

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PGT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

10-134210  
SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134210- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:30:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

CAPSULA PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

54. TITULO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE

FERRER INTERNACIONAL S.A y FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL  
DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III

BARCELONA, ESPAÑA Y MADRID, ESPAÑA (respectivamente)

DOMICILIO \_\_\_\_\_

74. APODERADO

CARLOS HUMBERTO PALACIO E.

22. BOGOTÁ, D.C. \_\_\_\_\_

T. H. C.  
28-10-2010

AS: 114.979

## PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134210- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:30:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

## SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

## SOLICITANTE

Nombre: **FERRER INTERNACIONAL S.A. y  
FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE  
INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES  
CARLOS III**Dirección: Gran Via Carlos III, 94 E-08028  
Barcelona, España; C/Melchor, Fernández

Almagro, 3 E-28029 Madrid, España.

Nacionalidad o Domicilio: España.

Lugar de Constitución: España.

Teléfono:

Fax:

E-mail

## IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADONombre: **CARLOS HUMBERTO PALACIO E.**

Dirección: Calle 70A #4 - 41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

## IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 79.311.882 TP 62154

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura  
de Propiedad Industrial, sirvase indicar el numero de radicación (del poder). \_\_\_\_\_

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: Marta GUERRERO, Anna ORRIOLS, Pablo MARTÍN, Manuel RAGA.

Dirección: Travessera de Dalt 73 E-08024 Barelona, ES; Tortonyes 25-C 2º2a  
E-08242 Manresa, ES; Joan XXIII 44 Bjos. 1a E-08173 Barcelona, ES; Sors 17-  
21 E-08024 Barcelona, ES (respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: España

## 5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2009/053545

Fecha

25.03.2009

Publicación Internacional No

WO 2009/118359 A3

Fecha

01.10.2009

6 Título (54): ~~CAPSULA PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES~~7 Clasificación Internacional (51): ~~A61K 9/48, A61P 9/00 A61K 31/366~~

## 8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

28.03.2008

08153615.3

SI ☒NO ☐

## 9 Comprobante de pago No.

10-75.087

Fecha 28-10-2010

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

NUEVO Título ⇒ CAPSULAS QUE COMPRENDEN ÁCIDO ACETILSA  
LICILICO, UN INHIBIDOR DE LA HMG-COA REDUCTASA  
Y UN ACE INHIBIDOR PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES  
CARDIOVASCULARES

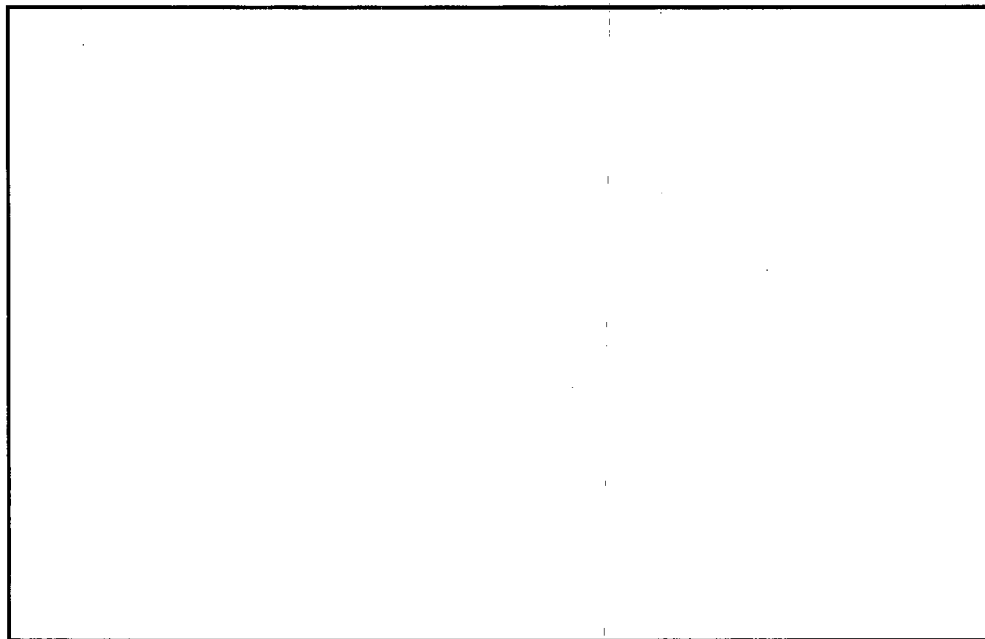
PI02-F06 (2009-12-04)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: - Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$ ---- (-\*\$26.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS HUMBERTO PALACIO E.

FIRMA:



C.C. 79.311.882 de Bogotá - TP 62154 del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

114979

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,087  
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134210-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:30:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-----------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 382752285 | 08/09/2010 | 30,363,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 554,000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
1 October 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2009/118359 A3**

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/053545

(22) International Filing Date:

25 March 2009 (25.03.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08153615.3 28 March 2008 (28.03.2008) EP

(71) Applicants (for all designated States except US): **FER-RER INTERNACIONAL S.A.** [ES/ES]; Gran Via Carlos III, 94, E-08028 Barcelona (ES). **FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III** [ES/ES]; C/Melchor Fernández Almagro, 3, E-28029 Madrid (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GUERRERO, Marta** [ES/ES]; Travessera de Dalt 73, E-08024 Barcelona (ES). **ORRIOLS, Anna** [ES/ES]; Tortonyes 25-C 2º2a, E-08242 Manresa (ES). **MARTÍN, Pablo** [ES/ES]; Joan XXIII 44 Bjos. 1a, E-08173 Barcelona (ES). **RAGA, Manuel** [ES/ES]; Sors 17-21, E-08024 Barcelona (ES).

(74) Agent: **RIEDL, P.**; Reistötter Kinzebach, Sternwartstrasse 4, 81679 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:  
6 May 2010

WO 2009/118359 A3

(54) Title: CAPSULE FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(57) Abstract: The invention relates to a capsule for the prevention of cardiovascular diseases which comprises coated tablets of acetylsalicylic acid, coated tablets of simvastatin or pravastatin, and coated tablets of lisinopril, ramipril or perindopril. The capsules are used for the prevention of cardiovascular diseases in high-risk populations.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad  
Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional  
01 de Octubre de 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2009/118359 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

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

(21) Numero de Solicitud Internacional:  
PCT/EP2009/053545

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
25 de Marzo de 2009 (25.03.2009)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:  
08153615.3 28 de Marzo de 2008 (28.03.2008) EP

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU): **FERRER INTERNACIONAL, S.A.** [ES/ES]; Gran Via Carles III, 94, E-08028 Barcelona (ES).

(75) Inventores; y  
Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): **GUERRERO, Marta** [ES/ES]; Travessera de Dalt 73 E-08024 Barelona (ES). **ORRIOLS, Anna** [ES/ES]; Tortonyes 25-C 2ªa E-08242 Manresa (ES). **MARTÍN, Pablo** [ES/ES]; Joan XXIII 44 Bjos. 1a E-08173 Barcelona (ES). **RAGA, Manuel** [ES/ES]; Sors 17-21 E-08024 Barcelona (ES).

Agentes: **RIEDL, P.**; Reitstötter Kinzebach Sternwartstrasse 4 81679 München (DE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe internacional de búsqueda (Art. 21(3))
- Antes de la fecha limite para modificar las reivindicaciones y volver a publicar en el evento de recibir dichas modificaciones (Regla 48.2(h)).

(88) Fecha de publicación del reporte internacional de búsqueda:

6 de Mayo de 2010

(54) Título: CAPSULA PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

(57) Resumen: La invención se refiere a una cápsula para la prevención de las enfermedades cardiovasculares que comprende comprimidos recubiertos de ácido acetilsalicílico, comprimidos recubiertos de simvastatina o pravastatina, y comprimidos recubiertos de lisinopril, ramipril o perindopril. Las cápsulas se utilizan para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo.

## **Cápsula para la prevención de enfermedades cardiovasculares**

### **Campo de la técnica**

5

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

15

### **Estado de la técnica**

20

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

25

30

35

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

generar residuos químicos, un aumento en los costes de sanidad y automedicación.

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

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

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

preventivo para las personas mayores de 55 años de edad evitaría casi todas estas muertes. Es decir, la mejor estrategia sería tratar a todos los pacientes con enfermedad isquémica y todas las personas mayores de 55 años de edad.

5

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

10

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

15

20

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

25

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

30

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

35

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

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

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

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

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

La Solicitud de Patente US2006177504 trata de combinaciones de uno o más agentes antiinflamatorios y uno o más productos medicinales para la profilaxis del ictus y trastornos cardiovasculares, tal como la aspirina, clopidogrel, ticlopidina, combinaciones de dipiridamol con aspirina,

dipiridamol, cilostazol, pentoxifilina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina, bloqueantes de los canales de calcio, así como agentes vasodilatadores, antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales en general.

La Solicitud de Patente WO2006/105806 trata de composiciones que comprenden una estatina, un compuesto que suprime la producción o actividad de angiotensina, un antiinflamatorio y al menos un antioxidante. La estatina puede ser seleccionada entre lovastatina, simvastatina, pravastatina y fluvastatina, el compuesto que suprime la producción o actividad de angiotensina puede ser seleccionado entre los antagonistas de la angiotensina II e inhibidores ECA, tal como valsartán, losartán, irbesartán, trandolapril, perindopril o ramipril, el antiinflamatorio es preferiblemente ácido acetilsalicílico y el antioxidante es una vitamina seleccionada entre vitamina A, vitamina C y vitamina E.

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

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

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

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

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

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

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

El documento IN2003MU00153 se refiere a un envase combinado que puede comprender: a) una estatina y aspirina, b) una estatina, aspirina y un  $\beta$ -bloqueante, c) una estatina, aspirina, un  $\beta$ -bloqueante y un inhibidor

ECA, y d) una estatina, aspirina, un  $\beta$ -bloqueante y un antagonista de la angiotensina II. En todos los casos cada uno de los componentes se envasa individualmente en el correspondiente blister.

5                    Actualmente, la comunidad médica plantea la necesidad de disponer de combinaciones de ácido acetilsalicílico, agentes hipocolesterolemiantes, preferiblemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y antihipertensivos, preferiblemente inhibidores ECA, que comprenden dosis óptimas de los tres principios activos en una presentación monodosis para la prevención de  
10                    accidentes cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo (Schieffer B et al., Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 19; 91(12A):12H-18H. Review; Takeda T et al., Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels. *Atherosclerosis.* 2003 Jul; 169(1):155-8; Hippisley-Cox J et al., Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ.* 2005 May 7; 330(7499): 1059-  
15                    63; Kulkarni SP et al., Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006 Jan; 151(1): 185-91; Gaziano TA et al., Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2006 Aug 19; 368(9536):679-86. Review; and Choudhry NK et al., Should patients receive secondary prevention medications for free after a myocardial infarction? An economic analysis. *Health Aff (Millwood).* 2007 Jan-Feb; 26(1): 186-94). En particular, se entiende que las poblaciones de alto riesgo son personas de más de 55 años de edad, pacientes con antecedentes de angina de pecho, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada,  
20                    hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, nefropatía, paro cardíaco, o restenosis, fumadores, sujetos obesos y sujetos sedentarios.

35                    A pesar de que todas las invenciones del estado de la técnica reivindican de alguna manera combinaciones de ácido acetilsalicílico, inhibidores de la HMG-CoA reductasa e inhibidores ECA, solamente la Solicitud de Patente WO2004/080488 describe un ejemplo específico de

una combinación de los tres principios activos sin componentes adicionales. Así, el ejemplo 18 describe una combinación en forma de comprimidos que contienen 100 mg de aspirina, 10 mg de simvastatina y 20 mg de lisinopril, y asimismo, el ejemplo 19 describe otra composición también en forma de comprimidos que contienen 100 mg de aspirina, 40 mg de simvastatina y 8 mg de perindopril. Sin embargo, los ejemplos se describen muy brevemente y carecen de suficiente descripción para ser llevados a la práctica.

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

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

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

### Resumen de la invención

En este sentido la presente invención ofrece nuevas composiciones en forma de cápsulas que comprenden un número variable de comprimidos de ácido acetilsalicílico, un número variable de comprimidos de un inhibidor

de la HMG-CoA reductasa y un número variable de comprimidos de un inhibidor ECA, de tal forma que el número de comprimidos de cada principio activo se puede personalizar a las características individuales de cada paciente o subgrupo de población a los cuales están destinados.

5

10

15

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

20

#### **Breve descripción de los dibujos**

25

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

#### **Descripción detallada de la invención**

30

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

35

Además, las composiciones de la presente invención tienen la ventaja de proteger los principios activos de la degradación por la luz, tal como lo hacen las cápsulas. Esta ventaja aumenta debido a que los

principios activos a su vez están presentes en forma de comprimidos recubiertos, un hecho que previene la incompatibilidad entre los diferentes componentes. En base al peso total del comprimido, la proporción del recubrimiento es normalmente del orden del 1–12 % p/p, preferiblemente 2–6 % p/p. El recubrimiento comprende un agente formador de película, tal como un polímero formador de película, por ejemplo alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado, hidroxipropilmetil-celulosa, o similares. El recubrimiento puede comprender además excipientes convencionales.

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

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

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

La simvastatina corresponde químicamente al 8-éster de (4R,6R)-6-[2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-8-hidroxi-2,6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahydro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona con el ácido 2,2-dimetilbutírico (OMS). La pravastatina corresponde químicamente al ácido (3R,5R)-7-  
5 {[(1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-6-hidroxi-2-metil-8-[(S)-2-methylbutiriloxy]-1-naftil]-3,5-dihidroxi heptanoico (OMS). El lisinopril corresponde químicamente a 1-[N<sup>2</sup>-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil]-L-prolina (OMS). El ramipril corresponde químicamente al éster 1-etílico del ácido  
10 (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil]octahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxílico (OMS). El perindopril corresponde químicamente al éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxibutil]alanil]hexahidro-2-indolincarboxílico (OMS).

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

- (i) a) w comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40,5 mg de ácido acetilsalicílico y x comprimido(s) recubierto(s) que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, donde w es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y x es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ácido acetilsalicílico es de 40,5 a 162 mg y w+x es 1 o 2; o  
20 b) y comprimido(s) recubierto(s) que comprende 50 mg de ácido acetilsalicílico y z comprimido(s) recubierto(s) que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, donde y es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y z es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ácido acetilsalicílico es de 50 a 200 mg e y+z es 1 o 2;
- (ii) a) s comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de simvastatina y t comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40 mg de simvastatina, donde s es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, y t es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de simvastatina es de 20 a 80 mg y s+t es 1 o 2; o  
30 b) u comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y v comprimido(s) recubierto(s) que comprende 40 mg de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde u es un  
35

número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, y v es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de pravastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 20 a 80 mg y  $u+v$  es 1 o 2; y

- 5 (iii) a) p comprimido(s) recubierto(s) que comprende 5 mg de lisinopril o una forma hidratada, q comprimido(s) recubierto(s) que comprende 10 mg de lisinopril o una forma hidratada y r comprimido(s) recubierto(s) que comprende 20 mg de lisinopril o una forma hidratada, donde p es un número entero seleccionado entre 0 y 1, q es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y r es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de lisinopril o la forma hidratada es de 5 a 40 mg y  $p+q+r$  es 1, 2 o 3; o
- 10 b) k comprimido(s) recubierto(s) que comprende 2,5 mg de ramipril, m comprimido(s) recubierto(s) que comprende 5 mg de ramipril y n comprimido(s) recubierto(s) que comprende 10 mg de ramipril, donde k es un número entero seleccionado entre 0 y 1, m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y n es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de ramipril es de 2,5 a 20 mg y  $k+m+n$  es 1, 2 o 3; o
- 15 c) h comprimido(s) recubierto(s) que comprende 2 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, i comprimido(s) recubierto(s) que comprende 4 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y j comprimido(s) recubierto(s) que comprende 8 mg de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde h es un número entero seleccionado entre 0 y 1, i es un número entero seleccionado entre 0 y 1, y j es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2, de tal modo que la cantidad total de perindopril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 2 a 16 mg y  $h+i+j$  es 1, 2 o 3;
- 25
- 30

donde:

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

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

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

5

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

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

10

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

15

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

20

25

30

35

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

que se utiliza para simvastatina o pravastatina y en el ejemplo 7 que se utiliza para el inhibidor ECA.

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

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

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

- (1) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- (2) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- (3) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (4) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;

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

20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;

- 5 (15) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 10 (16) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 15 (17) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 20 (18) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 25 (19) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 30 (20) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 35 (21) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (22) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- (23) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;

- (24) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 5 (25) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 10 (26) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 15 (27) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 20 (28) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 25 (29) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 30 (30) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- 35 (31) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2.5 mg de ramipril;
- (32) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (33) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno

20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;

(34) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;

(35) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina; y

(36) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina.

En las realizaciones preferidas posteriores de la presente invención, las cápsulas se caracterizan en que están hechas de gelatina dura.

En otras realizaciones preferidas posteriores de la presente invención, las cápsulas se caracterizan en que están hechas de celulosa.

De acuerdo con una realización preferida, las cápsulas o comprimidos no contienen un compuesto activo adicional, es decir, las cápsulas contienen los componentes i), ii) e iii).

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

Las cápsulas de la presente invención facilitan el escalado de dosis por progresión aritmética a discreción del médico mediante el mínimo número de comprimidos por cápsula y en base a las características de cada paciente o subgrupo de población que han de ser tratados. La

23

determinación de las dosis del ácido acetilsalicílico se ha basado en el estándar de EE.UU. de 81 mg (St. Joseph 81 mg Aspirin®) y en el estándar internacional de 100 mg. El escalado de posibles dosis se muestra en la Tabla 1.

5

Tabla 1. Escalado de dosis

| Acido acetilsalicílico (escalado 40,5-162 mg, 50-200 mg; 40,5, 50 mg) |         |        |          |        |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|--------|----------|--------|--|--|--|--|
| w, 40,5 mg                                                            | 1       | 0      | 1        | 0      |  |  |  |  |
| x, 81 mg                                                              | 0       | 1      | 1        | 2      |  |  |  |  |
| Total                                                                 | 40,5 mg | 81 mg  | 121.5 mg | 162 mg |  |  |  |  |
| y, 50 mg                                                              | 1       | 0      | 1        | 0      |  |  |  |  |
| z, 100 mg                                                             | 0       | 1      | 1        | 2      |  |  |  |  |
| Total                                                                 | 50 mg   | 100 mg | 150 mg   | 200 mg |  |  |  |  |

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

| Inhibidores ECA                                   |        |       |        |       |         |       |         |       |
|---------------------------------------------------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|---------|-------|
| Lisinopril dihidrato (escalado 5-40 mg, 5 mg)     |        |       |        |       |         |       |         |       |
| p, 5 mg                                           | 1      | 0     | 1      | 0     | 1       | 0     | 1       | 0     |
| q, 10 mg                                          | 0      | 1     | 1      | 0     | 0       | 1     | 1       | 0     |
| r, 20 mg                                          | 0      | 0     | 0      | 1     | 1       | 1     | 1       | 2     |
| Total                                             | 5 mg   | 10 mg | 15 mg  | 20 mg | 25 mg   | 30 mg | 35 mg   | 40 mg |
| Ramipril (escalado 2,5-20 mg, 2,5 mg)             |        |       |        |       |         |       |         |       |
| k, 2,5 mg                                         | 1      | 0     | 1      | 0     | 1       | 0     | 1       | 0     |
| m, 5 mg                                           | 0      | 1     | 1      | 0     | 0       | 1     | 1       | 0     |
| n, 10 mg                                          | 0      | 0     | 0      | 1     | 1       | 1     | 1       | 2     |
| Total                                             | 2,5 mg | 5 mg  | 7,5 mg | 10 mg | 12,5 mg | 15 mg | 17,5 mg | 20 mg |
| Perindopril sal erbumina (escalado 2-16 mg, 2 mg) |        |       |        |       |         |       |         |       |
| h, 2 mg                                           | 1      | 0     | 1      | 0     | 1       | 0     | 1       | 0     |
| i, 4 mg                                           | 0      | 1     | 1      | 0     | 0       | 1     | 1       | 0     |
| j, 8 mg                                           | 0      | 0     | 0      | 1     | 1       | 1     | 1       | 2     |
| Total                                             | 2 mg   | 4 mg  | 6 mg   | 8 mg  | 10 mg   | 12 mg | 14 mg   | 16 mg |

10

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

15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Realizaciones de la invención**

La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden limitar el alcance de la misma.

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

a) Fabricación de los comprimidos recubiertos de ácido acetilsalicílico

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

Tabla 2. Comprimidos recubiertos, 100 mg de ácido acetilsalicílico

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

Tabla 3. Opadry AMB white OY-B-28920

|                                                |         |
|------------------------------------------------|---------|
| Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado | 45,50%  |
| Dióxido de titanio                             | 32,00%  |
| Talco                                          | 20,00%  |
| Lecitina de soja                               | 2,00%   |
| Goma xantan                                    | 0,50%   |
| Total                                          | 100,00% |

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

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

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

Se fabricaron según los procedimientos habituales en la industria, de acuerdo con el siguiente proceso secuencial. Se tamizaron en las proporciones apropiadas la simvastatina micronizada, lactosa monohidrato,

5

10

15

20

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

Tabla 5. Comprimidos recubiertos, 20 mg de simvastatina

|                             |                        |                              |           |
|-----------------------------|------------------------|------------------------------|-----------|
| Núcleo                      | Componentes            | Simvastatina micronizada     | 20,000 mg |
|                             |                        | Lactosa monohidrato          | 45,000 mg |
|                             |                        | Almidón pregelatinizado 1500 | 10,000 mg |
|                             |                        | Acido ascórbico              | 5,000 mg  |
|                             |                        | Acido cítrico                | 2,500 mg  |
|                             |                        | Celulosa microcristalina 102 | 11,960 mg |
|                             |                        | Hidroxianisol butilado       | 0,040 mg  |
|                             |                        | Sílice coloidal anhidro      | 0,500 mg  |
|                             |                        | Talco                        | 4,000 mg  |
|                             |                        | Estearato magnésico          | 1,000 mg  |
| Total núcleo                |                        | 100,000 mg                   |           |
| Recubrimiento               | Opadry orange 06023821 | 3,000 mg                     |           |
| Total comprimido recubierto |                        | 103,000 mg                   |           |

25

Tabla 6. Opadry orange 06023821

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Hipromelosa 606          | 37,80% |
| Hipromelosa E15LVP       | 12,59% |
| Oxido de hierro rojo     | 0,19%  |
| Oxido de hierro amarillo | 0,77%  |
| Trietil citrato          | 8,14%  |
| Dióxido de titanio       | 4,72%  |

|              |         |
|--------------|---------|
| Talco        | 33,27%  |
| Povidona K30 | 2,52%   |
| Total        | 100,00% |

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

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

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

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

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

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

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

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

correspondientes a 1 comprimido recubierto de 2,5, 5 y 10 mg de ramipril se indican respectivamente en las Tablas 16, 17 y 18. Los ingredientes para preparar la solución acuosa de Opadry AMB yellow correspondientes a 1 comprimido recubierto de 2,5, 5 o 10 mg de ramipril se indican en la Tabla 19.

5

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

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

Tabla 11. Comprimido recubierto, 5 mg de ramipril

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

10

Tabla 12. Comprimido recubierto, 10 mg de ramipril

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

15

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

|                                                |         |
|------------------------------------------------|---------|
| Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado | 45,52%  |
| Dióxido de titanio                             | 30,70%  |
| Talco                                          | 20,00%  |
| Lecitina de soja                               | 2,00%   |
| Oxido de hierro amarillo                       | 1,30%   |
| Goma xantan                                    | 0,48%   |
| Total                                          | 100,00% |

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

|                                                |         |
|------------------------------------------------|---------|
| Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado | 45,52%  |
| Dióxido de titanio                             | 29,61%  |
| Talco                                          | 20,00%  |
| Lecitina de soja                               | 2,39%   |
| Oxido de hierro amarillo                       | 2,00%   |
| Goma xantan                                    | 0,48%   |
| Total                                          | 100,00% |

5

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

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

10

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

|                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| Ramipril                                      | 2,500 mg  |
| HPMC                                          | 0,500 mg  |
| Bicarbonato sódico                            | 1,000 mg  |
| Almidón pregelatinizado 1500                  | 10,000 mg |
| Celulosa microcristalina 101 (mezcla previa)  | 32,000 mg |
| Celulosa microcristalina 101 (segunda mezcla) | 25,000 mg |
| Agua purificada                               | 45,000 mg |

15

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

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

20

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

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| Ramipril                     | 10.000 mg |
| HPMC                         | 0.500 mg  |
| Bicarbonato sódico           | 4.000 mg  |
| Almidón pregelatinizado 1500 | 10.000 mg |

|                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------|
| Celulosa microcristalina 101 (mezcla previa)  | 21.500 mg |
| Celulosa microcristalina 101 (segunda mezcla) | 25.000 mg |
| Agua purificada                               | 35.000 mg |

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

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| Opadry AMB yellow | 4.000 mg  |
| Agua purificada   | 36.000 mg |

5 d) Proceso de encapsulado

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

15 e) Estudio de estabilidad

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

25 1. Estabilidad de los comprimidos de ácido acetilsalicílico

| Inicio           |                 |                 |
|------------------|-----------------|-----------------|
| Acido salicílico | Otras impurezas | Total impurezas |
| 0.60%            | Sin detectar    | 0,60%           |

| 3 meses     |          |                  |                 |                 |
|-------------|----------|------------------|-----------------|-----------------|
| Condiciones | Lote     | Acido salicílico | Otras impurezas | Total impurezas |
| 25°C 60% hr | Alu/Alu  | 0,35%            | No detectada    | 0,4%            |
|             | PVC/PVDC | 0,34%            | No detectada    | 0,4%            |
| 30°C 65% hr | Alu/Alu  | 1,43%            | No detectada    | 1,4%            |
|             | PVC/PVDC | 0,56%            | No detectada    | 0,6%            |
| 40°C 75% hr | Alu/Alu  | 0,76%            | No detectada    | 0,8%            |
|             | PVC/PVDC | 1,76%            | No detectada    | 1.8%            |

2. Estabilidad de los comprimidos de simvastatina

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

Impureza A = simvastatina hidroxiácido  
Impureza C = anhidrosimvastatina

| 3 meses     |          |       |            |            |                 |                 |
|-------------|----------|-------|------------|------------|-----------------|-----------------|
| Condiciones | Lote     | L(1)  | Impureza A | Impureza C | Otras impurezas | Total impurezas |
| 25°C 60% hr | Alu/Alu  | 0,02% | 0,28%      | n.d. (2)   | 0,05%           | 0,43%           |
|             | PVC/PVDC | 0,02% | 0,31%      | n.d. (2)   | 0,05%           | 0,47%           |
| 30°C 65% hr | Alu/Alu  | 0,02% | 0,22%      | 0,02%      | 0,29%           | 0,63%           |
|             | PVC/PVDC | 0,02% | 0,26%      | 0,02%      | 0,31%           | 0,69%           |
| 40°C 75% hr | Alu/Alu  | 0,02% | 0,21%      | 0,06%      | 1,13%           | 1,50%           |
|             | PVC/PVDC | 0,02% | 0,36%      | 0,12%      | 1,69%           | 2,31%           |

(1) lovastatina  
(2) no detectada

3. Estabilidad de los comprimidos de ramipril

| Inicio     |                        |                 |
|------------|------------------------|-----------------|
| Impureza D | Impurezas desconocidas | Total impurezas |
| 0,04%      | 0,05%                  | 0,21%           |

Impureza D = ramipril dicetopiperazina

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

(1) ácido acetilsalicílico  
(2) no detectada  
(3) no detectada  
Impureza E = ramipril diácido

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

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

Tabla 20. Comprimido recubierto de 10 mg de ramipril

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

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

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

Tabla 21. Comprimido recubierto, 20 mg de lisinopril dihidrato

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

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

5

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

Tabla 22. Comprimido recubierto, 10 mg de ramipril

|                             |                            |                              |            |
|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------|
| Núcleo                      | Componentes                | Ramipril                     | 10,000 mg  |
|                             |                            | Almidón pregelatinizado 1500 | 10,000 mg  |
|                             |                            | Celulosa microcristalina 101 | 79,200 mg  |
|                             |                            | Estearil fumarato de sodio   | 800 mg     |
|                             | Total núcleo               |                              | 100,000 mg |
| Recubrimiento               | Opadry AMB yellow 80W32880 |                              | 4,000 mg   |
| Total comprimido recubierto |                            |                              | 104,000 mg |

10

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

15

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

20

Tabla 23. Comprimidos recubiertos, 20 mg de simvastatina

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

Ejemplo 6: Prueba de disolución para los comprimidos de simvastatina

35

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

Tabla 24. Prueba de disolución para los comprimidos de simvastatina

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

Ejemplo 7: Prueba de disolución para los comprimidos de ramipril

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

Tabla 25. Prueba de disolución para los comprimidos de ramipril

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

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

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

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

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

Ejemplo 9: Cápsulas de gelatina dura que contienen un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos

comprimidos recubiertos que comprenden 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5, 5 o 10 mg de ramipril.

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

10

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

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

Tabla 28. Comprimido recubierto, 5 mg de ramipril

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

15

Tabla 29. Comprimido recubierto, 10 mg de ramipril

|               |                            |                              |                             |            |
|---------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------|
| Núcleo        | Componentes                | Ramipril                     | 10.000 mg                   |            |
|               |                            | HPMC                         | 1.764 mg                    |            |
|               |                            | Almidón pregelatinizado 1500 | 18.736 mg                   |            |
|               |                            | Celulosa microcristalina 200 | 70.000 mg                   |            |
|               |                            | Estearil fumarato de sodio   | 0.500 mg                    |            |
|               |                            | Total núcleo                 | 101.000 mg                  |            |
| Recubrimiento | Opadry AMB yellow 80W32880 |                              | 4.000 mg                    |            |
|               |                            |                              | Total comprimido recubierto | 105.000 mg |

## REIVINDICACIONES

1. Una cápsula que comprende:

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

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

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

donde:

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

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

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

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

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

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

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

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

15

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

- 20
- (1) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 25
- (2) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 30
- (3) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (4) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- 35
- (5) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;

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

- 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- 5 (16) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 10 (17) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 15 (18) un comprimido recubierto que comprende 81 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 20 (19) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 25 (20) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 30 (21) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- (22) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2,5 mg de ramipril;
- 35 (23) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (24) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;

- (25) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;
- 5 (26) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina;
- 10 (27) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de simvastatina y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina;
- 15 (28) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de lisinopril dihidrato;
- 20 (29) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de lisinopril dihidrato;
- 25 (30) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 20 mg de lisinopril dihidrato;
- 30 (31) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2.5 mg de ramipril;
- 35 (32) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 5 mg de ramipril;
- (33) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 10 mg de ramipril;
- (34) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno

20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 2 mg de perindopril erbumina;

(35) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 4 mg de perindopril erbumina; y

(36) un comprimido recubierto que comprende 100 mg de ácido acetilsalicílico, dos comprimidos recubiertos que comprende cada uno 20 mg de pravastatina sal sódica y un comprimido recubierto que comprende 8 mg de perindopril erbumina.

4. Cápsula según la reivindicación 1, 2 o 3, donde dicha cápsula está hecha de gelatina dura.

5. Cápsula según la reivindicación 1, 2 o 3, donde dicha cápsula está hecha de celulosa.

6. Cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde todos los comprimidos tienen un perfil de liberación no modificada.

7. El uso de una cápsula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo.

8. El uso según la reivindicación 7 donde las poblaciones de alto riesgo son personas de más de 55 años de edad, pacientes con antecedentes de angina de pecho, ictus, arteriosclerosis, claudicación intermitente, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, función plaquetaria alterada, hemodiálisis, hipercolesterolemia, hipertensión, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia, nefropatía, paro cardíaco o restenosis, fumadores, sujetos obesos y sujetos sedentarios.

## Resumen

Cápsula para la prevención de enfermedades cardiovasculares

- 5 La invención se refiere a una cápsula para la prevención de las enfermedades cardiovasculares que comprende comprimidos recubiertos de ácido acetilsalicílico, comprimidos recubiertos de simvastatina o pravastatina, y comprimidos recubiertos de lisinopril, ramipril o perindopril.
- 10 Las cápsulas se utilizan para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en poblaciones de alto riesgo.

2/5

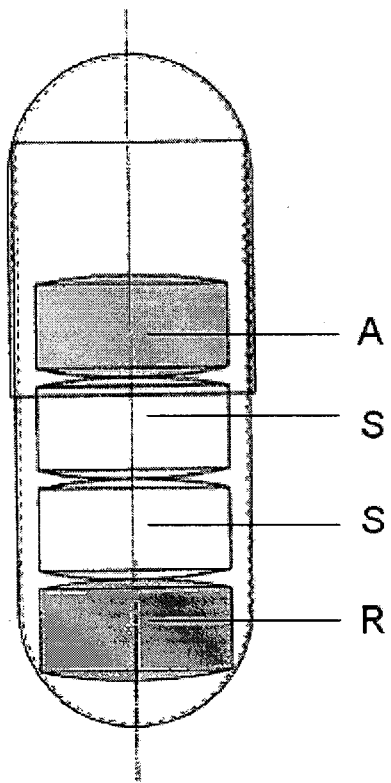


Fig. 1

**PATENT COOPERATION TREATY**  
**PCT**  
**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)  
(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                                                                                  |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>M/49087-PCT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                       |                                                                                  | See Form PCT/PEA/416 |
| International application No.<br><b>PCT/EP2009/053545</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | International filing date (day/month/year)<br><b>25.03.2009</b> | Priority date (day/month/year)<br><b>28.03.2008</b>                              |                      |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>INV. A61K9/48</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                                                                  |                      |
| Applicant<br><b>Ferrer Internacional, S.A.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 |                                                                                  |                      |
| 1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.<br>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.<br>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:<br>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau) a total of    sheets, as follows:<br><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).<br><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.<br>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))    , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions). |                                                                 |                                                                                  |                      |
| 4. This report contains indications relating to the following items:<br><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I    Basis of the report<br><input type="checkbox"/> Box No. II   Priority<br><input type="checkbox"/> Box No. III   Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability<br><input type="checkbox"/> Box No. IV   Lack of unity of invention<br><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V   Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement<br><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI   Certain documents cited<br><input type="checkbox"/> Box No. VII   Certain defects in the international application<br><input type="checkbox"/> Box No. VIII   Certain observations on the international application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                                                                  |                      |
| Date of submission of the demand<br><br><b>2010-06-02</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                 | Date of completion of this report<br><br><b>23.07.2010</b>                       |                      |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> <b>European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2<br/>         NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br/>         Tel. +31 70 340 - 2040<br/>         Fax: +31 70 340 - 3016</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 | Authorized officer<br><br><b>Glikman, J</b><br><br>Telephone No. +31 70 340-3055 |                      |



47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2009/053545

**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
    - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
    - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
    - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

**Description, Pages**

1-35 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-8 as originally filed

**Drawings, Sheets**

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing (*specify*):
  - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
  - ☐ the claims, Nos.
  - ☐ the drawings, sheets/figs
  - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

48

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2009/053545

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-8</u> |
|                               | No: Claims  |            |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |            |
|                               | No: Claims  | <u>1-8</u> |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-8</u> |
|                               | No: Claims  |            |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**Box No. VI Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/053545

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

- D1 WO 03/020243 A (LONGWOOD PHARM.) 13 March 2003 cited in the application
- D2 US 2007/116756 A1 (P. KOMIREDDI et al.) 24 May 2007 cited in the application
- D3 WO 2004/080488 A (BAYER HEALTHCARE AG) 23 September 2004 cited in the application
- D4 WO 2005/011586 A (DR REDDY'S LAB., INC.) 10 February 2005 cited in the application
- D5 US 2007/009591 A1 (J. TRIVEDI et al.) 11 January 2007
- D6 US 2007/166375 A1 (S. PATEL et al.) 19 July 2007
- D7 WO 2009/022821 A2 (HANALL PHARM. CO. ) 19 February 2009
- D8 WO 01/58429 A1 (BPSI HOLDINGS et al.) 16 August 2001
- D9 EP 1 657 265 A1 (SHIONOGI & CO ) 17 May 2006

For D7, see item VI under.

2. The present application does not meet the criteria of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 1-8 does not involve an inventive step.

2.1 The technical problem underlying the present subject-matter is the provision of compositions for the prevention of cardiovascular diseases (see the description, paragraph 1). Documents D1-D9 all relate to said problem.

SD

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/053545

2.2 Document D1, examples 5-6, is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 and discloses a capsule comprising tablets of aspirin, pravastatin and ramipril.

2.3 The subject - matter of claim 1 differs from this known D1 in that the coatings of each tablet in the capsule of D1 are not specified and present subject-matter is therefore new.

2.4 However, said distinguishing feature as disclosed in point 2.3 above does not seem to bring any unexpected technical effect. The reasons are the following:

- D1 is a document originally cited in the description, page 3, lines 25-28. However, D1 has not been recognised as the closest prior art, but D3, and said D3 was considered as lacking "sufficient description to be carried out in practice". No comparative experiments have been disclosed at the date of international filing of the present application.
- During the PCT chap.II phase, wherein the examination file remains non-public, the applicant filed comparative examples. However, not all the conditions of experimentation are disclosed in the letter written by the applicant. Moreover, the effect disclosed in said comparative examples may not be related to the subject-matter of present claim 1 taken to its whole extent and may not be linked to the underlying problem in a causal way.
- The International Preliminary Examination Report (IPER) must be of maximal uses for later stages of examination (see the PCT Guidelines, point 17.53). Moreover, the criteria for assessing inventive step may strongly vary from one regional Patent Office to another: see The PCT Guidelines, Appendix to Chap.13, which is not applied everywhere.
- As a consequence of the above, in view of the fact that the PCT-Chap.II procedure was not meant to fully examine a patent application, evidence filed after the international filing date is not taken into account for the present IPER, is not published as an annex to the present IPER and will have to be submitted to the regional Patent Offices for complete examination. In view of the original disclosure, an unexpected technical effect is denied to the present subject-matter.

2.5 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of compositions alternative to those known in the art as represented by D1.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/053545

2.6 The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

- Document D1 and document D3 disclose compositions containing the three main active principles of the present capsules: aspirin, a statin and an ACE inhibitor (see also D3, examples 18-19).
- Starting from D1, the skilled man must choose coated tablets according to present claim 1 to be combined for preparing the present capsules:
  - (a) Aspirin must be coated with a polyvinyl alcohol (PVA) component.
  - (b) Statins must be coated with a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
  - (c) ACE inhibitors must be coated with a PVA component.
- It is known that the present combinatorial tablets may be coated: see for instance D4, page 10, lines 10-14.
- Moreover, the present specific coating for each of the active principle is routinely known in the art: Aspirin is sub-coated in D8 with PVA before a final enteric coating (see D8, p.10, l.7-12), or coated with a modified PVA in D9 (see D9, example 3 and fig.5). Pravastatin is coated with HPMC in example 4 of D6. ACE inhibitors are coated with PVA in D2 (paragraph 0088) and D5 (example 3).
- As a consequence, and in view of the lack of unexpected effect (see point 2.4 above), the present capsules may be seen as the result of an arbitrary selection among features otherwise known in the art. Starting from D1, the skilled man prepares the present capsules by routinely combining any tablet known in the art with any coating known in the art for each active principle.
- The subject-matter of claim 1 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of D1-D6, D8-D9.

2.7 The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject - matter of the corresponding independent claims 6-7, which therefore is also considered not inventive.

2.8 Dependent claims 2-5 and 8 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see D1-D9 and the relevant passages cited in the International Search Report.

52

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/053545

Re Item VI

Document D7 has been published after the priority date of present application. It cannot be used in the present PCT-chapter II procedure. However, if the validity date of present application is found to be invalid, document D7 could be used to illustrate the state of the art in an objection against inventive step in the present subject-matter.

\*\*\*\*\*

20984

urgent 30/12/04  
Colombia  
53

# Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

## PODER

Yo (nosotros) FERRER INTERNACIONAL,S.A.

domiciliado(s) en Gran Vía Carlos III nº 94  
ES-08028-Barcelona, España

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Barcelona (España)

hoy 6 de Octubre de 2004

Firma

*Jorge Ramentol* x JRM

Nombre Jorge Ramentol  
Cargo Director General

## POWER OF ATTORNEY

I (We)

domiciled in

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto; certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the facultad to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this day of 200\_

Signature

Name  
Title

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ of \_\_\_\_\_ personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Hoy treintadeciembre de dos mil cuatro personalmente compareció ante mí DON JORGE RAMENTOL MASSANA, mayor de edad, casado, vecino de Barcelona, calle Lleo XIII numero 2, provisto DNI numero 37 648 007, a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es Secretario del Consejo de Administración y Director General. de "FERRER INTERNACIONAL, S.A.", (cargo para el que fué designado por dicho Consejo el 08.02.02 elevado a público en escritura por mi autorizada el 21 de marzo de 2002, inscripción 91ª, del Registro Mercantil.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por la compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

State of \_\_\_\_\_ under date of \_\_\_\_\_

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Estado de España  
con fecha 30-12-04.

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Gabriel Suau Rosselló  
Notario de Barcelona

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL  
PERSONA NATURAL

Public Notary (Seal)

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_ personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Hoy \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

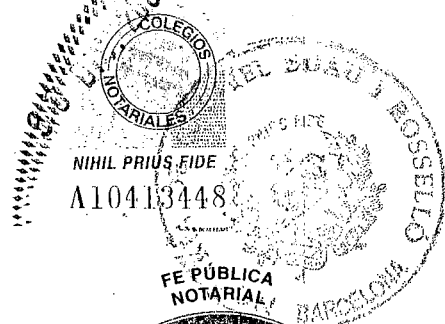
Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

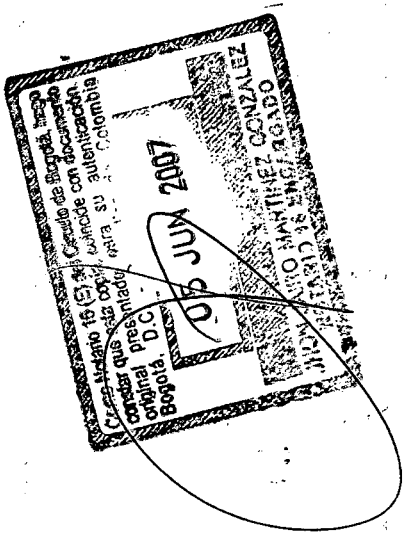
LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

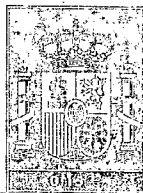
0,15  
€

SELLO DE  
LEGITIMACIONES Y  
LEGALIZACIONES



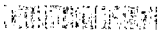
NIHIL PRIUS FIDE  
A10413448





5Y0077984

10/2004



APOSTILLE (o legalización única)  
(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978,  
de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Gabriel Suau Rosselló-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--  
de D. Jorge Ramentol Massan, puesta en un poder, en repre-  
sentación de Ferrer Internacional, S.A., libro indicador--  
n°. 1582, de fecha 30 de diciembre de 2004.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

## C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 31 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

8. Con el N° : -56533-

9. Sello/timbre:

10. Firma:

015  
SELO DE  
LEGITIMACIONES Y  
LEGALIZACIONES



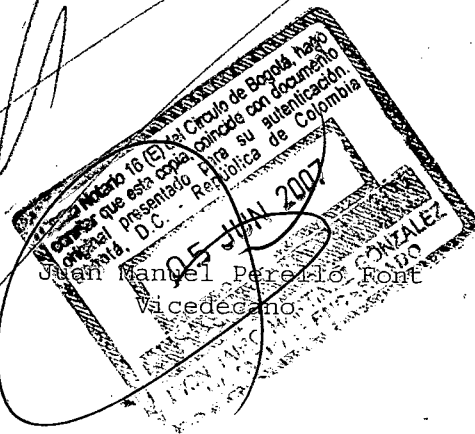
Nihil Prius Fide

A42418404

FE PÚBLICA  
NOTARIAL



0069219109



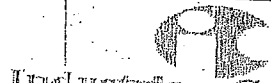
30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134210- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:30:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO  
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                          |                                                                                     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/> | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/> | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/> | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
|                          | Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/>               |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                     |                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
|                                     | Completa <input checked="" type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/>                                        |

DISEÑO INDUSTRIAL ☒

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                          |                                                                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Indicación que se solicita Diseño Industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/> | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/> | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
|                          | Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/>                                     |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                          |                                                                                   |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/> | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/> | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
|                          | Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/>             |



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
PALACIO EASTMAN CARLOS HUMBERTO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
CENTRO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 134210         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2009/053545 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/10/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**114750**

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

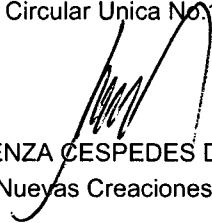


Continuación radicado No: 10 134210



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha  
adpa11

**12 NOV. 2010**