, alcool polivinilic parțial hidrolizat și alcool polivinilic și amestecuri ale acestora; un polimer alchilenoxid selectat dintre polietilenglicol și polipropilenglicol și amestecuri ale acestora.

Într-o variantă preferată polimerul solubil în apă este prezent într-o cantitate  
50 depășind 40% din greutatea totală a învelișului. Într-o altă variantă de realizare preferată polimerul solubil în apă este selectat dintre hidroxipropil metilceluloză, alcool polivinilic parțial hidrolizat și alcool polivinilic sau un amestec al acestora.

Învelișul unității de dozare a acidului acetilsalicilic, conform prezentei invenții, este  
55 practic lipsit de un polimer insolubil în apă sau de un polimer enteric. Termenul "substanțial liber", așa cum este utilizat aici, se referă la prezența substanței (substanțelor) la care se referă, de exemplu, un polimer insolubil în apă sau un polimer enteric în cantități de la 0 până la 5% din greutate, mai preferabil fiind în cantități variind între 0 și 1% din greutatea compoziției de înveliș. Într-o realizare preferată

învelișul menționat conține cel mult aproximativ 0,1% din greutatea compoziției de înveliș de un polimer insolubil în apă sau polimer enteric.

Exemplele de polimeri insolubili în apă includ ceruri, cum ar fi ceară de carnauba, gliceril monostearat, ceară de albine și polimeri hidrofobi sintetici sau semisintetici, cum ar fi etil celuloză, copolimerul RS aminoalchil metacrilat, copolimerul de etil acrilat - metil metacrilat, clorură de polivinil, acetat de polivinil și acetat de celuloză.

După cum se știe, acidul acetilsalicilic la utilizare îndelungată poate conduce la boli gastrice. Astfel, unitățile de acid acetilsalicilic, conform prezentei invenției, pot conține opțional un strat de înveliș enteric. Stratul de înveliș menționat, de preferință, este inclus între nucleul acidului acetilsalicilic și învelișul de polimer solubil în apă. Învelișul enteric sau gastrorezistent este destinat să reziste acțiunii conținutului gastric și să elibereze substanța activă sau substanțele în fluidul intestinal.

Materialele de acoperire, care pot fi utilizate în învelișurile enterice ale formelor de dozare menționate, pot fi selectate dintre copolimerii metacrilici, de exemplu, de acid metacrilic/ metil metacrilat, copolimerii de acid metacrilic/etil acrilat, copolimerii de acid metacrilic/ metil acrilat/metil metacrilat, șelac, ftalat de hidroxipropil metilceluloză, hidroxil propil metil celuloză acetat succinat, hidroxipropil metil celuloza trimetilat, ftalați acetat de celuloză, polivinil acetat ftalați sau combinații ale acestora. Pot fi utilizați plastifianți uzuali, care pot fi potriviți pentru polimerii enterici speciali. Se va avea în vedere, că orice polimer cu plastifiant adecvat poate fi utilizat în sistem apos sau neapos pentru a forma o acoperire enterică pe unitatea de dozare de acid acetilsalicilic. Acoperirea poate, și de obicei, conține un plastifiant pentru a preveni formarea de pori și fisuri care ar permite pătrunderea fluidelor gastrice.

Formele de dozare cu o acoperire enterică pot fi fabricate utilizând procedee și echipamente standard de acoperire enterică. De exemplu, o acoperire enterică poate fi aplicată utilizând o instalație de aplicare a acoperirii, o tehnică de pulverizare fără aer, echipamente de acoperire în pat fluidizat sau altele asemenea.

Adițional la agentul (agenții) activ (i), unitățile de dozare ale formulării prezentei invenției, preparate pentru administrare orală, vor conține, în general, alți excipienți farmaceutic acceptabili, cum ar fi lianți, diluanți, lubrifianți, agenți de dezintegrare, agenți de umplere, stabilizatori, agenți activi de suprafață, agenți de colorare etc. Termenii "excipienți farmaceutic acceptabili", "excipienți farmaceutic compatibili" și "excipienți" sunt utilizați în această descriere interschimbabil. Aceștia se referă la substanțele care nu sunt agenți farmaceutici activi, cum ar fi lianți, diluanți, lubrifianți, agenți de dezintegrare, agenți de umplere, stabilizatori, agenți activi de suprafață, agenți de colorare etc., utilizate în formularea produselor farmaceutice. Ele sunt, în general, inofensive pentru administrarea la om în conformitate cu standardele guvernamentale stabilite.

Lianții sunt utilizați pentru a conferi calități coezive unei forme de dozare. Materialele liante adecvate includ, dar neexhaustiv, amidon (inclusiv amidon de porumb și amidon pregelatinizat), gelatină, zaharuri (inclusiv zaharoză, glucoză, dextroză și lactoză), polietilen glicol, ceruri și rășini naturale și sintetice, de exemplu, acacia alginat de sodiu, polivinilpirolidonă, polimeri celulozici (inclusiv hidroxipropilceluloză, hidroxipropil metilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, hidroxietilceluloză etc.), precum și argile smectice, lavabile cu apă, cum ar fi Veegum®.

Diluanții sunt de obicei utilizați pentru a mări volumul până la dimensiunile finale ale unității de dozare, de exemplu a tabletei. Diluanții adecvați includ carbonați ai metalelor alcaline, derivați de celuloză (celuloză microcristalină, acetat de celuloză etc.), fosfați, maltodextrină, fructoză, dextrină, dextroză, palmitostearat de gliceril, lactitol, lactoză, inclusiv lactoză pentru comprimare directă, maltoză, manitol, sorbitol, amidon, talc, xilitol și/ sau hidrați ai acestora și/sau derivați ai acestora.

Exemplele de lubrifianți potriviți includ, de exemplu, stearați metalici (cum ar fi stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de aluminiu), esteri ai acizilor grași (cum ar fi stearil fumarat de sodiu), acizi grași (cum ar fi acidul stearic), alcoolii grași, gliceril behenat, ulei mineral, parafine, ulei vegetal hidrogenat, leucină, polietilenglicoli (PEG), laurilsulfat metalic (cum ar fi lauril sulfat de sodiu, lauril sulfat de magneziu), clorură de sodiu, benzoat de sodiu, acetat de sodiu, talc, talc siliconizat și/sau hidrați ai acestora.

Dezintegrantii, utilizați în prezenta invenție, permit formei de dozare să se disperseze în apă ușor și rapid. Dezintegrantii pot fi selectați din grupa de polimeri cu

caracteristici de dispersare înaltă, cum ar fi hidroxipropil celuloza reticulată, polivinilpirolidona, polimerii cu greutate moleculară mare, celuloza microcristalină, amidonul glicolat de sodiu, croscarmeloza de sodiu, crospovidona; produsele cunoscute sub denumirea comercială Kollidon (R) CL, Poliplasdonă (R) sau acidul alginic, alginatul de sodiu, amidonul de porumb.

5 Agenții bazici ai prezentei invenții sunt atât solubili, cât și insolubili în apă și sunt selectați din grupa care include meglumină, trometamol, bicarbonat de sodiu, carbonat de sodiu, citrat de sodiu, gluconat de calciu, fosfat acid disodic, fosfat dipotasic, fosfat tripotasic, tartrat de sodiu, acetat de sodiu, glicerofosfat de calciu, oxid de magneziu, hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu, dihidroxid de aluminiu, carbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat de aluminiu, dihidroxi aluminiu amino acetat, dietanolamină, trietanolamină, N-metil-glucamină, glucozamină, etilendiamină, trietilenamină, izopropilamină, diizopropil amină sau combinații ale acestora.

10 Stabilizatorii sunt utilizați pentru a inhiba sau întârzia reacțiile de descompunere a medicamentului care includ, cu titlu de exemplu, reacțiile oxidative.

15 Agenții tensioactivi pot fi anionici, cationici, amfoteri sau agenți activi de suprafață neionici. Agenții tensioactivi, care pot fi utilizați în mod opțional în prezenta invenție, sunt selectați din grupa care cuprinde lauril sulfat de sodiu, dioctil sulfosuccinat, gelatină, cazeină, lecitină, dextran, esteri de sorbitan, eteri de alchil polioxitilenă, polietilenglicoli, stearați de polietilenă, dioxid de siliciu coloidal.

20 Agenții antiadezivi pot fi utilizați în prezenta invenție în scopul de a preveni aderarea substanței mixte cu conținut de agenți activi de suprafețe dispozitivelor și ale mașinilor și de a crea suprafețe neregulate. Substanțele utilizate în acest scop pot cuprinde una sau mai multe componente selectate dintr-o grupă care include talc, dioxid de siliciu coloidal (Aerosil, Syloid, Cab-OSil), stearat de magneziu și amidon de porumb.

În calitate de polimeri, care determină viteza de eliberare și care pot fi utilizați în formulările din prezenta invenție, pot fi polimerii dependenți de pH, polimerii care nu sunt dependenți de pH, polimerii gonflabili, polimerii negonflabili, polimerii hidrofilii, polimerii hidrofobi și/sau una sau mai multe substanțe hidrofobe; polimerii ionici, cum ar fi alginatul de sodiu, carbomerul, calciu carboxi metil celuloza sau carboxi metil celuloza; polimerii neionici, cum ar fi hidroxi propil metil celuloză; polizaharidele naturale sau/sintetice, cum ar fi alchil celulozele, hidroxi alchil celulozele, eterii de celuloză, nitroceluloză, dextrină, agar, caragenan, pectină, amidon și derivații de amidon sau amestecurile acestora; polimerii celulozici; polimerii de metacrilat, copolimerii de metacrilat, polivinilpirolidonă, copolimerul de polivinilpirolidonă-polivinil acetat, etil celuloză, acetat de celuloză, propionat de celuloză (cu greutate moleculară mare, medie și mică), acetopropionatul de celuloză, acetobutiratul de celuloză, acetofalatal de celuloză, triacetatul de celuloză, polivinil acetatul, clorura de polivinil și amestecurile acestora.

40 Așa cum s-a menționat, unitățile de dozare de acid acetilsalicilic (a) prezintă un profil nemodificat sau obișnuit de eliberare. Cu toate acestea, polimerii care determină rata de eliberare, cum ar fi cei menționați mai sus, pot fi, de asemenea, utilizați în formularea, conform prezentei invenții, în celelalte unități de dozare. Prin urmare, unitățile de dozare, conform prezentei invenții, pot prezenta un profil de eliberare modificat. Termenul "eliberare modificată", așa cum este utilizat aici, include toate tipurile de profiluri de eliberare modificată, cum ar fi cu eliberare controlată, eliberare susținută, eliberare întârziată și altele asemenea.

45 Materialele de acoperire pelicologene, conform prezentei invenții, pot conține următoarele componente și/sau combinații ale acestora: lactoză, hidroxipropil metil celuloză, hidroxipropilceluloză, triacetină, ftalat de hidroxipropil metil celuloză, acetofalatal de hidroxipropil metil celuloză, polivinil acetat ftalat, dietil ftalat, derivați de zaharuri, derivați de polivinil, ceruri, grăsimi și gelatine, trietil citrat, gliceride, oxid de titan, talc, alginat de sodiu, acid stearic, lecitină.

50 Termenul "cantitate eficientă terapeutică", așa cum este utilizat aici, înseamnă acea cantitate dintr-un agent medicamentos sau farmaceutic care va provoca un răspuns biologic sau medical al unui țesut, unui sistem animal sau uman și care este urmărit de un cercetător, medic veterinar, medic sau alt clinician. Regimul de dozare, utilizând un inhibitor al reductazei HMG-CoA în combinație cu acidul acetilsalicilic, va fi selectat în

- conformitate cu o varietate de factori incluzând tipul, specia, vârsta, greutatea, sexul și starea medicală a pacientului; severitatea afecțiunii care urmează a fi tratată; calea de administrare; funcția renală și hepatică a pacientului și compusul particular sau sarea, sau esterul acestuia angajat. Deoarece într-o terapie combinată sunt utilizați doi sau mai mulți agenți activi diferiți împreună, trebuie luat în considerare potențialul fiecăruia dintre agenți și efectele îmbunătățite obținute prin combinarea lor împreună. O examinare a acestor factori este în competența unui medic specialist obișnuit în scopul de a determina volumele terapeutice eficiente în combinație de medicamente necesare pentru a preveni, pentru a se opune, sau pentru a stopa progresia stării.
- 5
- 10     Intr-o realizare particulară a invenției cantitatea de acid acetilsalicilic în formulare constituie de la 10 până la 400 mg *per* unitate de dozare. Mai preferabil, cantitatea de acid acetilsalicilic constituie de la 30 până la 100 mg *per* unitate de dozare. Intr-o realizare mai preferată cantitatea de acid acetilsalicilic *per* unitate de dozare constituie de la 40 până la 85, mai preferabilă fiind de 40 ... 60 mg *per* unitate de dozare și mai preferabilă fiind de 50 mg.
- 15     Forma de dozare farmaceutică, conform prezentei invenției, conține un inhibitor al reductazei HMG-CoA, și anume o statină selectată dintre atorvastatină și rosuvastatină sau sărurile acestora într-o cantitate folosită în mod normal pentru o astfel de statină. Astfel, în funcție de statina concretă, aceasta poate fi folosită în cantități de la
- 20     aproximativ 0,1 mg până la 2000 mg pe zi în doze unice sau divizate, de preferință de la circa 0,2 până la circa 200 mg pe zi. Doza clinică de atorvastatină constituie de la 10 până la 80 mg pe zi. Prin urmare, într-o variantă concretă de realizare a invenției cantitatea de inhibitor de reductază HMG-CoA în forma de dozare, conform prezentei invenției, poate varia de la 1 până la 40 mg *per* unitate de dozare, mai preferabilă fiind de
- 25     la 5 până la 40 și mai preferabilă de la 5 până la 20 mg *per* unitate de dozare. Intr-o variantă preferată a invenției inhibitorul de reductază HMG-CoA este sub formă de două sau mai multe unități de dozare de formulare, conform prezentei invenției.
- 30     Intr-o realizare particulară a invenției compoziția conține una sau mai multe unități de dozare separate de formă medicamentoasă, cuprinzând un inhibitor al sistemului renină-angiotensină – în calitate de al treilea agent activ.
- 35     Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale și a volumului homeostaziei și un rol cheie în fiziopatologia afecțiunilor cardiovasculare, renale și bolilor metabolice. Renina este secretată de rinichi ca răspuns la o reducere a volumului circulant și a presiunii arteriale și descompune compusul angiotensinogenă pentru a forma angiotensina I (Ang I) decapeptidică neactivă. Angiotensina I este convertită în angiotensina II (Ang II) octapeptidică activă cu enzima de conversie a angiotensinei (ACE). Ang II interacționează cu receptorii celulari, în special cu receptorii ATI, inducând vasoconstricție și eliberarea de catecolamine de substanța medulară a suprarenalelor și terminațiunile nervoase presinaptice. De asemenea, stimulează secreția aldosteronului și reabsorbția sodiului. În plus, Ang II inhibă eliberarea de renină, oferind astfel o legătură inversă negativă pentru sistem. Astfel, Ang II acționează la diferite niveluri (de exemplu, rețeaua vasculară, sistemul nervos simpatic, cortexul și substanța medulară a glandei suprarenale) pentru a crește rezistența vasculară și tensiunea arterială.
- 40     SRAA poate fi blocat la diferite niveluri. Inhibitorii de renină, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocații receptorilor angiotensinei (BRA) reprezintă clasele principale de medicamente care blochează SRAA. Fiecare clasă de medicamente are mecanismul său de acțiune blocând, astfel, SRAA la niveluri diferite: inhibitorii reninei blochează prima, care limitează viteza, etapă a cascadei SRAA prin inhibarea competitivă a enzimei renină, prevenind, astfel, formarea de Ang I din angiotensinogenă. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei blochează a doua etapă a cascadei SRAA prin inhibarea competitivă a enzimei de conversie a angiotensinei, prevenind, astfel, formarea de Ang II. În final, BRA blochează a treia și ultima etapă a cascadei SRAA prin legarea la și ocuparea receptorilor ATI fără activarea acestora. Astfel, BRA previne legarea și activarea receptorilor ATI menționați de Ang II. S-a constatat că un anumit polimorfism genetic, care se reflectă asupra sistemului cardiovascular, poate fi util ca biomarker pentru diagnosticul predispoziției la o boală sau al progresiei afecțiunii, sau în calitate de ghid pentru realizarea tratamentului individualizat, inclusiv a tratamentului medicamentos.
- 45
- 50
- 55

Inhibitorii reninei, care se referă la prezenta invenție, pot fi oricare dintre inhibitorii care au o activitate inhibitoare *in vivo*. Inhibitorii reninei, utilizați în prezenta invenție includ, dar neexhaustiv, inhibitorii descriși în literatura de specialitate (EP0678503 A1 1995.10.25), (WO0064887 A1 2000.11.02), (WO0064873 A1 2000.11.02), (WO2005051895 A1 2005.06.09), (WO2006095020 A1 2006.09.14), (US2009076062 A1 2009.03.19), (WO2011056126 A1 2011.05.12), (Yokokawa et al. Expert Opin. Ther. Patents 18(6), 2008, p. 581-602), (Maibaum et al. Expert Opin. Ther. Patents 13(5), 2003, p. 589-603). Mai mult decât atât, inhibitorii de renină potriviți includ compuși având diferite caracteristici de structură. Într-o variantă de realizare inhibitorul de renină este de preferință selectat dintre aliskiren, ditekiren, terlakiren, zankiren, RO 66-1132, RO 66-1168, VTP27999, ACT-280778 și TAK-272, precum și sărurile farmaceutic acceptabile, precursorii, derivații și izomerii acestora.

BAR, conform prezentei invenții, este orice moleculă care poate antagoniza specific sau bloca acțiunea receptorilor angiotensinei II de tip 1 (receptorii ATI). BAR potriviți pentru utilizare în prezenta invenție includ, dar neexhaustiv, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, tasosartan, zolarsartan, azilsartan, olmesartan, saprisartan, forasartan, E-4177, ZD-8731 și sărurile farmaceutic acceptabile, precursorii, derivații și izomerii acestora.

Într-o variantă preferată de realizare inhibitorul sistemului renină-angiotensină reprezintă un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, conform prezentei invenții, este orice moleculă care poate inhiba în mod specific activitatea enzimatică a enzimei de conversie a angiotensinei. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, care pot fi utilizați în prezenta invenție, includ, dar neexhaustiv, benazepril, benazeprilat, captopril, zofenopril, enalapril, enaprilat, fosinopril, ceronapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, alacepril, cilazapril, delapril, imidapril, rentiapril, spirapril, temocapril, moveltipril, precum și sărurile farmaceutic acceptabile, promedicamentele, derivații și izomerii acestora. Într-o variantă de realizare în calitate de inhibitor preferabil al enzimei de conversie a angiotensinei este utilizat ramipril și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia.

Ramiprilul este un promedicament, care este hidrolizat rapid în metabolitul activ ramiprilat. Ramiprilul și ramiprilatul inhibă enzima de conversie a angiotensinei (ACE). Enzima de conversie a angiotensinei este o peptidil-dipeptidază A, care catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare, angiotensina II. Angiotensina II stimulează, de asemenea, secreția de aldosteron de cortexul suprarenal. Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei conduce la reducerea angiotensinei II în plasmă, ceea ce conduce la inhibarea activității vasopresoare și la reducerea secreției de aldosteron. Aceasta din urmă poate conduce la o creștere nesemnificativă a potasiului seric. Efectul ramiprilului asupra hipertensiunii se manifestă, cel puțin, în parte drept consecință a inhibării acțiunii enzimei de conversie a angiotensinei atât în țesuturi, cât și în sistemul vascular, reducând, astfel, formarea angiotensinei II în țesuturi și plasmă. Administrarea ramiprilului pacienților cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată determină o reducere a tensiunii arteriale atât în clinostatism, cât și în picioare până la aproximativ același nivel, fără tahicardie compensatorie. Hipotensiunea arterială posturală simptomatică apare rar, dar totuși poate să apară la pacienții cu epuizare salină și reducere a volumului de lichid intercelular. Ramiprilul poate reduce semnificativ incidența de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare la pacienții cu vârsta de la 55 de ani, care prezintă un risc major de dezvoltare a evenimentelor cardiovasculare ischemice.

Într-o realizare particulară a invenției unitățile de formă de dozare cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei au un profil de eliberare nemodificată. Într-o altă variantă de realizare concretă inhibitorul menționat al enzimei de conversie a angiotensinei este sub forma unei sau a mai multor unități solitare de dozare separate selectate din grupa constând din tablete, particule, granule, pelete și capsule. Într-o variantă preferată de realizare unitățile de dozare menționate sunt acoperite.

Doza zilnică de ramipril pentru un pacient cântărind aproximativ 75 kg este în medie de cel puțin 0,001 mg/kg, de preferință de la 0,01 mg/kg până la aproximativ 20 mg/kg, mai preferabilă fiind de 1 mg/kg de greutate corporală. Într-o realizare particulară a invenției cantitatea de ramipril în formularea menționată constituie de la 1 până la 100

mg *per* unitate de dozare, mai preferabilă fiind de la 2 până la 50 mg *per* unitate de dozare.

Următoarele exemple sunt prezentate pentru a asigura un specialist în domeniu cu o dezbăluire completă și o descriere a metodei de producere și utilizare a prezentei invenții. Aceste exemple nu intenționează să limiteze volumul invenției, de asemenea, nu presupun că experimentele prezentate în continuare sunt toate sau doar singurele experimente realizate. În exemple s-au făcut eforturi pentru a asigura acuratețea cu privire la datele utilizate (de exemplu, cantități, temperatură etc.), dar în exemple pot fi prezente unele erori și abateri experimentale.

#### 10 EXEMPLE

Au fost preparate și încapsulate tablete cu conținut de acid acetilsalicilic (AAS), atorvastatină și ramipril (capsule AAR).

Așa cum s-a menționat, conform prezentei invenții, pot fi utilizați diferiți polimeri peliculogeni. Termenul "PVC", așa cum este utilizat aici, se referă la un alcool polivinilic parțial hidrolizat.

Fabricarea tabletelor de atorvastatină cu înveliș pelicular.

Tabletele de atorvastatină au fost fabricate prin granulare umedă utilizând un mixer cu forfecare mare și un uscător cu pat fluidizat. Soluția pentru granulare a fost preparată prin dispersarea polisorbatalui 80 și hidroxipropilcelulozei în apă purificată. Componentele intragranulare (tabelul 2) au fost încorporate în amestecul care urmează să fie granulat. În cele din urmă, s-au adăugat componentele extragranulare (tab. 2) și s-au amestecat cu granulele obținute. Fiecare amestec a fost comprimat într-o mașină cu presă rotativă. După producerea tabletelor, nucleeele obținute au fost acoperite cu un înveliș pelicular.

25 Fabricarea tabletelor cu conținut de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular

Acidul acetilsalicilic, amidon glicolatul de sodiu și celuloza microcristalină au fost cernute în proporții potrivite (tab. 5) și amestecate. Talcul (lubrifiant) a fost cernut și amestecat cu amestecul obținut anterior și amestecul final a fost comprimat. Nucleul rezultat a fost acoperit cu o soluție apoasă peliculogenă.

30 Tabletele de atorvastatină (10 mg sau 20 mg) și acid acetilsalicilic (40,5; 50 mg sau 100 mg) cu înveliș pelicular au fost preparate cum s-a descris mai sus și încapsulate împreună cu tablete de ramipril (2,5; 5 sau 10 mg) cu înveliș pelicular. Tabletele de ramipril cu înveliș pelicular sunt comercial disponibile.

Compoziția capsulelor fabricate a fost după cum urmează.

35 Compoziția capsulelor AAR

Tabelul 1

Componentul	Exemplul 1 Capsule AAR (tabletă/capsulă)	Exemplul 2 Capsule AAR (tabletă/capsulă)
Tablete cu conținut de 100 mg de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular	1	
Tablete cu conținut de 50 mg de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular	-	2
Tablete cu conținut de 10/20 mg de atorvastatină cu înveliș pelicular	2	2
Tablete cu conținut de 10 mg de ramipril cu înveliș pelicular	1	1

Compoziția tabletelor cu conținut de atorvastatină 10 mg cu înveliș pelicular

Tabelul 2

Componentul	(mg/tabletă)
<b>Intragranular</b>	
Atorvastatină trihidrat de calciu <sup>(1)</sup>	10,845
Monohidrat de lactoză	36,805
Amidon pregelatinizat	21,000
Carbonat de calciu	29,600
Hidroxipropilceluloză	3,000
Polisorbat 80	1,000
Apă purificată <sup>(2)</sup>	22,000
<b>Total (mg)</b>	<b>102,25</b>
<b>Extragranular</b>	
Crospovidonă	6,000
Siliciu coloidal anhidru	1,000
Stearat de magneziu	0,750
<b>Total (mg)</b>	<b>110,000</b>
<b>Înveliș pelicular</b>	
Înveliș de hidroxipropilmetilceluloză	3,300
Apă purificată <sup>(2)</sup>	22,000
<b>Total (mg)</b>	<b>113,300</b>

5 (1) Echivalent la 10 mg de atorvastatină. Puritatea trihidratului atorvastatinei de calciu se corectează cu monohidrat de lactoză.

(2) Se elimină în procesul de producere.

10 Compoziția intragranulară a tabletelor cu conținut de 20 mg de atorvastatină cu înveliș pelicular

Tabelul 3

Componentul	(mg/tabletă)
<b>Intragranular</b>	
Atorvastatină trihidrat de calciu <sup>(1)</sup>	21,690
Monohidrat de lactoză	35,360
Amidon pregelatinizat	21,000
Carbonat de calciu	49,200
Hidroxipropilceluloză	3,000
Polisorbat 80	2,000
Apă purificată <sup>(2)</sup>	27,000
<b>Total (mg)</b>	<b>132,250</b>
<b>Extragranular</b>	
Crospovidonă	6,000
Siliciu coloidal anhidru	1,000
Stearat de magneziu	0,750
<b>Total (mg)</b>	<b>140,000</b>
<b>Înveliș pelicular</b>	
Înveliș de hidroxipropilmetilceluloză	4,200
Apă purificată <sup>(2)</sup>	28,000
<b>Total (mg)</b>	<b>144,200</b>

(1) Echivalent la 20 mg de atorvastatină. Puritatea trihidratului atorvastatinei de calciu se corectează cu monohidrat de lactoză.

(2) Se elimină în procesul de producere.

- 5 Compoziția tabletelor cu conținut de 100 mg, 50 mg și 40,5 mg de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular

Tabelul 4

Compoziția	Funcția	Cantitatea (mg)	Cantitatea (mg)	Cantitatea (mg)
Acid acetilsalicilic	ingredient activ	100,0	50,0	40,50
Amidon glicolat de sodiu	dezintegrant	3,75	7,50	7,10
Celuloză microcristalină	diluant	20,00	41,50	51,00
Talc	lubrifiant	1,25	1,00	1,00
Total		125,00	100,00	100,00

10 În produsul finit tabletele de atorvastatină cu înveliș pelicular au fost plasate în interiorul unei capsule împreună cu tablete de ramipril cu înveliș pelicular și tablete de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular.

15 Pentru a îmbunătăți stabilitatea formulării în tabletele de acid acetilsalicilic în calitate de agent pelicologen s-a folosit un alcool polivinilic parțial hidrolizat. Pentru tabletele de acid acetilsalicilic au fost testate diferite cantități de înveliș pelicular: 2,17 mg/cm<sup>2</sup>, 4,3 mg/cm<sup>2</sup> și 8,7 mg/cm<sup>2</sup>.

Compoziția învelișului PVA

20

Tabelul 5

Componentul	v/v %
Alcool polivinilic parțial hidrolizat	45,50
Dioxid de titan	30,00
Talc	22,00
Lecitină de soia	2,00
Gumă de xantan	0,50
Total	100,00

Prezența impurităților în atorvastatină în capsulele cu conținut de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular (o tabletă cu conținut de 100 mg de acid acetilsalicilic sau 2x50 mg) a fost testată în diferite condiții de stres (40°C, 30°C și 25°C).

25 Așa cum se arată în tabelul 6, în toate cazurile (40°C, 30°C și 25°C) tabletele de aspirină cu o masă de înveliș de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> au demonstrat niveluri mai reduse de lactonă H, decât tabletele cu masa de înveliș de 4,3 mg/cm<sup>2</sup> (nivel standard).

30

35

Impurități în atorvastatină când tabletele de acid acetilsalicilic au un înveliș de PVA de grosime diferită (4,3 mg/cm<sup>2</sup> și 8,7 mg/cm<sup>2</sup>)

Tabelul 6

5		Exemplul 1 Capsule AAR:			
		Inițial	40°C 3 luni	30°C 3 luni	25°C 3 luni
Acid acetilsalicilic 100 mg 4,3 mg/cm <sup>2</sup>		100,2	100,6	98,6	100,1
Analiza AAS Impurități					
	Acid salicilic	0,05	0,71	0,28	0,12
	Total impurități	0,05	0,76	0,35	0,19
Analiza ATV Impurități		98,7	100,5	99,9	101,9
	Impuritatea D	0,10	0,09	0,09	0,09
	<b>Impuritatea H</b>	<b>0,10</b>	<b>0,57</b>	<b>0,43</b>	<b>0,41</b>
	Total impurități	0,20	0,79	0,55	0,53
		Exemplul 2 Capsule AAR:			
		Inițial	40°C 3 luni	30°C 3 luni	25°C 3 luni
Acid acetilsalicilic 50 mg x2 8,7 mg/cm <sup>2</sup>		97,6	101,3	97,7	98,7
Analiza AAS Impurități					
	Acid salicilic	0,09	0,19	0,13	0,18
	Total impurități	0,19	0,32	0,18	0,33
Analiza ATV Impurități		99,5	97,4	96,8	98,3
	Impuritatea D	0,05	0,06	0,05	0,06
	<b>Impuritatea H</b>	<b>0,08</b>	<b>0,15</b>	<b>0,05</b>	<b>0,08</b>
	Total impurități	0,22	0,58	0,30	0,47

Profilul de dizolvare al tabletelor de acid acetilsalicilic

10 Au fost produse tablete cu 50 mg sau 40,5 mg de acid acetilsalicilic (tab. 4) în scopul de a verifica dacă viteza de dizolvare ar putea fi îmbunătățită prin reducerea concentrației în formulări.

Rata comparativă de dizolvare a tabletelor cu conținut de acid acetilsalicilic de 100 mg și 50 mg

15

Tabelul 7

Tableta		100 mg		50 mg (x2)	
Parametrul	Tablete	Rezultate		Rezultate	
Testul de dizolvare (0,05 M de tampon acetat pH 4,5; 50 rpm; 500 ml)	min, %	5	Media = 38% CV = 23,44 %	5	Media = 58% CV = 8,52 %
		15	Media = 96% CV = 5,32 %	15	Media = 103% CV = 3,21 %
		30	Media = 99% CV = 2,84 %	30	Media = 105% CV = 3,09 %

Testele de dizolvare au fost realizate în următoarele condiții: 0,05 M tampon acetat, pH 4,5; 50 rpm, aparatul de tip 1, conform Farmacopeei SUA; 500 ml.

5 Datele privind rata de dizolvare atestă (fig. 1 și tab. 7) o îmbunătățire a profilului de dizolvare al tabletelor de acid acetilsalicilic la reducerea concentrației în formulare. Rata de dizolvare a două tablete de acid acetilsalicilic în cantitate de 50 mg este mai rapidă, decât a unei tablete de acid acetilsalicilic în cantitate de 100 mg.

10 În următoarea etapă au fost testate tabletele cu înveliș pelicular pentru verificarea rezultatelor. A fost testată influența învelișului de PVA asupra profilului de dizolvare al tabletelor cu conținut de 50 mg de acid acetilsalicilic, comparativ cu tabletele cu conținut de 100 mg de acid acetilsalicilic. Au fost testate diferite cantități de agent pelicologen: 2,17 mg/cm<sup>2</sup>, 4,3 mg/cm<sup>2</sup> și 8,7 mg/cm<sup>2</sup>.

15 Așa cum se arată în tab. 8 și fig. 2, creșterea cantității de înveliș depășind 4,3 mg/cm<sup>2</sup> afectează profilul de dizolvare al tabletelor cu conținut de 100 mg de acid acetilsalicilic. Valorile medii %, de dizolvare timp de 15 min, depășesc 85% pentru tabletele de acid acetilsalicilic conținând 2,17 mg/cm<sup>2</sup> și 4,3 mg/cm<sup>2</sup> de înveliș. Cu toate acestea, pentru tabletele cu conținut de înveliș de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> valoarea menționată este sub 75%.

Condițiile de realizare a testului de dizolvare

Farmacopeea SUA: Aparatul de tip 1 (aparat de tip “coș rotitor”)

20 Viteza de agitare: 50 rpm

Volumul de dizolvare: 500 ml

Mediul de dizolvare: tampon acetat pH 4,5.

Rezultatele dizolvării tabletelor cu conținut de 100 mg de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular (înveliș PVA)

25

Tabelul 8

	Tablete de AAS 100 mg cu înveliș pelicular	Tablete de AAS 100 mg cu înveliș pelicular	Tablete de AAS 100 mg cu înveliș pelicular
Timpul (min)	2,17 mg/cm <sup>2</sup>	4,3 mg/cm <sup>2</sup>	8,7 mg/cm <sup>2</sup>
0	0	0	0
5	22	33	13
15	88	87	72
30	105	97	101

30 Cu toate acestea, așa cum se arată în tabelul 9, tabletele cu 50 mg de acid acetilsalicilic, cuprinzând 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de înveliș, nu exercită nici un efect negativ asupra profilului de dizolvare, deoarece valorile medii % de dizolvare timp de 15 min depășesc 85%.

Rezultatele testului de dizolvare a tabletelor cu conținut de 2x50 mg de acid acetilsalicilic cu înveliș pelicular PVA

Tabelul 9

	Tablete de AAS 50 mg cu înveliș pelicular	Tablete de AAS 50 mg cu înveliș pelicular	Tablete de AAS 50 mg cu înveliș pelicular
Timpul (min)	2,17 mg/cm <sup>2</sup>	4,3 mg/cm <sup>2</sup>	8,7 mg/cm <sup>2</sup>
0	0	0	0
5	41	47	33
15	94	96	101
30	101	106	115

35

40 Rezultatele dizolvării (fig. 3; tab. 8 și 9) atestă că viteza de dizolvare a 2 tablete cu conținut de 50 mg de acid acetilsalicilic în toate cazurile (2,17 mg/cm<sup>2</sup>, 4,3 mg/cm<sup>2</sup> și 8,7 mg/cm<sup>2</sup>) depășește viteza de dizolvare a unei tablete cu conținut de 100 mg de acid acetilsalicilic. De asemenea, comparând profilul de dizolvare al tabletelor cu conținut de 50 mg și 100 mg cu înveliș de 4,3 mg/cm<sup>2</sup> și 8,7 mg/cm<sup>2</sup>, se poate observa că tabletele cu o masă de 50 mg (2x) cu înveliș de 8,7 mg/cm<sup>2</sup> se dizolvă mai repede, decât tabletele cu masa de 100 mg cu 4,3 mg/cm<sup>2</sup> de acoperire.

De asemenea au fost studiate profilurile de dizolvare ale capsulelor AAR cu conținut de AAS 50 mg x 2 cu 8,7 mg/cm<sup>2</sup> înveliș pelicular în condiții diferite.

Condițiile de realizare a testului de dizolvare:

Farmacopeea SUA: Aparatul de tip 1 (aparat de tip “coș rotitor”)

5

Viteza de agitare: 100 rpm

Volumul de dizolvare: 900 ml

Mediul de dizolvare: tampon acetat pH 4,5.

S-au obținut rezultatele următoare (tab. 10 și fig. 4).

10

Procentul de dizolvare a acidului acetilsalicilic in capsulele AAR

Tabelul 10

Timpul (min)	Capsula AAR % de acid acetilsalicilic dizolvat
0	0
15	81,3
20	90,7
30	94,4
45	95,5

Condițiile de realizare a testului de dizolvare:

Farmacopeea SUA: Aparatul de tip 1 (aparat de tip “coș rotitor”)

15

Viteza de agitare: 100 rpm

Volumul de dizolvare: 900 ml

Mediul de dizolvare: tampon acetat pH 6,8.

S-au obținut rezultatele următoare (tab. 11 și fig. 5).

20

Procentul de dizolvare a acidului acetilsalicilic in capsulele AAR

Tabelul 11

Timpul (min)	Capsula AAR % de acid acetilsalicilic dizolvat
0	0
15	73,1
20	86,2
30	95,3
45	97,3

25

30

Datele din tab. 10 și tab. 11 atestă că capsula AAR, conținând 2 tablete cu câte 50 mg de acid acetilsalicilic fiecare, cuprinzand 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de înveliș pelicular, arată valorile medii depășind 80% timp de 15 min la pH 4,5 și de aproape 75% la pH 6,8.

35

Capsula, cuprinzand tablete de acid acetilsalicilic cu 8,7 mg/cm<sup>2</sup> de înveliș pelicular asigură o mai mare protecție și izolare a tabletelor de acid acetilsalicilic, ceea ce împiedică substituirea ei cu acid salicilic, care poate declanșa degradarea celorlalte componente, in special, a atorvastatinei sau rosuvastatinei in interiorul capsulei comune.

40

**Descrierea se publică în redacția solicitantului**

**(56) Referințe bibliografice citate in descriere:**

1. WO 9738694 A1 1997.10.23
2. EP 1071403 A1 2001.01.31
3. EP 1581194 A2 2005.10.05

**(57) Revendicări:**

1. Utilizare a formei de dozare farmaceutice administrabile oral pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor cardiovasculare, care conține acid acetilsalicilic în calitate de prim agent activ și un inhibitor al reductazei HMG-CoA ca un al doilea agent activ și care reprezintă cel puțin două unități de dozare singulare acoperite separat cu un înveliș, conținând cel puțin un polimer solubil în apă în învelișul menționat practic lipsit de un polimer insolubil în apă sau un polimer enteric în cantitate de la 0 până la 5% din compoziția învelișului, cantitatea de înveliș constituind de la 8 până la 12 mg/cm<sup>2</sup>, care prezintă un profil de eliberare nemodificat, și cel puțin o unitate de dozare solitară, sub formă de tabletă, în care greutatea polimerului solubil în apă depășește 40% din greutatea totală a învelișului, în calitate de care poate fi utilizat un polimer solubil în apă selectat din grupa constând din derivați de polivinil solubili în apă, inclusiv polivinil pirolidonă, alcool polivinilic parțial hidrolizat, alcool polivinilic și amestecuri ale acestora, totodată inhibitorul menționat al reductazei HMG-CoA este selectat din grupa care include atorvastatină și rosuvastatină și sărurile acestora.

2. Utilizare, conform revendicării 1, în care forma este capsulă.

3. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-2, în care polimerul solubil în apă este selectat din grupa constând din alcool polivinilic parțial hidrolizat, alcool polivinilic și amestecuri ale acestora.

4. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care unitățile de dozare de acid acetilsalicilic au un procent de dizolvare a acidului acetilsalicilic egal cu sau mai mare de 65%, preponderent mai mare de 75%, mai preferabil fiind mai mare de 80% și încă mai preferabil depășind 85% timp de 60 minute, de preferință în termen de 30 de minute și mai preferabil timp de 15 minute într-un aparat de tip 1, conform Farmacopeii SUA, în 0,05 M tampon acetat la pH 4,5 cu 100 rpm într-un volum de 900 mL.

5. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care unitățile de dozare cu cel puțin o unitate și cu cel puțin două unități sunt sub formă de tablete cu înveliș.

6. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care cantitatea de acid acetilsalicilic în forma de dozare farmaceutică menționată constituie de la 10 până la 400 mg pentru o unitate de dozare.

7. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care cantitatea de inhibitor al reductazei HMG-CoA în forma de dozare menționată constituie de la 5 până la 40 mg pentru o unitate de dozare.

8. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-7, în care inhibitorul reductazei HMG-CoA se utilizează sub formă de cel puțin două unități de dozare.

9. Utilizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-8, în care forma de dozare farmaceutică mai conține adițional cel puțin o unitate solitară de dozare separată cu conținut de un inhibitor al sistemului renin-angiotensină în calitate de al treilea agent activ.

10. Utilizare, conform revendicării 9, în care în calitate de inhibitor al sistemului renin-angiotensină este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei selectat din grupa constând din ramipril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fentiapril, fosinopril, indolapril, lisinopril, perindopril, pivopril, cuinapril, spirapril, trandolapril, zofenopril și sărurile și esterii farmaceutic acceptabili ai acestora sau un blocant al receptorilor angiotensinei selectat din grupa constând din losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, tasosartan, zolarsartan, azilsartan, olmesartan, saprisartan, forasartan, E - 4177, ZD - 8731 și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora.

11. Utilizare, conform revendicării 10, în care inhibitorul menționat al enzimei de conversie a angiotensinei este ramipril și sărurile farmaceutic acceptabile ale acesteia.

**Șef Direcție Brevete:**

GUȘAN Ala

**Șef Secție Examinare:**

LEVIȚCHI Svetlana

**Examinator:**

GROȘU Petru

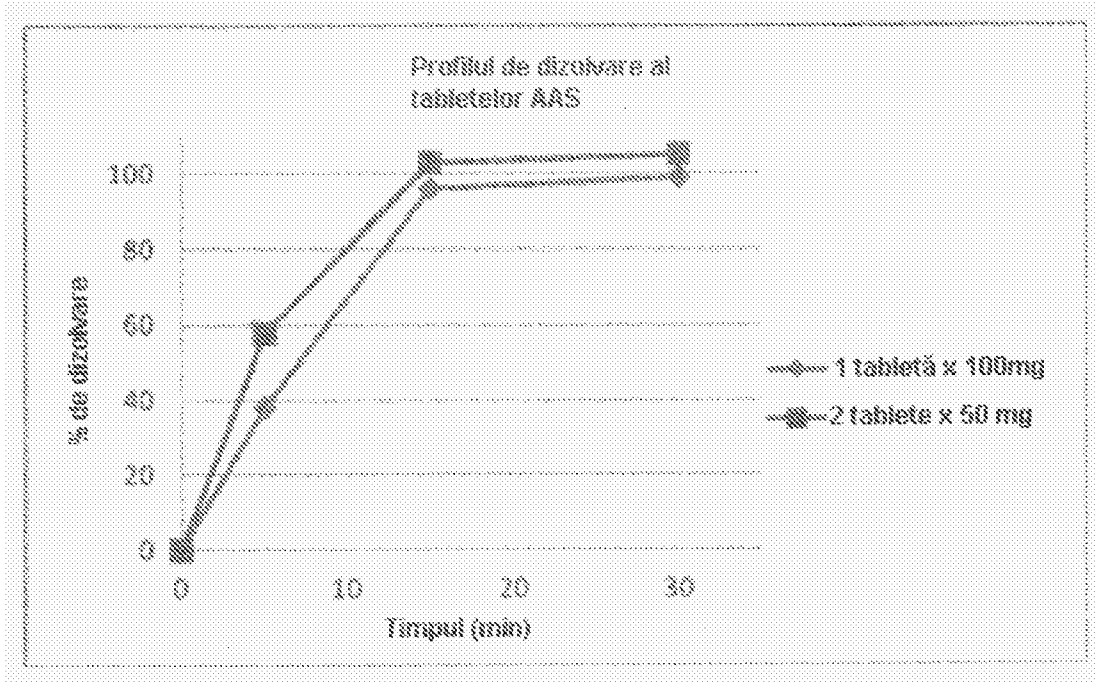


Fig. 1

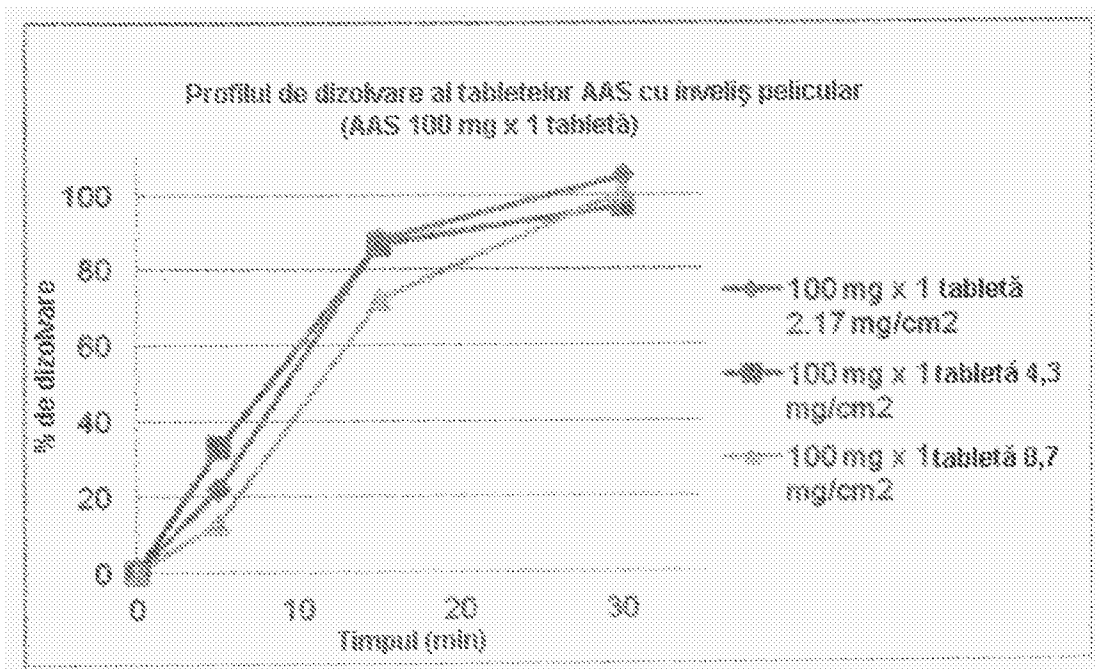


Fig. 2

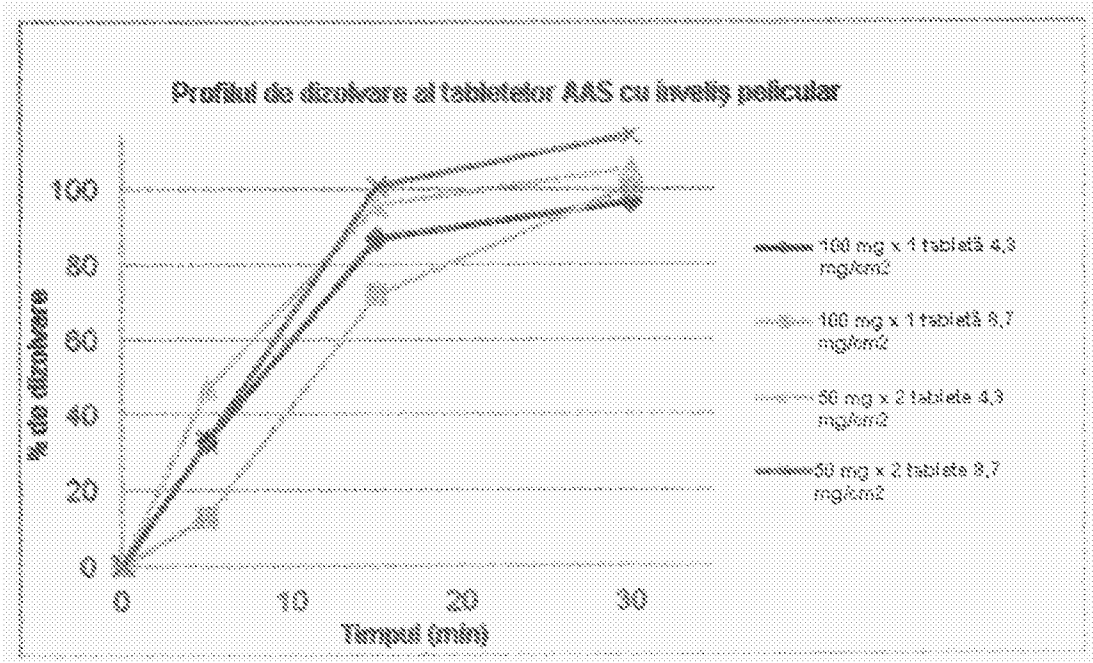


Fig. 3

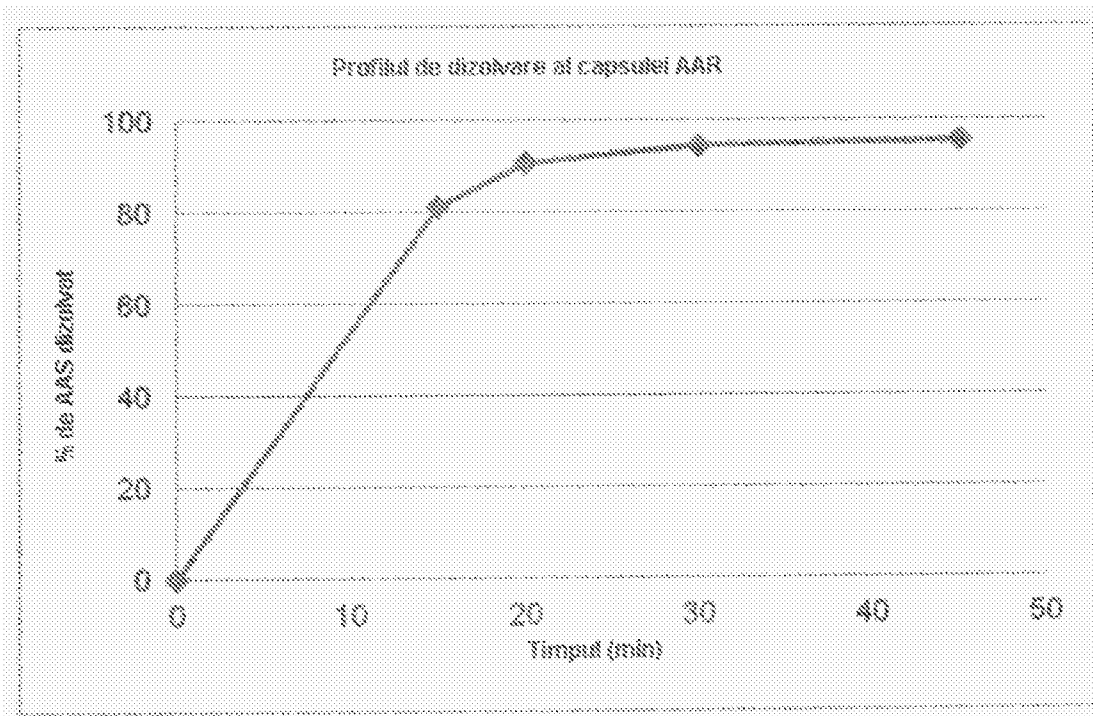


Fig. 4

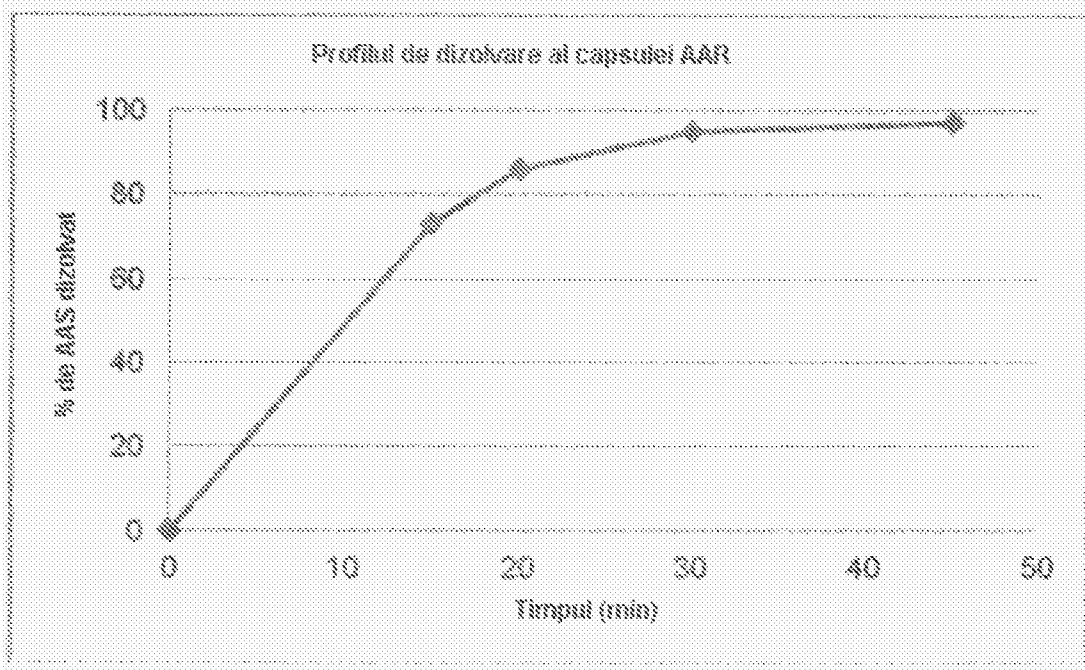


Fig. 5

**RAPORT DE DOCUMENTARE**

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2016 0001 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.06.06  
 (22) Data depozit: 2014.06.05 Raport de documentare internațională:  da  
 (71) Solicitant: **FERRER INTERNACIONAL, S.A., ES; FUNDACION CENTRO NATIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III, ES**  
 (54) Titlul: **Utilizarea unei formulări orale pentru tratamentul bolilor cardiovasculare**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01) *A61K 31/60* (2006.01)  
*A61K 9/50* (2006.01) *A61K 31/616* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

**MD - Intern « Documentare Invenții »** (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl:** *A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)

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

**Acid acetilsalicilic, statină, HMG-CoA, cardiovascular**

**"Worldwide" (Espacenet): Int.Cl:** *A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)

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

**Acetylsalicylic acid, statin, HMG-CoA, cardiovascular**

**EA, CIS (Eapatis): Int.Cl:** *A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)

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

**Ацетилсалициловая кислота, статин, ГМГ-КоА, сердечно-сосудистых**

**SU (nonpublic):Int.Cl:** *A61K 9/20* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)

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

**Ацетилсалициловая кислота, статин, ГМГ-КоА, сердечно-сосудистых**

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 2009118359 A2 2009.10.01	11
A	WO 2011096665 A2 2011.08.11	11
A	US 2012045505 A1 2012.02.23	11
A	WO 2006000052 A1 2006.01.05	11
A	US 2003049314 A1 2003.03.13	11
A	WO 2003020243 A1 2003.03.13	11
A	US 2012027849 A1 2012.02.02	11
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
<b>A</b> – document care definește stadiul anterior general	<b>T</b> – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
<b>X</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	<b>E</b> – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
<b>Y</b> – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	<b>D</b> – document menționat în descrierea cererii de brevet	
<b>O</b> - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	<b>C</b> – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	<b>&amp;</b> – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
<b>P</b> - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	<b>L</b> – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării	2017.02.03	
Examinator	GROSU Petru	