



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123616- -00000-0000

Fecha: 2011-09-21 16:59:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL
TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A01N 37/02**

71. SOLICITANTE **NUCITEC S.A. DE C.V.**

DOMICILIO **QUERÉTARO, MÉXICO**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123616- -00000-0000

Fecha: 2011-09-21 16:59:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 78

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 (71)

Nombre: **NUCITEC S.A. DE C.V.**

Dirección: Comerciantes No. 15, Nave 3,
Col. Peñuelas, C.P. 76148
Querétaro, México.

Nacionalidad o Domicilio: Querétaro, México.

Lugar de Constitución: México.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **DUARTE-VAZQUEZ, Miguel Angel y ROSADO LORIA, Jorge Luis.**

Dirección: Pirul #145, Colonia E1, Irapuato, Guanajuto 36821 y Comerciantes
#15-3, Colonia Peñuelas, Querétaro 76148.

Nacionalidad o Domicilio: México.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/000506

Fecha: 10/03/10

Publicación Internacional No. WO 2010/103384 A1

Fecha: 16/09/10

⑥

Título (54) **"COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A01N 37/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

13/03/09

(31) Número de Solicitud

61/160,110

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0089470

Fecha: 13 de Septiembre de 2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0089470
		Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 07:40:03

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A.	NI 8.300.221.455
----------------------------------	------------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999620	12/09/2011	20.066.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-123616- -00000-0000
Fecha: 2011-09-21 16:59:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,

NUCITEC S.A. DE C.V.

con domicilio en

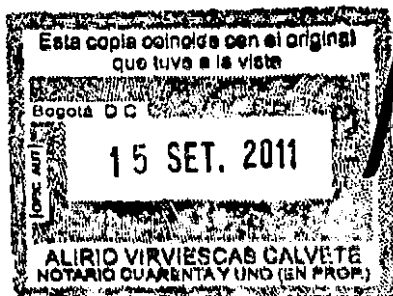
Comerciantes No. 15, Nave 3
Col. Peñuelas
C.P. 76148 Querétaro
MEXICO.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos, desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned,

NUCITEC S.A. DE C.V.

domiciled at

Comerciantes No. 15, Nave 3
Col. Peñuelas
C.P. 76148 Querétaro
MEXICO

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Mayo 13, 2011

Date

Olivia Lloreda Olvera

Name

[Signature]

Signature

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

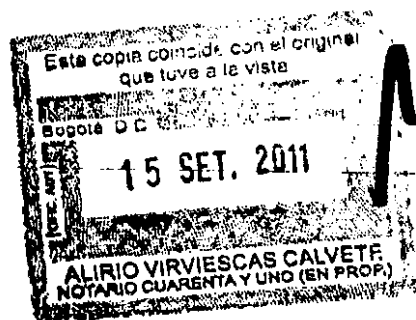
EN LA CIUDAD DE SANTIAGO DE QUERETARO, QUERÉTARO, a los 13 (trece) días del mes de Mayo del año 2011 (dos mil once), Ante Mí, Licenciado **PEDRO GUTIERREZ JIMENEZ**, Notario Público Adscrito a la Notaría Número 12 (doce) de esta Ciudad, **COMPARECEN:** La **C. OLIVIA JUNCO OLVERA**, en su carácter de Representante Legal de la sociedad mercantil denominada **NUCITEC, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, personalidad que se acredita en el capítulo respectivo de este instrumento, apercibiéndola de las penas a que quedaría sujeta en caso de declarar con falsedad ante Notario Público, conforme a lo señalado por el Artículo 34 (treinta y cuatro) de la Ley del Notariado para el Estado de Querétaro y del Artículo 277 (doscientos setenta y siete) del código Penal para el Estado de Querétaro, vigente, y dice que ratifica en todas y cada una de sus partes el contenido y firma del Escrito que antecede, y el cual consta de una hoja con redacción por su anverso, reconociendo como suya la firma que lo calza, por haber sido impresa de su puño y letra, manifestando que es la que siempre usa en todos sus negocios públicos y privados. Documento que se encuentra en el idioma inglés y español, misma que se anexa a la presente Ratificación y forma parte integrante de la misma. -----

----- PERSONALIDAD -----

--- La C. Olivia Junco Olvera, acredita el carácter con que se ostenta, y la legal existencia de su representada con los siguientes documentos:-----

a).- Que su representada es una sociedad mercantil de nacionalidad mexicana, que se encuentra debidamente constituida, como **NUTRICION CIENCIA Y TECNOLOGIA-NUCITEC, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, lo cual consta en la Escritura Pública número 1,665 otorgada el 10 de marzo de 1999 ante la fe del Licenciado José Luis de Jesús Pérez Esquivel, Notario Público Titular de la Notaría número Treinta y Tres de esta Ciudad, misma que quedó debidamente inscrita en el Folio Mercantil número 5435/1 con fecha 31 de Marzo de 1999 del Registro Público de la Propiedad de Comercio de esta Ciudad, con domicilio social en la Ciudad de Querétaro, Qro., y con el objeto social siguiente: 1.- Desarrollo de Productos alimenticios y farmacéuticos.- 2.- Desarrollo y transferencia de tecnología para la elaboración de alimentos, bebidas y medicamentos.- 3.- Adquisición y/o prestación de cualquier tipo de servicio, celebración de contratos, títulos de patentes, marcas industriales, derechos de propiedad, industrial y literaria, nombres comerciales, etc.- 4.- Ejecutar cualquier acto de comercio, comprar, vender, importar, exportar, fabricar, producir, elaborar, maquilar cualquier producto alimenticio y farmacéutico.- Con una duración de Noventa y nueve años. Con capital social mínimo fijo de CINCUENTA MIL PESOS MONEDA NACIONAL. -----

b).- Que por Escritura Pública número 5,283 otorgada el 06 de Junio de 2001, ante la fe del Licenciado José Luis de Jesús Pérez Esquivel, Notario Titular de la Notaría Pública número Treinta y Tres de esta Ciudad, misma que quedó inscrita en el Registro Público de Comercio de esta Ciudad, bajo el Folio Mercantil número 5435/3, se hizo constar el cambio de denominación de la sociedad denominada de **NUTRICION CIENCIA Y TECNOLOGIA-NUCITEC, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**, al de **NUCITEC, SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE**. -----



c).- Que está facultado para actuar a nombre de su representada mediante las facultades conferidas en la Escritura Pública número 90,735 otorgada el 20 de febrero de 2008, otorgada ante el Notario Público Titular de la Notaria número Ocho de esta Ciudad, Licenciado Alejandro Esquivel Macedo, inscrita en el Registro Público de Comercio de esta ciudad, en el Folio Mercantil Electrónico número 26365-1, con fecha 14 de Abril de 2008. -----

--- Sigue manifestando el compareciente, bajo protesta de decir verdad, que la personalidad con que se ostenta, no le ha sido revocada o modificada en manera alguna sus facultades. -----

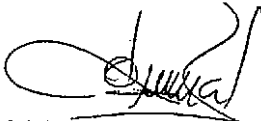
----- GENERALES -----

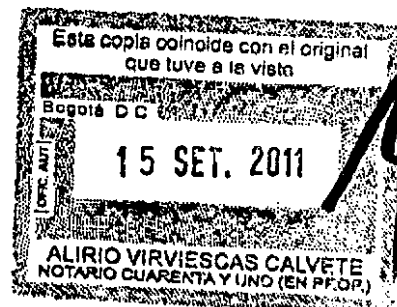
De la C. Olivia Junco Olvera, mexicana, mayor de edad, casada, originaria de esta Ciudad, y vecina de Corregidora, Qro., con domicilio en Privada San Marcos número 61, en el Fraccionamiento San Mateo, siendo su fecha de nacimiento el 09 de Septiembre de 1969, quien se identifica con credencial para votar con fotografía folio 0722032113708, que expide el Instituto Federal Electoral.- La Sociedad con Registro Federal de Contribuyentes NUC990310RN5. -----

Y al corriente en el pago de sus impuestos, a quienes les corresponden, según me manifestaron, sin acreditarlo en este acto. -----

El suscrito Notario manifiesta, que la presente RATIFICACION se levantó en el Acta Número 26,852 Tomo CCCLXXVIII de esta misma fecha. -----

YO, EL NOTARIO, CERTIFICO: Conocer a la compareciente por medio de documento oficial con fotografía, quien a mi juicio tiene aptitud legal para contratar y obligarse y para celebrar este Acto, pues nada me consta en contrario; de tener a la vista los documentos que se mencionan; de haber dado lectura al contenido de la presente y de que hechas las explicaciones de Ley, sobre el valor y fuerza legal de su contenido, la ratifica y firma.- DOY FE. -----


C. OLIVIA JUNCO OLVERA



Ante Mí,

LIC. PEDRO GUTIERREZ JIMENEZ
NOTARIO PUBLICO ADSCRITO NUMERO 12
GUJP-661102-5L3





Poder Ejecutivo
Del Estado De
QUERÉTARO
Secretaría de Gobierno

Este copia coincide con el original
que tuve a la vista

Boleta O C

15 SET. 2011

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTAY UNO (EN PROPRIO)

[Firma manuscrita]



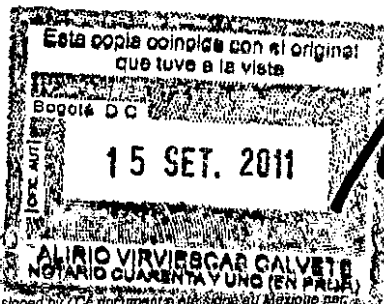
SECRETARÍA
DE GOBIERNO
Dirección Jurídica
y Consultiva



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1954)



En México el presente documento público ha sido firmado por / In Mexico, this public document has been signed by / Ce document a été signé au Mexique par:

LIC. PEDRO GUTIERREZ JIMENEZ

quien(es) actúa(n) en calidad de / acting in his capacity as / agissant en tant que:

NOTARIO PÚBLICO ADSCRITO A LA NOTARIA NÚMERO 12

y esta revestido del sello correspondiente a / Bearing the seal of / El revêt le sceau correspondant au:

ESTADO DE QUERÉTARO, QUERÉTARO, NOTARIA PÚBLICA NÚMERO 12, LIC. JOSE LUIS RUEDA TRUJILLO

Certificado por / Certified by / Certifié par:

Licenciado Juan Ricardo Ramirez Luna

Emitida en / Issued in / émis à:

Santiago de Querétaro, Qro., a 17 de Mayo de 2011



Poder Ejecutivo
Del Estado De
QUERÉTARO
Secretaría de Gobierno

LIC. MARCO ANTONIO VÉRTIZ VARGAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO CORPORATIVO
DIRECCIÓN JURÍDICA Y CONSULTIVA
DE LA SECRETARÍA DE GOBIERNO

Luis Pasteur No. 3-A Planta Baja, Centro Histórico, CP 76000, Tel: 238 5000 Ext. 5683, Santiago de Querétaro, Qro., State of Querétaro
Secrétariat de gouvernement de l'Etat de Querétaro

FOLIO NO. : 6621

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 21-09-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/160,110 (32) Fecha 13-03-09 (33) País US		(51) Int Cl: A01N 37/02 (71) Solicitante(s): NUCITEC S.A. DE C.V. (72) Inventor(es): DUARTE-VAZQUEZ, Miguel Angel y ROSADO LORIA, Jorge Luis. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-10-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10-03-10 No. de solicitud: PCT/IB2010/000506		(87) Publicación internacional Fecha: 16-09-10 N° publicación: WO 2010/103384 A1	
(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen:

La presente invención está en el campo de la medicina, los productos farmacéuticos, nutraceuticos y cardiología. En un aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden enalapril y simvastatina para el uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, y el uso de dichas composiciones en la fabricación de productos para el tratamiento y o prevención. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento y o prevención de enfermedades cardiovasculares utilizando composiciones que comprenden simvastatina enalapril y ácido acetilsalicílico. Las composiciones y los métodos de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular en una variedad de animales, particularmente los humanos.

Sector: Industria farmacéutica, en particular composiciones farmacéuticas que comprenden al menos dos principios activos, uno de los cuales posee dos carbociclos fusionados, y el segundo es un derivado del ácido pirrolidin-carboxílico.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 21-09-11	
(51) Clasificación Internacional: A01N 37/02	
(71) Solicitante(s): NUCITEC S.A. DE C.V.	
(72) Inventor(es): DUARTE-VAZQUEZ, Miguel Angel y ROSADO LORIA, Jorge Luis.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/160,110
(32) Fecha 13-03-09	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-11	
(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	
Fecha: 16-09-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 10-03-10	
N° publicación: WO 2010/103384 A1	
No. de solicitud: PCT/IB2010/000506	
(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	

8

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 21-09-11	
(51) Clasificación Internacional: A01N 37/02			
(71) Solicitante(s): NUCITEC S.A. DE C.V.			
(72) Inventor(es): DUARTE-VAZQUEZ, Miguel Angel y ROSADO LORIA, Jorge Luis.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/160,110	13-03-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-10-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 16-09-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 10-03-10		No. Publicación : WO 2010/103384 A1	
No. de solicitud: PCT/IB2010/000506			
(54) Título:			
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Resumen:			
La presente invención está en el campo de la medicina, los productos farmacéuticos, nutracéuticos y cardiología. En un aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden enalapril y simvastatina para el uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, y el uso de dichas composiciones en la fabricación de productos para el tratamiento y o prevención. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento y o prevención de enfermedades cardiovasculares utilizando composiciones que comprenden simvastatina enalapril y ácido acetilsalicílico. Las composiciones y los métodos de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular en una variedad de animales, particularmente los humanos.			
Sector: Industria farmacéutica, en particular composiciones farmacéuticas que comprenden al menos dos principios activos, uno de los cuales posee dos carbociclos fusionados, y el segundo es un derivado del ácido pirrolidin-carboxílico.			

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2625004PC01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB 10/00506	International filing date (day/month/year) 10 March 2010 (10.03.2010)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13 March 2009 (13.03.2009)
Applicant NUCITEC S.A. DE C.V.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 10/00506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 37/02 (2010.01)

USPC - 514/548

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
514/548

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
514/548, 571;424/489

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB)

cardiovascular, heart, cardiac, hypercholesterolemia, hypertension, mammal, human, animal, cholesterol lowering agent, simvastatin, angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril, antiplatelet agent, acetylsalicylic acid, administer, administration, oral, parenteral,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0175344 A1 (WALD et. al.) 18 September 2003 (18.09.2003) abstract, table 2; para [0001], [0002], [0005], [0012], [0013], [0014], [0016], [0017], [0020]-[0030], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067], [0071], [0079], [0106], [0111], [0132], [0138], [0146], [0159]	1-85

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2010 (24.06.2010)

Date of mailing of the international search report

06 JUL 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Leo W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

11



(51) International Patent Classification:
A01N 37/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2010/000506

(22) International Filing Date:
10 March 2010 (10.03.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/160,110 13 March 2009 (13.03.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
NUCITEC S.A. DE C.V. [MX/MX]; Comerciantes No.
15, Nave 3, Col. Peñuelas, Querétaro 76148 (MX).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUARTE-
VAZQUEZ, Miguel Angel [MX/MX]; Pirul #145, Colo-
nia E1, Irapuato, Guanajuto 36821 (MX). ROSADO LO-
RIA, Jorge Luis [MX/MX]; Comerciantes #15-3, Colo-
nia Peñuelas, Querétaro 76148 (MX).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, SM,
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))

WO 2010/103384 A1

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

(57) Abstract: The present invention is in the fields of medicine, pharmaceuticals, nutraceuticals and cardiology. In one aspect, the invention provides compositions comprising enalapril and simvastatin for use in methods for the treatment and/or prevention of cardiovascular disease, and to the use of such compositions in the manufacture of products for such treatment and/or prevention. In another aspect, the invention provides methods for the treatment and/or prevention of cardiovascular disease using compositions comprising enalapril, simvastatin and acetylsalicylic acid. The compositions and methods of the invention are useful in the treatment and prevention of cardiovascular disease in a variety of animals, particularly humans.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: JOHN M. COVERT
STERNE, KESSLER, GOLDSTEING & FOX
PLLC
1100 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20005

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 06 JUL 2010

Applicant's or agent's file reference
2625004PC01

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/IB 10/00506

International filing date (day/month/year)

10 March 2010 (10.03.2010)

Priority date (day/month/year)

13 March 2009 (13.03.2009)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 37/02 (2010.01)

USPC - 514/548

Applicant NUCITEC S.A. DE C.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

24 June 2010 (24.06.2010)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (July 2009)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 10/00506

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ 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 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/IB 10/00506

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement			
1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims	NONE	YES
		Claims	1-85	NO
	Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
		Claims	1-85	NO
	Industrial applicability (IA)	Claims	1-85	YES
		Claims	NONE	NO
2.	Citations and explanations:			
	Claims 1-85 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2003/0175344 A1 to Wald et al. (hereinafter "Wald").			
	As per claim 1, Wald discloses a pharmaceutical composition for the treatment of a cardiovascular disease in a mammal (abstract; para [0001], [0002], [0012], [0013], [0014], [0016], [0017], [0020], [0025], [0029]) comprising a therapeutically effective amount of each of at least one cholesterol lowering agent, at least one angiotensin converting enzyme inhibitor and at least one antiplatelet agent (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).			
	As per claim 2, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said cardiovascular disease is hypercholesterolemia or hypertension (table 2; para [0005]).			
	As per claim 3, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said cholesterol lowering agent is simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).			
	As per claim 4, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 3, wherein said composition comprises from about 5 mg to about 140 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).			
	As per claim 5, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 3, wherein said composition comprises from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).			
	As per claim 6, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 3, wherein said composition comprises about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).			
	As per claim 7, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said angiotensin converting enzyme inhibitor is enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).			
	As per claim 8, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 7, wherein said composition comprises from about 1 mg to about 80 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).			
	As per claim 9, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 7, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 60 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).			
	As per claim 10, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 7, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).			
	As per claim 11, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said antiplatelet agent is acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).			
	As per claim 12, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 11, wherein said composition comprises from about 20 mg to about 500 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).			
	As per claim 13, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 11, wherein said composition comprises from about 35 mg to about 350 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).			
	As per claim 14, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 11, wherein said composition comprises about 35 mg to about 100 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).			
	As per claim 15, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 11, wherein said composition comprises about 75 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).			
	As per claim 16, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises simvastatin, enalapril and an antiplatelet agent (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).			
	See Supplemental Box			

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/IB 10/00506

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2

As per claim 17, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 16, wherein said composition comprises from about 1 mg to about 80 mg of enalapril, and from about 5 mg to about 140 mg of simvastatin (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 18 Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 17, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 19, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 17, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 20, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 17, wherein said composition comprises from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 21, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 17, wherein said composition comprises about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 22, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril, and from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 23, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril, and about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 24, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises simvastatin, enalapril and acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 25, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 24, wherein said composition comprises from about 1 mg to about 80 mg of enalapril, from about 5 mg to about 140 mg of simvastatin, and from about 20 mg to about 500 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 26, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 27, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 28, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said composition comprises from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 29, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said composition comprises about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 30, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said composition comprises from about 35 mg to about 350 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 31, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said composition comprises from about 35 mg to about 100 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 32, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 25, wherein said acetylsalicylic acid is present at a concentration of about 75 mg (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 33, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril, from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin, and from about 35 mg to about 350 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 34, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril, from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin, and from about 35 mg to about 100 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 35, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril, about 20 mg of simvastatin, and about 75 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 36, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 1, wherein said composition is formulated for oral administration, parenteral administration or topical administration (para [0132], [0146]).

As per claim 37, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 36, wherein said composition is formulated for oral administration (para [0132], [0146]).

---See Supplemental Box---

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 10/00506

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2

As per claim 38, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 37, wherein said formulation for oral administration is in the form of a tablet (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 39, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 37, wherein said formulation for oral administration is in the form of a capsule (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 40, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 37, wherein said formulation for oral administration is in the form of a powder dispersible in water or a beverage (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 41, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 36, wherein said composition is administered in a single, once daily dose (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 42, Wald discloses a method of treating or preventing cardiovascular disease in a mammal (abstract; para [0001], [0002], [0012], [0013], [0014], [0016], [0017], [0020], [0025], [0029]), comprising administering to said mammal a cardiovascular disease-treating or cardiovascular disease-preventing amount of a pharmaceutical composition comprising a cholesterol lowering agent, an angiotensin converting enzyme inhibitor, and an antiplatelet agent (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 43, Wald discloses the method of claim 42, wherein said cardiovascular disease is hypercholesterolemia or hypertension (table 2; para [0005]).

As per claim 44, Wald discloses the method of claim 42, wherein said cholesterol lowering agent is simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 45, Wald discloses the method of claim 44, wherein simvastatin is present in an amount from about 5 mg to about 140 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 46, Wald discloses the method of claim 44, wherein simvastatin is present in an amount from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 47, Wald discloses the method of claim 44, wherein simvastatin is present in amount of about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 48, Wald discloses the method of claim 42, wherein said angiotensin converting enzyme inhibitor is enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 49, Wald discloses the method of claim 48, wherein enalapril is present in amount from about 1 mg to about 80 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 50, Wald discloses the method of claim 48, wherein enalapril is present in amount from about 10 mg to about 60 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 51, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 48, wherein enalapril is present in amount of about 10 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 52, The method of claim 42, wherein said antiplatelet agent is acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 53, Wald discloses the method of claim 52, wherein acetylsalicylic acid is present in amount from about 20 mg to about 500 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 54, Wald discloses the method of claim 52, wherein acetylsalicylic acid is present in an amount from about 35 mg to about 350 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 55, Wald discloses the method of claim 52, wherein acetylsalicylic acid is present in an amount about 35 mg to about 100 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 56, Wald discloses the pharmaceutical composition of claim 52, wherein acetylsalicylic acid is present in amount of about 75 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 57, Wald discloses the method of claim 42, comprising administering to said mammal said pharmaceutical composition comprising simvastatin, enalapril, and an antiplatelet agent (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067], [0071]).

As per claim 58, Wald discloses the method of claim 57, wherein said pharmaceutical composition comprises from about 1 mg to about 80 mg of enalapril, and from about 5 mg to about 140 mg of simvastatin (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

-----See Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 10/00506

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2

As per claim 59, Wald discloses the method of claim 58, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 60 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 60, Wald discloses the method of claim 58, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 61, Wald discloses the method of claim 58, wherein said composition comprises from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 62, Wald discloses the method of claim 58, wherein said composition comprises about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 63, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 60 mg of enalapril, and from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 64, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril, and about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 65, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition comprises simvastatin, enalapril and acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 66, Wald discloses the method of claim 65, wherein said composition comprises from about 1 mg to about 80 mg of enalapril, from about 5 mg to about 140 mg of simvastatin, and from about 20 mg to about 500 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 67, Wald discloses the method of claim 66, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 60 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 68, Wald discloses the method of claim 66, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril (table 2; para [0042], [0051], [0056]).

As per claim 69, Wald discloses the method of claim 66, wherein said composition comprises from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 70, Wald discloses the method of claim 66, wherein said composition comprises about 20 mg of simvastatin (table 2; para [0047], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 71, Wald discloses the method of claim 66, wherein said composition comprises from about 35 mg to about 350 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 72, Wald discloses the method of claim 66, wherein said composition comprises from about 35 mg to about 100 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 73, Wald discloses the method of claim 66, wherein said acetylsalicylic acid is present at a concentration of about 75 mg (table 2; para [0048], [0053], [0058], [0063], [0106], [0111]).

As per claim 74, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril, from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin, and from about 35 mg to about 350 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 75, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition comprises from about 10 mg to about 80 mg of enalapril, from about 20 mg to about 80 mg of simvastatin, and from about 35 mg to about 100 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 76, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition comprises about 10 mg of enalapril, about 20 mg of simvastatin, and about 75 mg of acetylsalicylic acid (table 2; para [0020]-[0028], [0042], [0047]-[0048], [0051], [0053], [0057], [0062], [0067]).

As per claim 77, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is an aqueous solution (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 78, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is in a solid dosage form (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 79, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is administered to said mammal orally, parenterally or topically (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 80, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is administered orally (para [0132], [0138], [0146]).

-----See Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB 10/00506

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box V.2

As per claim 81, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is administered orally to said mammal in the form of a tablet (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 82, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is administered orally to said mammal in the form of a capsule (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 83, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is in the form of a powder that is dispersed in water or a beverage, and wherein said water or beverage comprising said composition is administered orally to said mammal (para [0132], [0138], [0146]).

As per claim 84, Wald discloses the method of claim 42, wherein said composition is administered single, once daily dose (para [0138]).

As per claim 85, Wald discloses the method of claim 42, wherein said mammal is a human (para [0071], [0030], [0079], [0146], [0159]).

Claims 1-85 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención está en el campo de la medicina, los productos farmacéuticos, nutracéuticos y cardiología. En un aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden enalapril y simvastatina para el uso en métodos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, y el uso de dichas composiciones en la fabricación de productos para el tratamiento y o prevención. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento y o prevención de enfermedades cardiovasculares utilizando composiciones que comprenden simvastatina enalapril y ácido acetilsalicílico. Las composiciones y los métodos de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular en una variedad de animales, particularmente los humanos.

SECTOR: Industria farmacéutica, en particular composiciones farmacéuticas que comprenden al menos dos principios activos, uno de los cuales posee dos carbociclos fusionados, y el segundo es un derivado del ácido pirrolidin-carboxílico.

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] La presente invención se encuentra en los campos de la medicina, farmacia, nutracéuticos y cardiología. En un aspecto, la invención proporciona composiciones que comprende enalapril y simvastatina para el uso en los métodos para el tratamiento y / o prevención de enfermedades cardiovasculares, y el uso de dichas composiciones en la fabricación de productos para tratamiento y / o prevención. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento y / o prevención de enfermedad cardiovascular utilizando composiciones que comprenden simvastatina, enalapril y ácido acetilsalicílico. Las composiciones y métodos de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares en una variedad de animales, especialmente los seres humanos.

Estado del Arte

Las Enfermedades Cardiovasculares

[0002] La enfermedad cardiovascular (ECV) son un importante problema de salud pública. La ECV es el término general para las enfermedades de corazón y vasos sanguíneos, incluidos la arteriosclerosis, la enfermedad coronaria del corazón, enfermedad cerebrovascular, enfermedad aorto-iliaca, y la enfermedad vascular periférica. Los pacientes que sufren de las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular pueden desarrollar una serie de complicaciones, incluyendo pero no limitado a infarto al miocardio, ictus, angina de pecho, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, aneurisma de la aorta, y la muerte. La ECV es la principal causa de muerte en el mundo (Organización Mundial de la Salud Cardiovascular Hoja de Datos Enfermedades 2007:.. N ° 317). Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares son las principales áreas de interés en salud pública.

[003] Los principales factores de riesgo para la aparición de ECV son la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la diabetes, la hiperhomocisteinemia, la obesidad visceral y el proceso de envejecimiento. Todos estos factores de riesgo han sido asociados con una alteración en la función vascular del endotelio y la promoción de formación de la placa en pacientes con ECV (Naghavi M, et al, Circul., 108:1664-1672, 2003). La alteración de la función vascular del endotelio promueve la inflamación, la oxidación de las lipoproteínas, la proliferación de células de músculo liso, la deposición de matriz extracelular o lisis, la acumulación material rico en lípidos, la activación plaquetaria y la formación de trombos. Todas estas consecuencias pueden contribuir al desarrollo y la expresión clínica de la aterosclerosis. Por lo tanto, las anomalías en el funcionamiento del endotelio vascular probablemente contribuyen a la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.

[004] La hipercolesterolemia, la oxidación del LDL y la degradación de la angiotensina II, han sido identificados como los promotores más importantes del daño vascular endotelial. El colesterol LDL es oxidado fácilmente y en esta forma presenta gran afinidad por las superficies de las células (principalmente las células endoteliales), lo que lleva a la formación de células espumosas cargados de ésteres de colesterol. La formación de estas células se acompaña de la proliferación de células de músculo liso en la vasculatura, y la formación de un núcleo lipídico en el exterior de la célula y una capa fibrosa. Por esto, los pacientes con hipercolesterolemia están en alto riesgo de desarrollo y progresión de ECV.

[005] La hipercolesterolemia es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y es bien conocida la estrecha relación entre la hipercolesterolemia y la aterosclerosis. La relajación dependiente del endotelio vascular se ve afectada en los pacientes hipercolesterolémicos, independientemente de si o no otros factores de riesgo coronario existen. El deterioro de la función endotelial ocurre rápidamente en pacientes con hipercolesterolemia.

[006] Un aumento en la concentración de la fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación periférica y coronaria ha sido identificado como uno de los principales contribuyentes a las enfermedades cardiovasculares. El LDL induce la regulación positiva de la expresión del receptor tipo de angiotensina II en células aisladas de músculo liso vascular. La sobreexpresión de los receptores tipo I de la angiotensina II puede dar cuenta de una mayor liberación de los radicales libres, aumento vasoconstricción y la proliferación celular, que también parecen contribuir a la aparición de enfermedades cardiovasculares.

[0007] La angiotensina II es un potente péptido vasoactivo que produce vasoconstricción sistémica aguda y local que resulta en una elevación de la presión arterial (hipertensión). La angiotensina II también contribuye a la progresión a largo plazo del proceso de aterosclerosis. Estudios recientes han demostrado que el LDL induce la expresión receptores tipo I de la angiotensina II, lo que aumenta la presión arterial. Se ha reportado que la angiotensina II acelera el proceso de aterosclerosis a través de la generación de aniones y la promoción de la disfunción endotelial (Fukai T, et al. Circ. Res. 85:23-28, 1999). Adicionalmente, algunos estudios han demostrado que la simvastatina, una estatina que reduce los niveles de LDL, disminuyó la presión arterial elevada inducida por la infusión de angiotensina II en conejos (Nickening G, Baumer AT, Temur Y, et al. Circul. 100:2131-2134, 1999). Por lo tanto, la angiotensina II contribuye a la aparición de enfermedades cardiovasculares.

[0008] Los datos experimentales y epidemiológicos sugieren que la activación del sistema renina-angiotensin-aldosterona y la modificación oxidativa de las LDL juegan un papel importante en la patogénesis de ECV (Lonn EM, et al. Circul. 90:2056-2069, 1994). La angiotensina II tiene efectos múltiples sobre el sistema cardiovascular, incluyendo la hipertensión y la hipertrofia cardiovascular, y la producción de radicales libres ha sido propuesto como un mecanismo de participante en las alteraciones cardiovasculares inducidas por la angiotensina II. A través de la estimulación de su receptor de tipo I, la angiotensina II induce la sobreexpresión de proteínas citosólicas implicadas en la activación de la oxidasa NADPH-1 de células del endotelio vascular, células musculares lisas y los leucocitos. En estas células, la angiotensina II favorece la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), como aniones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. Junto con adhesión de los leucocitos y la proliferación y migración de los diversos tipos de células, estos acontecimientos pueden conducir a la transformación fenotipo de la pared arterial e hipertrofia vascular, todo lo cual puede conducir a enfermedades cardiovasculares.

[0009] La inhibición de la producción de aniones superóxido por tanto, limita la oxidación de LDL, y contribuye a un aumento de la bioactividad de óxido nítrico (NO) mediante la mejora de la síntesis de NO y la limitación de la degradación oxidativa del NO. El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) enalapril, ha demostrado que reduce la producción intracelular de aniones superóxido por lo tanto la protege al de colesterol LDL de la oxidación y mejorar la función endotelial (Koh KK, et al. Am J. Cardiol. 83:327-331, 1999).

[0010] Además, la inhibición de la activación de las plaquetas en los sitios de lesión vascular tiene otras acciones indirectas, tales como la reducción de la liberación de citoquinas inflamatorias, que también influyen en la atenuación de eventos vasculares mayores. Estudios recientes han indicado que el tratamiento con una dosis baja del agente antiplaquetario ácido acetilsalicílico reduce la activación y agregación de las plaquetas por la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y la formación de tromboxano (Patrono C, et al N. Engl J Med 353: 2373-2383, 2005). Además, se ha demostrado que el tratamiento con estatinas, tales como con simvastatina, también reduce la agregación plaquetaria, posiblemente a través de la reducción de la producción de tromboxano A2 y el contenido de colesterol de las membranas de las plaquetas, y reduce el potencial trombogénico, a través de un efecto sobre el factor tisular (Ferro D, et al. Atherosclerosis 149:111-116, 2000).

[0011] McGovern et al., en la patente No. 5,140,012, divulgó el uso de pravastatina sola o combinada con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECAI) para prevenir la aparición de restenosis después de una angioplastia. La divulgación se limitó a un único inhibidor de la HMG CoA, la pravastatina.

[0012] Las patentes 5.461.039 y 5.593.971, describen el uso de un agente reductor de colesterol, por separado o en combinación con inhibidores de la ECA, para reducir la hipertensión arterial en personas normotensos con resistencia a la insulina. Las patentes descritas limitan su uso en individuos normotensos con insulinoresistencia.

[0013] Olokutun et al., en la patente de No 5.622.985, revelan que los inhibidores de la HMGCóA, en particular la pravastatina, cuando se utiliza solo o bien en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), disminuye el riesgo de un segundo ataque al corazón en un paciente con niveles de colesterol sustancialmente normales.

[0014] La patente mexicana número MX218975 titulada "Composición Farmacéutica Que Contiene Estatina y Aspirina" describe el uso de una estatina en combinación con ácido acetilsalicílico para reducir la hipercolesterolemia y el riesgo de infarto al miocardio.

[0015] Alvarez-Ochoa et al., En la solicitud de patente mexicana número PAA/2005/014063, dan a conocer el uso de una composición farmacéutica que comprende un antihipertensivo y un agente reductor de colesterol. El agente hipolipemiante y antihipertensivo seleccionados

son simvastatina y amlodipino, respectivamente. La divulgación se ha limitado al uso de amlodipino como agente antihipertensivo.

[0016] En la actualidad, sin embargo, no existe un tratamiento o prevención de las enfermedades cardiovasculares que se enfoque en más de una causa subyacente de la enfermedad cardiovascular, sólo hay ciertas estrategias de tratamiento que se utiliza con frecuencia para tratar o controlar y disminuir los síntomas individuales o factores subyacentes del riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como los tratamientos dirigidos a la hipercolesterolemia y la hipertensión de forma individual.

Tratamiento farmacológico de los síntomas de la Enfermedad Cardiovascular

[0017] Ha habido una constante búsqueda de métodos eficaces de tratamiento y / o prevención de las enfermedades cardiovasculares, así como para el tratamiento a largo plazo de los mismos, incluyendo los métodos de prevención y/o tratamiento de los factores de riesgo subyacentes de enfermedad cardiovascular, tales como la hipertensión y la hipercolesterolemia. Tratamientos previamente reportados para enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo incluyen la administración de vasodilatadores, la angioplastia y la cirugía de bypass, por ejemplo. Sin embargo, estos tratamientos se han enfrentado gran desaprobación debido a la aumento de los riesgos frente a los en ocasiones beneficios marginales o temporales proporcionados por estos. Tales tratamientos tienen graves deficiencias en la eficacia a largo plazo. Además, el uso de fármacos vasodilatadores y los tratamientos mecánicos de enfermedades vasculares del corazón oclusiva aguda y crónica y del sistema vascular central y periférico, hasta la fecha han sido ineficaces para la obtención de resultados favorables a largo plazo. Los resultados con los tratamientos farmacéuticos han sido mínimamente eficaces porque dichos tratamientos suelen ser dirigidos hacia los efectos de cada uno de los factores subyacentes, pero no abordan las causas de las enfermedades cardiovasculares de manera concertada, por ejemplo, el tratamiento de ambos la hipertensión y la hipercolesterolemia.

[0018] El tratamiento farmacológico de los síntomas de las enfermedades cardiovasculares en general, incluye una variedad de opciones centradas en el control y la disminución de las causas individuales, subyacente asociada con la enfermedad. Algunas opciones

farmacéuticas previamente reportadas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares incluyen el uso de principios activos tales como valodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, agentes antitrombóticos, agonistas β -adrenérgicos, agonistas α -drenérgicos, antagonistas del calcio y similares.

[0019] Por lo tanto, está claro que hay una necesidad en el estado de la técnica de un enfoque más específico para tratamiento y / o prevención de enfermedades cardiovasculares, que no sólo mejore y alivia los síntomas asociados con las enfermedades cardiovasculares, sino que también afecte y revierta las causas fisiológicas de la enfermedad.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0020] La presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento enfermedades cardiovasculares en mamíferos, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente reductor del colesterol (por ejemplo, simvastatina), por lo menos un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, enalapril) y al menos un agente antiagregante plaquetario (por ejemplo, ácido acetilsalicílico). En ciertas modalidades, la enfermedad cardiovascular es la hipercolesterolemia o la hipertensión. En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la simvastatina, enalapril, y un agente antiagregante plaquetario. En otras modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende pharrnaceutical enalapril, simvastatina y ácido acetilsalicílico. En la composición de ciertos productos farmacéuticos (s) de la presente invención pueden comprender de aproximadamente 1 mg a 80 mg, de aproximadamente 10 mg a alrededor de 60 mg o 10 mg de enalapril. La composición de algunos productos farmacéuticos de la presente invención pueden comprender de aproximadamente 5 mg a 140mg, de aproximadamente 20 mg a 80 mg o 20 mg de simvastatina. En ciertas composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender de aproximadamente 20 mg a 500 mg, de aproximadamente 35 mg a 350 mg, de aproximadamente 35 a aproximadamente 100 mg o 75 mg de ácido acetilsalicílico. Las composiciones pueden estar en solución acuosa o en forma sólida y se puede administrar por vía oral (por ejemplo, cápsulas, tabletas, o en polvo), parenteral o tópica en una sola dosis, una vez al día.

[0021] La presente invención proporciona un método para tratar o prevenir enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero la composición de la presente invención. En ciertas modalidades, el presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica que comprende una agente reductor del colesterol (por ejemplo, simvastatina), una inhibidor de la enzima convertidora (por ejemplo, enalapril) y un agente antiagregante plaquetario (por ejemplo, ácido acetilsalicílico). En algunas modalidades, la invención proporciona un método e administración de una composición farmacéutica que comprende simvastatina enalapril, y un antiagregante plaquetario.

En otras modalidades, la invención proporciona un método de administración de una composición farmacéutica que comprende simvastatina, enalapril, y ácido acetilsalicílico. En otras modalidades, la invención proporciona un método de administración de una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 mg a alrededor de 80 mg, de alrededor de 10 mg a 60 mg o 10 mg de enalapril. En algunas modalidades, la invención proporciona un método de administración de una composición farmacéutica que comprende de 5 mg a 140 mg, de unos 20 mg a 80 mg o 20 mg de simvastatina. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que se administra a un mamífero por los métodos de la presente invención comprenden de alrededor de 20 mg a 500 mg, de unos 35 mg a 350 mg, de aproximadamente 35 a aproximadamente 100 mg o de 75 mg de ácido acetilsalicílico. En algunas modalidades, el método que comprende la administración a un mamífero una composición farmacéutica de la presente invención que está en solución acuosa o en forma sólida y se administra por vía oral (por ejemplo, cápsulas, tabletas, o polvo), parenteral o tópica en una sola dosis, una vez al día. En realizaciones, el mamífero es un ser humano.

[0022]Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, y de las reivindicaciones. Los materiales descritos, los métodos, y los ejemplos son sólo para fines ilustrativos y no pretenden ser limitante. Los expertos en la materia apreciarán que los métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos pueden ser utilizados para la práctica de la invención.

[0023] Salvo que sea previamente definido, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que esta invención pertenece. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, y

otras referencias mencionados en este documento se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, la presente especificación, incluidas las definiciones, lo resolverá.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0024] Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tendrán el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia a que pertenece esta invención. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden ser utilizados en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen más adelante.

DEFINICIONES

[0025] **Aproximadamente:** como se utiliza aquí para referirse a cualquier valor numérico, el término "Aproximadamente", significa un valor de $\pm 10\%$ del valor declarado (por ejemplo, "aproximadamente de 50 ° C" abarca una gama de temperaturas inclusive de 45 ° C a 55 ° C, de manera similar, "aproximadamente 100 mM" abarca un rango de concentraciones inclusive de 90 a 110 mM.

[0026] **La enfermedad, trastorno o condición:** como se usa aquí, los términos "enfermedad" o "desorden" se refiere a cualquier condición adversa de un humano o animal, incluyendo tumores, cáncer, alergias, adicciones, enfermedades autoinmunes, infección, envenenamiento en menoscabo del funcionamiento óptimo mental o corporales. "Condiciones" como se usa aquí incluye las enfermedades y trastornos, pero también se refiere a estados fisiológicos. Por ejemplo, la fertilidad es un estado fisiológico, pero no una enfermedad o trastorno, por lo que, composiciones adecuadas para la prevención del embarazo por la disminución de la fertilidad, por tanto, se describe en este documento como un tratamiento de una condición (la fertilidad), pero no un tratamiento de un trastorno o enfermedad. Otras condiciones que abarca el uso de ese término aquí serán entendidas por los expertos en la materia.

[0027] **cantidad efectiva:** como se usa aquí, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición dado, que es necesaria o suficiente para producir o tener un efecto biológico deseado. Una cantidad efectiva de un compuesto dado o composición de acuerdo con los métodos de la presente invención sería la cantidad que alcanza este resultado seleccionados, y tal cantidad puede ser determinada de manera rutinaria por un experto en la materia, mediante ensayos que son conocidos en la técnica y/o que se describen en este documento, sin necesidad de experimentación innecesaria. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular podría ser una cantidad necesaria para prevenir el desarrollo y/o progresión de los síntomas y/o causas fisiológicas subyacentes de las enfermedades cardiovasculares, tales como la hipercolesterolemia y la hipertensión. El término es también sinónimo de "Cantidad suficiente" y "cantidad terapéuticamente efectiva". El cantidad efectiva para cualquier aplicación en particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad, trastorno o enfermedad que padece, la composición particular que se administra, la vía de administración, la talla del sujeto y/o la severidad de la enfermedad o condición. Un experto en la materia puede determinare empíricamente la cantidad efectiva de un compuesto particular o de la composición de la presente invención, en acuerdo con las orientaciones contenidas en este documento, sin necesidad de experimentación innecesaria.

[0028] **Uno de ellos, o uno:** Cuando los términos "un", o "uno" se utilizan en esta divulgación, significa "por lo menos uno" o "uno o más", a menos que se indique lo contrario. Como tal, el término "uno", "uno o más", y "al menos uno" se puede utilizar indistintamente en este documento.

[0029] **Tratamiento:** Como se usa aquí, el término "tratamiento", "tratar", "tratado" o "tratar" se refieren a la profilaxis y / o terapia, particularmente en donde el objetivo es prevenir disminuir un cambio fisiológico no deseado o enfermedad, por ejemplo como el desarrollo y / o progresión de la enfermedad cardiovascular. Los beneficios o los resultados clínicos deseados incluyen, pero no están limitados a, el alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilizar (es decir, no empeora) el estado de la enfermedad, retrasar o frenar la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación de la estado de la enfermedad, y la remisión (parcial o total), detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia y / o el

aumento de calidad de vida en comparación con la expectativa de supervivencia y / o calidad de vida si no se recibiera tratamiento. Las personas que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la condiciones o trastornos (por ejemplo, enfermedad cardiovascular), así como aquellos propensos a tener la enfermedad o trastorno o aquellos en los que la enfermedad o trastorno es prevenida.

Por "sujeto" o "individuo" o "animal" o "paciente" o "mamífero", se entiende cualquiera, sobre todo un mamífero, para los cuales se desea el diagnóstico, pronóstico o tratamiento. Los sujetos mamíferos incluyen los seres humanos y otros primates, animales domésticos, animales de granja, animales para deportes o tales como perros, gatos, cobayas, conejos, atas, ratones, caballos, burros, mulas, burros, vacas, y similares.

RESUMEN

[0030] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y métodos que superan las limitaciones y los métodos de tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares reportados previamente. Así, en ciertas modalidades, la presente invención proporciona composiciones para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia e hipertensión. Además, las composiciones y métodos de la presente invención, pueden afectar la función vascular y vasodilatación dependiente del endotelio, a través de la modulación de las lipoproteínas, la oxidación de las lipoproteínas, la fisiología angiotensina y la reducción del estrés oxidativo vascular lo que la reduce el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular. La Simvastatina, el enalapril y el ácido acetilsalicílico, que se usan en combinación en las composiciones de ejemplo proporcionadas por la presente invención, cada uno tiene diferentes mecanismos de acción para afectar la función vascular, pero que son complementarias entre sí.

[0031] Las composiciones y métodos proporcionados por la presente invención pueden utilizarse no sólo para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, sino también para el tratamiento y/o la prevención de otras enfermedades que provocan y producen daños en el endotelio vascular. Además, el uso de las composiciones y los métodos de la presente invención no se limitan a los seres humanos, sino que también puede ser utilizados en todos los mamíferos, solo o en combinación con otros medicamentos o compuesto farmacéuticamente activo o composiciones diseñadas para el tratamiento de

los síntomas de la enfermedad cardiovascular. Estos usos y composiciones adicionales también se describen en detalle a continuación en este documento.

[0032] Aunque no se desea estar sujeto a ninguna teoría en particular, se cree que uno de los componentes de ciertas composiciones de ejemplo de la presente invención, simvastatina, actúa en las presentes composiciones y métodos reduciendo la síntesis de colesterol a través de la inhibición de la hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A (HMG CoA). Se sabe que la inhibición de la HMG-CoA reduce la síntesis de colesterol y mejora la vaso motión del endotelio en tratamientos a corto plazo. Además, se cree que los tratamientos hipolipemiantes regulan a los receptores tipo 1 de angiotensina II y reducen la liberación de radicales libres. Por lo tanto, el tratamiento con simvastatina protege el endotelio vascular del daño oxidativo y se revierte la elevada presión arterial, reduciendo así la progresión de la aterosclerosis y desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

[0033] También se cree que uno de los componentes de las composiciones de la presente invención, la simvastatina también tiene un efecto inhibitorio sobre la generación de superóxido vascular y aumenta la actividad de la paraoxonasa humana (una enzima protectora contra Oxidación de las LDL). Esto es, además de contribuir a la reducción del colesterol LDL consistente con una mayor bioactividad del óxido nítrico (NO). Así, ambos mecanismos de acción de la simvastatina protegen al LDL de la oxidación. Por otra parte, la simvastatina puede tener efectos anti-ateroscleróticos independientes de la reducción de LDL, por ejemplo, el tratamiento con simvastatina puede producir un pequeño aumento en la concentración de HDL antiaterogénico. Por lo tanto, la simvastatina tiene efectos pleiotrópicos sobre la arquitectura endotelial vascular, sobre la inhibición de la proliferación de células musculares lisas, la reducción de expresión de metaloproteinasas de la matriz, y la estimulación del sistema antitrombótico.

[0034] Del mismo modo, si bien no se desea estar ligado por ninguna teoría en particular, se cree que otro de los componentes de algunas composiciones ejemplo de la presente invención, el enalapril, actúa en las presentes composiciones y métodos interrumpiendo la formación de angiotensina II mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina.

Se sabe que el enalapril reduce la degradación de la bradiquinina y disminuye la producción intracelular de aniones superóxido por lo tanto protege al colesterol LDL de la oxidación

mejorando la función endotelial. Una reducción en la degradación de la bradiquinina aumenta la actividad biológica del NO con la activación de los receptores endoteliales B2 de cininas y la estimulación de la NO sintetasa. La Inhibición de la ECA también disminuye la producción intracelular de aniones superóxido a través de reducción de la actividad de la angiotensina II-dependiente de oxidasas en el músculo liso vascular y el endotelio, lo que protege al NO de la degradación oxidante de moléculas biológicamente inertes o tóxicas. La inhibición de la producción de aniones superóxido también limita la oxidación del LDL, contribuyendo así a un aumento de bioactividad del NO mediante la mejora de la síntesis de NO y la limitación de la degradación oxidativa del NO. El enalapril por lo tanto evita la oxidación del LDL y atenúa la aterosclerosis. De esta manera, se cree que el enalapril promueve la disminución de la producción de aniones superóxido intracelular protegiendo al LDL la oxidación y reduciendo la degradación de la bradiquinina, lo que mejora en general la función vascular del endotelio.

[0035] Asimismo, si bien no se desea estar ligado por ninguna teoría en particular, se cree que uno de los componentes de algunas composiciones de ejemplo de la presente invención, el ácido acetilsalicílico, actúa reduciendo la activación y agregación de las plaquetas por la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y el formación de tromboxano. De esta manera, se cree que el ácido acetilsalicílico reduce la liberación de citoquinas inflamatorias en el lugar de la lesión del endotelio vascular atenuando los eventos vasculares mayores.

[0036] Asimismo, si bien no se desea estar ligado por ninguna teoría en particular, se cree que una combinación de los componentes de las composiciones de la presente invención, la del ácido acetilsalicílico y la simvastatina, tienen un efecto aditivo y positivo de protección contra el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares mediante la reducción del estrés oxidativo vascular. El ácido acetilsalicílico se cree que inhibe la expresión del receptor similar a lectina LOX-1 que es inducida por las lipoproteínas oxidadas de baja densidad en las células endoteliales. Esta inhibición se asocia con una inhibición de la expresión de metaloproteinasas I de la matriz. El efecto inhibitor del ácido acetilsalicílico en la expresión del receptor similar a lectina y de la metaloproteinasa tipo 1 de la matriz mejora la biodisponibilidad del NO endotelial, protegiendo a las células endoteliales del estrés oxidativo vascular. Como se analiza en este documento, la reducción de la biodisponibilidad de NO aumenta el estrés oxidativo vascular promoviendo así el proceso aterosclerótico. El tratamiento con estatinas, tales como con simvastatina, reduce la agregación plaquetaria, posiblemente a

través de la reducción de la producción de tromboxano A2 y el contenido de colesterol de las membranas de las plaquetas, y se sabe que reduce el potencial trombogénico a través de un efecto sobre el factor tisular. Por lo tanto, la combinación de ácido acetilsalicílico y simvastatina tienen un efecto sinérgico en la reducción del riesgo aterotrombótico.

Composiciones

[0037] En una modalidad, la presente invención proporciona productos farmacéuticos útiles para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y factores riesgo relacionado, tales como, por ejemplo, la hipercolesterolemia, la hipertrofia, la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, lesiones de isquemia-reperfusión en un órgano, arritmia e infarto al miocardio, en un mamífero. Ejemplo de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden un cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente reductor del colesterol, por lo menos un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, y por lo menos un agente antiagregante plaquetario. Por "al menos un" agente de este tipo se entiende que uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, etc) de cada uno de estos agentes pueden estar presentes en combinación en la composición de la presente invención, pero al menos uno de cada uno de las respectivas clases de agentes deben estar presentes en la misma composición.

[0038] En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antiagregante plaquetario. Ejemplos de antiagregantes plaquetarios adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico, warfarina, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamoles inhibidores de la ciclooxygenasa, inhibidores del receptor de la adenosina difosfato (ADP), inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de glicoproteínas, e inhibidores de la recaptura de adenosina. Otros agentes antiagregantes plaquetarios adecuado que puede ser ventajosamente utilizados en las composiciones de la presente invención será familiar a alguien con habilidades ordinarias. En las composiciones en particular, el agente antiagregante plaquetario es el ácido acetilsalicílico.

[0039] En ciertas modalidades, un agente antiagregante plaquetario está presente en la composiciones farmacéuticas en una cantidad de aproximadamente 20 mg a 500 mg de uno de los antiagregantes plaquetarios. En otras modalidades, el agente antiagregante plaquetario está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 35 mg a 350 mg. En otras modalidades, el agente antiagregante plaquetario está presente en las composiciones en aproximadamente 35 mg a 100 mg. En ciertas modalidades, específicas, el ácido acetilsalicílico está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 10 mg.

[0040] En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a captopril, enalapril, lisinopril, benazapril, fosinopril, quinapril, ramipril, espirapril, el imidapril, zofenopril, perindopril, alacepril, cilazapril, delapril, rentiapril, temocapril, trandolapril y moexipril. Otros inhibidores adecuados de la enzima convertidora de angiotensina que pueden utilizarse ventajosamente en las composiciones de la presente invención serán familiares para un experto. En algunas composiciones en particular, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es enalapril.

[0041] En ciertas modalidades de la invención, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina está presente en las composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad de aproximadamente 1 mg a 80 mg de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. En otra modalidad, el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina está presente en la composiciones en una cantidad de aproximadamente 10 mg a 60 mg. En modalidades específicas, el enalapril está presente en las composiciones en una cantidad de aproximadamente 10 mg.

[0042] En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente reductor del colesterol. Ejemplos de agentes reductores del colesterol adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, las estatinas, incluyendo, por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, los fibratos, niacinas y derivados

de la misma, y secuestradores de los ácidos biliares. Otros agentes adecuados para la reducción del Colesterol que pueden utilizarse ventajosamente en las composiciones de la presente invención serán familiares para un experto. En algunos métodos en particular, el agente reductor de colesterol es la simvastatina.

[0043] En ciertas modalidades, el agente reductor del colesterol está presente en la composiciones farmacéuticas en una cantidad de aproximadamente 5 mg a 140 mg de agente reductor del colesterol. En otras modalidades, el agente reductor de colesterol está presente en las composiciones en una cantidad de alrededor de 20 mg a 80 mg. En ciertas modalidades específicas, la simvastatina está presente en las composiciones en un cantidad de aproximadamente 20 mg.

[0044] En modalidades adicionales, las composiciones de la invención puede comprender uno o más (es decir, uno, dos, tres, cuatro, cinco o más) componentes adicionales, en particular cuando uno o más de los componentes adicionales es adecuado para ayudar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares. Tales componentes adicionales incluyen, por ejemplo, por lo menos un NSAID's (incluyendo pero no limitado a ibuprofeno, el aceclofenaco, diclofenaco, naproxeno, etodolac, flurbiprofeno, fenoprofen, el ketoprofeno, suprofen, fenbufeno, fluprofen, tolmetin de sodio, oxaprozina, zomepirac, sulindac, indometacina, piroxicam, ácido mefenámico, nabumetona, meclofenamato de sodio, diflunisal, flufenisal, piroxicam, ketorolaco, sudoxicam, isoxicam y derivados farmacéuticamente aceptables, sales o ésteres del mismo), por lo menos un inhibidor de la COX-1 (incluyendo pero no limitado a, el ibuprofeno y el naproxeno), por lo menos un inhibidor COX-2 (incluyendo pero no limitado a celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, el meloxicam, trarnadol, lumiracoxib, etoricoxib, nimesulida y similares. Otros componentes adecuados utilizados en las composiciones de la presente invención son antagonistas de la angiotensina II, también conocido como bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARA II), receptor AT 1-adrenérgicos o artans (incluyendo pero no limitado a, losartán, valsartán, irbesartán, olmesarta, y candesartán y derivados farmacéuticamente aceptables, sus sales o ésteres), y otros agentes o componentes conocidos en la técnica y / o por los expertos como útiles en las composiciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

[0045] Las concentraciones, las cantidades absolutas y las cantidades relativas (es decir, en relación con la concentración o la cantidad absoluta de simvastatina enalapril, y ácido acetilsalicílico) de uno o más de los compuestos o agentes adicionales que se incluyen

opcionalmente en las composiciones de la invención será familiar para un experto en la materia.

[0046] Las composiciones de la presente invención puede ser administrada a un paciente a través de cualquier modalidad de administración adecuada, incluyendo por vía oral, bucal, tópica, transdérmica, sublingual, parenteral o similares. En ciertas modalidades de la invención, las composiciones se administran por vía oral. La administración oral puede ser lograda a través de formulaciones líquidas o sólidas de las composiciones de la invención. Los métodos de la administración oral de composiciones farmacéuticas que se encuentran dentro del nivel de habilidad del técnico con experiencia normal, y también se describen a continuación.

[0047] Por lo tanto, en ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden ser formuladas en formas de administración oral, incluyendo formas farmacéuticas de administración sólidas o líquidas. En realizaciones alternativas, las composiciones de la invención pueden formularse en formas para la administración directa a la mucosa, incluidas las mucosa bucal (es decir, la administración bucal) o la mucosa oral en la lengua (es decir, administración sublingual). Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, partículas y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, las composiciones de la invención se mezclan con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable como (a) extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, fosfato dicálcico y celulosa microcristalina, (b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa sódica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, y acacia, (c) agentes disgregantes tales como agar-agar, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos de sodio, carboximetil celulosa, almidón pregelatinizado y almidón glicolato sódico, (d) lubricantes, tales como el estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, sólidos polietilenglicoles, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos, y/o (e) deslizantes tales como dióxido de talco, el silicio y el almidón. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación pueden comprender también agentes tampón. Composiciones sólidas de un tipo similar también puede ser empleado como material de relleno en cápsulas de gelatina blando y duro llenadas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, aceites y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimiento entérico y otros recubrimientos que son bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Las formas de dosificación sólidas también puede

contener agentes opacificantes, colorantes y/o saborizantes, y también se puede formular de manera que liberen sólo el principio activo o ingrediente (s), preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada (ver la patente de EE.UU. No. 5.271.946, la divulgación que se incorpora al presente por referencia en su totalidad). Ejemplos de incorporación de composiciones que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, en su caso, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

[0048] En otras modalidades, las composiciones de la invención se formulan en formas de dosificación adecuadas para administración parenteral. Por ejemplo, las formas de administración líquido de las composiciones de la presente invención que son adecuados para la administración parenteral (Incluso a través de la inyección) o la administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuesto (s) activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes y/o solventes de uso común en la técnica. El agua es el disolvente de elección para las formulaciones de la invención, sin embargo, la combinación de agua con otros disolventes fisiológicamente aceptables si se requiere también son satisfactorios para su uso. Otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes adecuados para su uso en lugar de, o además, del agua incluyen, pero no se limita a los alcoholes alifáticos mono y polivalentes que contienen 2-6 átomos de carbono (incluyendo pero no limitado a, el etanol, 1,2-propilenglicol, sorbitol, y glicerina), poliglicoles tales como glicoles de polietileno, y surfactantes/emulsificantes como los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Los aceites, en particular, de cacahuete, de semilla de algodón, o los aceites de maíz, también se pueden añadir a las composiciones. La combinación de los disolventes adicionales en la solución acuosa preferiblemente no debe superar, aproximadamente de 15% (w / v) de la composición total. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión (por ejemplo, celulosa microcristalina, sodio carboximetil celulosa, hipromelosa, carbopol y similares), agentes tensoactivos, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes, incluyendo los descritos en más detalle a continuación en este documento. Las formas farmacéuticas líquidas que proporcionan el ingrediente activo (s) en la suspensión puede comprender, además del compuesto activo (s), uno o más agentes de suspensión tales como celulosa microcristalina, silicato de aluminio magnesio,

bentonita, agar-agar, hipromelosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbopol / carbómero, pectina, goma arábica, tragacanto o sus mezclas.

[0049] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, a través de la inyección, en particular la inyección intraarticular) incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en su forma soluble en agua, por ejemplo, las sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Las sales alcalinas pueden incluir sales de amonio preparada, por ejemplo, con Tris, hidróxido de colina, bis-tris propano, N-metilglucamina, o arginina. En adición, las suspensiones de los compuestos activos como la inyección de suspensiones adecuada de grasa pueden ser administradas. Como disolventes o vehículos lipófilos incluyen aceites y grasas, por ejemplo, aceite de ajonjolí o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, etilo oleato o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

[0050] Ciertas composiciones de la invención puede contener uno o más agentes solubilizantes que se utilizan para mejorar la solubilidad de la composiciones utilizadas como ingredientes activos en las composiciones de la invención. Los agentes solubilizantes que son adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (de preferencia los grados 25, 30, 60 o 90), poloxámero, polisorbato 80, sorbitan mono oleato 80, y polietilenglicoles (pesos moleculares de 200 a 600). Además de los agentes activos, las composiciones de la invención, opcionalmente, puede comprender uno o más excipientes farmacéuticos bien conocidos en el arte relevante. Por lo general, tales composiciones se administran por vía oral. Las cantidades óptimas de cada agente activo en la la composición puede ser determinado por el médico clínico utilizando los métodos de rutina conocidos por un técnico en la materia sobre la base de la orientación proporcionada en este documento y en vista de la información que está disponible en el arte.

[0051] Las composiciones de la presente invención puede ser administradas como parte de una composición farmacéutica que comprende las composiciones de la invención y uno o más vehículos adecuados farmacéuticamente aceptados, tal como uno o más excipientes o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparados que se pueden utilizar farmacéuticamente. Preferiblemente, tales composiciones farmacéuticas contienen las cantidades del compuesto activo (s) descritos en este documento,

junto con el excipiente(s), en particular las composiciones que se pueden administrar por vía oral o tópica y que se puede utilizar para el tipo preferido de administración, tales como comprimidos, grageas, pastillas de liberación lenta y cápsulas, enjuagues bucales, geles, suspensiones líquidas, y preparados que puedan ser administrada por vía rectal, como supositorios, así como soluciones adecuadas para la administración por vía parenteral, por ejemplo, a través de infusión intravenosa, inyección intramuscular o subcutánea.

[0052] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas a cualquier paciente que esté en la necesidad de recibirlos, o que sufra de los efectos beneficiosos de las composiciones de la invención. La más importante, estos pacientes son mamíferos que sufren de enfermedades cardiovasculares o que están experimentando uno o más síntomas o precursores, tales como los descritos en las enfermedades cardiovasculares. Los mamíferos que son adecuados para tener beneficios por el tratamiento y/o ventajas preventivas previstas por las composiciones y métodos de la presente invención incluyen los seres humanos, aunque la invención no está destinada a ser tan limitada. Otros pacientes son animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos, etc).

[0053] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por cualquier medio que logre su propósito. Por ejemplo, la administración puede ser por vía subcutánea parenteral, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, transdérmica, bucal, sublingual, intratecal, intracraneal, intranasal, ocular, vías pulmonares (por ejemplo, a través de la inhalación) o tópica. Por otra parte, o al mismo tiempo, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, la salud y peso del receptor, tipo de tratamiento concomitante, en su caso, la frecuencia del tratamiento, y la naturaleza de los efectos deseados.

[0054] Adecuado composiciones farmacéuticas orales de la presente invención son fabricados de maneras bien conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, grageas, procesos de disolución o liofilización. Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas sólidas para administración oral pueden ser obtenidas mediante la combinación de una composición farmacéutica de la invención y opcionalmente, uno o más ingredientes activos farmacéuticos adicionales con uno o más excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y

el procesamiento de la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener tabletas o núcleos de grageas.

[0055] Los excipientes adecuados son, en particular, de relleno tales como en rellenos de concreto, sacáridos, por ejemplo lactosa, sacarosa, fructosa y similares; alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, o xilitol y similares; preparaciones de celulosa y/ o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato ácido de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, como los almidones mencionados y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, como el alginato de sodio. Auxiliares son, todos los arriba mencionados, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales, como el magnesio estearato o estearato de calcio, y/o poli (etilenglicol). Los núcleos de grageas son provistos de revestimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, las soluciones concentradas de sacáridos se pueden utilizar, que opcionalmente puede contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, poli (etilenglicol) y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o solvente mezclas. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, las soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, tales como ftalato de acetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa-ftalato de celulosa, se puede utilizar. Colorantes o pigmentos pueden ser añadidos a los comprimidos o revestimientos de grageas, por ejemplo, para la identificación o para caracterizar combinaciones de ingredientes activos o las dosis de los mismos.

[0056] Otras preparaciones farmacéuticas que pueden ser utilizados por vía oral son cápsulas de gelatina de ajuste a presión, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. En ciertas modalidades, las cápsulas de ajuste suave puede comprender una composición farmacéutica de la invención en forma de gránulos que se pueden mezclar con otros productos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y / o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, uno o más ingredientes farmacéuticos (por ejemplo, un producto farmacéutico composición de la invención y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos farmacéuticos adicionales) son preferentemente disueltos o suspendidos en un líquido adecuado, como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden agregar estabilizadores.

[0057] Las preparaciones farmacéuticas adecuadas que pueden ser utilizados por vía rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que comprenden una combinación de un producto farmacéutico composición de la invención con una base de supositorio. Las bases adecuadas de supositorio son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible el uso de cápsulas de gelatina rectal que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Posibles Materiales de base son, por ejemplo, triglicéridos líquidos, poli (etilenglicol), o hidrocarburos parafínicos.

[0058] Además de las formas de dosificación sólidas conocidas, la presente invención también proporciona formulaciones orales masticables. En ciertas modalidades, las formulaciones comprenden (o se componen esencialmente de) una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la invención junto con excipientes adecuados para permitir que las formulaciones sean masticadas por el paciente. En modalidades adicionales, las formulaciones pueden comprender uno o más agentes enmascaradores del sabor o edulcorantes, tales como los descritos aquí. En una modalidad adicional, la sucralosa se utiliza en formulaciones masticables. Otros agentes activos, tales como los descritos aquí, opcionalmente también pueden ser añadidos a las formulaciones masticables. La cantidad de una composición farmacéutica de la invención, otros agentes activos opcionales y edulcorantes (por ejemplo, la sucralosa) en las formulaciones masticables de la presente invención son fácilmente determinables por los expertos en la materia, e incluyen esas cantidades y combinaciones descritas en este documento. Por ejemplo, las formulaciones masticables de la presente invención comprenden (o se componen esencialmente de) un composición farmacéutica de la invención y el 0,05% a 0,15% sucralosa. Tales formulaciones masticables son especialmente útiles en poblaciones de pacientes donde el cumplimiento es un problema, como los niños, los ancianos y los pacientes que tienen dificultad para tragar o que usan formulaciones en inhalables en spray

[0059] Las formulaciones pueden también contener colorantes para mejorar la apariencia de las formulaciones masticables, especialmente si una coloración atractiva impartida por el colorante puede mejorar la adherencia al tratamiento. Las cantidades relativas del colorante pueden variar dependiendo de la tonalidad particular de lo colorantes individuales y del color resultante deseado.

[0060] Cualquier excipiente estándar farmacéuticamente aceptables que proporciona una compresión adecuada se puede utilizar en la formulaciones de comprimido masticable, tales diluyentes (por ejemplo, manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, y azúcares

compresible tales como la DIPAC ® (sacarosa dextrinizada), disponible en Austin Products Inc. (Holmdel, NJ), aglutinantes, disgregantes, división o agentes humectantes (por ejemplo, polivinil polipirrolidona, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol dispone de FMC BioPolymer, Philadelphia, PA), almidones y derivados, celulosa y derivados, celulosas microcristalinas, como Avicel™ PH 101 o Avicel™ CE-15 (a microcristalina modificada con la goma de guar), ambos disponibles en BioPolymer FMC (Filadelfia, Pensilvania), agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), y agentes de flujo (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, como Cab-O-Sil M5 ® disponible en Cabot Corporation, Kokomo, id.).

[0061] Las cantidades adecuadas del edulcorante (por ejemplo, la sucralosa) que se utiliza en las formulaciones masticable será familiar para, y pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en el arte. En ciertas realizaciones, el edulcorante está presente en una cantidad de alrededor de 0,05% a 5,0% (por ejemplo, aproximadamente el 0,05%, 0,1%, alrededor de 0,125%, 0,15%, alrededor del 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, alrededor del 0,6%, un 0,7%, aproximadamente 0,8%, 0,9%, aproximadamente el 1%, alrededor de 1,25%, aproximadamente el 1,5%, alrededor de 1,75%, aproximadamente el 2%, alrededor de 2,25%, un 2,5%, alrededor de 2,75%, un 3%, aproximadamente el 3,25%, un 3,5%, aproximadamente 3,75%, alrededor de 4%, alrededor 4,25%, alrededor del 4,5%, aproximadamente 4,75% cerca del 5%). Aquellos expertos en la materia apreciarán que la cantidad de edulcorante puede variar dependiendo de la fuerza del edulcorante particular utilizado y los niveles aprobados por las autoridades reguladoras para su uso en productos farmacéuticos.

[0062] Las ciclodextrinas adecuado para uso en las formulaciones masticables de la presente invención incluyen una ciclodextrina α , β , o sus derivados alquilados o hidroxialquilados, tales como heptakis (2,6-di-O-metil)-13-ciclodextrina (DIMEB), ciclodextrina β metilada aleatoriamente (RAMEB), e hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD). Una ciclodextrina adecuado es la β -ciclodextrina (disponible en Cerestar EE.UU., Inc., Hammond, Indiana o de Roquette America, Inc., Keokuk, IA en el comercio Kleptose™ nombre). Si se desea, el complejo de la sustancia activa con la ciclodextrina pueden ser preparados de antemano, por ejemplo, por una granulación de la composición farmacéutica de la invención y cualquier otra sustancia activa (s) y la ciclodextrina en presencia de agua, o mediante la preparación de una solución acuosa que contiene una composición farmacéutica de la invención y cualquier otra sustancia (s) activa y la ciclodextrina en la relación molar deseada. Por otra parte, la composición farmacéutica de la invención y cualquier otra sustancia activa (s) y la ciclodextrina puede ser simplemente mezclado con otros excipientes y adyuvantes.

[0063] Un proceso típico de fabricación para hacer tabletas masticables bien de una sola capa o bi-capas, generalmente implica la mezcla de los ingredientes que desee para formar una distribución uniforme de la composición farmacéutica de la invención (y cualquier otro agente activo (s)), excipientes (por ejemplo, colorantes y aromatizantes, así como otros). Si así se desea, la inclusión compleja de una composición farmacéutica de la invención y cualquier otro agente activo (s) y la ciclodextrina (por ejemplo, [3-ciclodextrina]) puede ser formada antes de mezclar la composición farmacéutica de la invención y cualquier otro agente activo (s) y la ciclodextrina en presencia de agua en un mezclador planetario durante 20 minutos. La mezcla se seca en un horno de secado. Tras el secado, el complejo se mezcla con cualquier color / sabor. La mezcla se comprime en una sola capa o una tableta de dos capas con métodos estándar bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, Kilian T-100 tableteadora prensa o Courtoy 292/43 tableteadora rotativa bi-capas de prensa). Los colorantes y aromatizantes se pueden añadir a las dos capas para formar una presentación uniforme de la tableta. Los métodos para la preparación de comprimidos masticables y diversos componentes para su uso en las tabletas se pueden encontrar en la sección de descripción detallada y en los ejemplos de la patente No. 2003/0215503, la divulgación cuya referencia se incorpora en este documento a todos los efectos. Adicionalmente tabletas masticables de disolución por vía oral, y métodos para su fabricación, se indica en la patente No 2004/0265372 y la Patente No 6.270.790, las descripciones de cada una de ellas se incorporan por referencia en este documento para todos los efectos.

[0064] En otra realización, la presente invención proporciona comprimidos desintegrables por vía oral bucodispersables, tales como los descritos en la Patente No. 6.723.348, cuya divulgación se incorpora al presente por referencia en su totalidad a todos los efectos. Las tabletas oralmente desintegrables/ bucodispersables se desintegran adecuadamente en la cavidad bucal al contacto con la saliva formando una suspensión fácil de deglutir. Dichos comprimidos comprenden una composición farmacéutica de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales (como los descritos en este documento), en forma de gránulos revestidos, y una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente de desintegración, un agente diluyente soluble, un lubricante y opcionalmente un agente de la humectación, un agente antiestático (flujo de fluidos), un agente permeabilizante, edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0065] En otras realizaciones adecuadas, las partículas / gránulos de las composiciones de la invención (y cualquier otro agente activo opcional) tiene un tamaño de partícula tal que

aproximadamente el 100% de las partículas tienen un tamaño promedio de menos de 50 µm. en una realización adecuada, la composición farmacéutica de la invención (y cualquier otro opcional agentes activos) están presentes en forma de gránulos recubiertos.

[0066] En una realización, la tableta de desintegrable de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden gránulos recubiertos de las composiciones de la invención y una mezcla de los excipientes, la proporción de la mezcla de excipientes de los gránulos recubiertos adecuadamente es de 0.4:1 a aproximadamente 9:1, más adecuado cerca de 1,5:1 a 5:1, o de 2 a 3 partes en peso, la mezcla de excipientes adecuada comprende: al menos una agente desintegrante, un agente diluyente soluble, un lubricante, y opcionalmente un agente permeabilizante, un agente humectante, un agente antiestático, agentes aromatizantes y uno o más agentes colorantes.

[0067] En las modalidades adecuadas, el agente disgregante es seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa, disponible como Acdisol™, crospovidona disponible como Kollidon CL™, glicolato sódico de almidón y sus mezclas.

[0068] De acuerdo con una modalidad de la invención, el diluyente soluble es un poliol que tiene menos de 13 átomos de carbono y que se encuentra en forma de un producto de compresión directa con un tamaño medio de partícula de alrededor de 100 a 500 µm, o en la forma de un polvo con un tamaño de partícula promedio de menos de alrededor de 100 µm, este poliol es seleccionado convenientemente entre el grupo formado por manitol, xilitol, sorbitol y maltitol. La proporción de agente disintegrante adecuado es de aproximadamente 3 a 15% en peso, por ejemplo, de 5 a 15% en peso, y en el caso de un mezcla, cada agente de desintegración está presente entre el 1 y el 10% peso, por ejemplo, de 5 a 10% en peso, y la proporción de agente diluyente soluble esta en aproximadamente 30 a aproximadamente 90% en peso, por ejemplo, aproximadamente 40 a aproximadamente 60% en peso, basado en cada caso en el peso de la tableta.

[0069] Los lubricants adecuados para su uso en las tabletas desintegrables incluyen, pero no están limitados a: estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, polioxietilenglicol micronizado (micronised Macrogol 6000), benzoato de sodio y mezclas de ellos. La cantidad del lubricante es de aproximadamente del 0 a cerca del 3%, por ejemplo entre 1 y aproximadamente el 2% del peso, basado en el peso de la tableta. El lubricante puede ser dispersado dentro de la mezcla de excipientes o espreado sobre la superficie externa de la tableta. Por esto, de acuerdo a la realización de la tableta desintegrable de la

invención, el lubricante se encuentra en forma de polvo, y se coloca, al menos en parte en la superficie de la tableta.

[0070] El agente permeabilizante permite la creación de una red hidrofílica que facilita la penetración de saliva y por lo tanto ayuda a la desintegración de la tableta. Algunos agente permeabilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sílice, con un alto afinidad por los solventes acuosos, tales como sílice coloidal (Aerosil™), sílice precipitada (Syloid™ FP 244), maltodextrinas, β -ciclodextrinas y sus mezclas. La cantidad adecuada de agente permeabilizante se encuentra entre 0 y 5%, por ejemplo, de 0.5 a 2% en peso, basado en el peso de la tableta.

[0071] Pueden ser incorporados en la mezcla agente de hinchamiento de los excipientes. Adecuado agentes de hinchamiento incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón modificado o celulosa microcristalina.

[0072] También se pueden incorporar agentes antiestáticos para ayudar al flujo. Los agentes antiestático adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco micronizado o no micronizada, sílice ahumado (Aerosil™ R972), sílice coloidal (Aerosil™ 200), sílice precipitada (Syloid™ FP 244) y sus mezclas.

[0073] De acuerdo con una realización de la invención, los gránulos de las composiciones de la invención se caracterizan porque dichos los gránulos se recubren y forman microcristales de la composición (s) de la invención, por lo menos un aglutinante, y opcionalmente, un agente diluyente, un agente antiestático, y un agente colorante. Por otra parte, los excipientes de granulación también pueden incluir agentes de desintegración y / o surfactantes.

[0074] Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos, tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetil celulosa, polímeros acrílicos, como el copolímero insoluble amoniometacrilato, poliacrilato copolímero polimetacrílico, povidones, copovidones, polivinilalcoholes, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y sus derivados, goma guar, de poli (etilenglicol), por ejemplo, un polímero acrílico, como Eudragit™ E100, y sus mezclas.

[0075] De forma opcional, a fin de mejorar la granulación de la composición (s) de la invención se puede utilizar un agente diluyente. Los agentes diluyentes incluyen, pero no se limitan a, la celulosa microcristalina, sacarosa, fosfato dicálcico, almidones,

la lactosa y los polioles de menos de 13 átomos de carbono, tales como el manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, aminoácidos farmacéuticamente aceptables, tales como glicina, y su mezclas.

[0076] En una modalidad, un gránulo de uno o más de las composiciones (s) de la invención, puede ser en forma de una base de microcristales granulados de uno o más composiciones de la invención, recubierta con al menos una capa que comprende un composición de la invención. Tal núcleo recubierto se caracteriza porque el núcleo y la capa componen del 70% al 95%, preferiblemente del 80% al 95% en peso de una o varias composiciones de la invención, el balance a 100% es formado con al menos un aglutinante y, opcionalmente, la sucralosa, y que el núcleo recubierto es adecuadamente una esfera. Véase, por ejemplo, solicitud de patente francesa FR 00 14803, la cuya divulgación es incorporados por referencia en este documento.

[0077] Los gránulos también puede ser recubierto con una composición de revestimiento que comprende por lo menos una capa de polímero seleccionado del grupo constituido por polímeros de celulosa, polímeros acrílicos y sus mezclas. Entre los polímeros de celulosa, etilcelulosa, pueden ser utilizados la hidroxipropilcelulosa (HPC) y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Entre los polímeros acrílicos se puede utilizar, copolímero insoluble de acrilato de amonio-metacrilato (Eudragit™ RL100 o RS100 o Eudragit™ RL30D o RS30D), poliacrilato (Eudragit™ NE30D), o copolímeros de metacrilato (por ejemplo, Eudragit™ L100-55 Eudragit™ L30D, Eudragit™ E100 y Eudragit™ OEP), solos, en combinación, o en mezcla con polímeros dependientes del pH. Son adecuados para su uso Eudragit™ E100 o una mezcla de EPO y Eudragit™ NE30D Eudragit™. En una forma de realización, el aglutinante y el revestimiento de polímero son el mismo polímero.

[0078] Opcionalmente, se pueden añadir como aditivos para revestimientos agentes permeabilizantes, agentes plastificantes, agentes solubles, agentes desintegrantes y surfactantes. Dentro de los plastificantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a, triacetina, trietilacetate, trietilcitrato (Eudraflex™), etilftalato, o sus mezclas. El plastificante se utiliza en las proporciones de un máximo de alrededor del 30%, preferentemente 10% en peso de la capa de polímeros. Los agentes solubles incluyen polioles que tienen menos de 13 átomos de carbono. Los surfactantes pueden ser aniónicos, no iónicos, catiónicos bipolares, o anfotéricos. Los agentes de desintegración incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa, disponibles como por ejemplo, Acdisol™, crospovidona disponibles como por ejemplo, Kollidon CLTM, y sus mezclas.

[0079] De manera adecuada, los gránulos revestidos de acuerdo con la presente invención tienen una distribución de tamaño de partículas entre unos 150µm y unos 500µm, más adecuadamente entre unos 150 y unos 425µm, de tal manera que al menos el 50%, más adecuadamente por lo menos el 70% de los gránulos tienen un tamaño de partícula que oscila entre 150 y 425 µm, y menos del 15% de los gránulos tienen un tamaño de partícula inferior a 150 µm.

[0080] En una modalidad de la invención, los gránulos revestidos de acuerdo con la invención comprenden: de 10% a 95%, preferiblemente entre 40 y 75% de gránulos de una composición de la invención y, opcionalmente, una o más opciones otros agentes activos, tales como las descritas aquí, la sucralosa de 0.05% a aproximadamente del 5%, de aproximadamente 5 a 90%, convenientemente cerca de 10 a 70% e incluso más adecuada de aproximadamente 25 a aproximadamente el 55% de un revestimiento de polímero, como Eudragit™ E100, los porcentajes están expresados en peso con relación al peso de los gránulos de una composición de la invención, de aproximadamente 0 a 10% de una agente permeabilizante, tales como sílice coloidal, siendo expresados los porcentajes por peso con relación al peso del polímero de recubrimiento.

[0081] En otra modalidad, la presente invención proporciona formas de dosificación efervescentes de rápida disolución, tales como los descritas en la Patente de EE.UU. N0 6.245.353, cuya divulgación se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. Las formas de dosificación efervescentes de rápida disolución constituyen una o más composiciones farmacéuticas de la presente invención. Dichas formas de dosificación pueden comprender (a) una base efervescente que comprende al menos un de (i) al menos uno de (1) un ácido orgánico comestible y (2) una sal del mismo, (ii) al menos una de un metal alcalino y un carbonato de metal alcalinotérreo y bicarbonato. en ciertas otras realizaciones, la forma de dosificación efervescente de la presente invención puede comprender, además, un ingrediente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

[0082] En el uso de tales formas de dosificación efervescente de la presente invención, una solución o la suspensión de una composición de la invención está formado por la adición de agua a la pastillas efervescentes solubles o gránulos solubles dispersables, con la liberación de CO₂. La solución resultante efervescentes o suspensión puede ser ingerido fácilmente, incluso por los pacientes que tienen dificultades para tragar. La tableta de desintegración rápida también puede ser administrada de modo que directamente se desintegre en la boca. Una

rápida liberación de los ingredientes activos o composiciones es de particular importancia aquí, para garantizar un rápido inicio de acción.

[0083] Los agentes efervescentes capaces de liberar CO₂, que puede ser utilizado en el presente invención, incluyen carbonatos de metales alcalinos o bicarbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio. Agentes para inducir la liberación de CO₂ que son adecuadamente empleados son ácidos orgánicos comestibles, o sus sales ácidas, que están presente en forma sólida y que se pueden formular con uno o más composiciones de la invención y los demás componentes auxiliares (así como cualquier otros agentes activos) para proporcionar gránulos o tabletas, sin una liberación prematura de CO₂. Algunos ácidos orgánicos comestibles que pueden ser utilizados incluye, por ejemplo, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleíco o ácido cítrico. Sales de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de ácidos polibásicos que están presentes en forma sólida y en el que al menos una función ácido aún está presente, como fosfato monosódico o disódico o citrato monosódico o disódico.

[0084] En una modalidad, la presente invención proporciona así formulaciones efervescente de una o varias composiciones de la invención, que incluye la formulaciones y composiciones que se describen en este documento, que tiene una base efervescente que comprende (a) una mezcla de carbonato de calcio con un ácido orgánico comestible, (b) una mezcla de carbonato de calcio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y un ácido orgánico comestible, o (c) una mezcla de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio y un ácido orgánico comestible.

[0085] Ejemplo de tabletas efervescentes solubles o dispersables comprenden adecuadamente una o más composiciones de la invención, una cantidad adecuada de una base efervescente, y excipientes. La base efervescente comprende adecuadamente cerca de 100 mg a aproximadamente 500 mg de iones de calcio, por ejemplo, carbonato de calcio, y de aproximadamente 20 mg a 1.500 mg de ácido cítrico y/o sus sales. En otra realización, la base efervescente comprende desde aproximadamente 50 mg a alrededor 2000 mg de bicarbonato de sodio, de cerca de 20 mg a aproximadamente 200 mg de carbonato de sodio y de alrededor de 20 mg a 1500 mg de ácido cítrico y/o de alrededor de 20 mg a 500 g ácido tartárico. Una composición más adecuada de la base efervescente comprende de 50 mg a 500 mg de bicarbonato de sodio, de alrededor de 20 mg a

100 mg de carbonato de sodio, y de aproximadamente 50 mg a cerca de 750 mg de carbonato de calcio y de aproximadamente 100 mg a 1500 mg de ácido cítrico.

[0086] Los comprimidos solubles/dispersables puede ser preparado por procedimientos conocidos para la preparación de bases efervescentes, tales como los descritos en la Patente de EE.UU. No. 6.245.353, cuya divulgación se incorpora a la presente por referencia la divulgación de los cuales se incorpora a la presente.

[0087] Otro objeto de la presente invención proporciona una película fisiológicamente aceptable que está particularmente bien adaptada para disolverse en la cavidad oral de un animal de sangre caliente incluyendo los seres humanos, y se adhieren a la mucosa de la cavidad oral para permitir la entrega de una composición farmacéutica de la invención. Tales películas fisiológicamente aceptables, adecuadas para su uso de acuerdo con este aspecto de la presente invención se describen en la solicitud de patente de EE.UU. 2004/0247648, cuya divulgación cuales se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

[0088] En una realización como la de la presente invención, una película soluble consumible por vía oral/ comprende un almidón modificado, una composición farmacéutica de la invención y, opcionalmente, al menos un polímero soluble en agua. La cantidad de una composición farmacéutica de la presente invención en tales formulaciones es fácilmente determinable por los expertos en la materia, e incluyen las combinaciones y cantidades descritas en este documento.

[0089] Las películas consumibles de acuerdo con este aspecto de la presente invención pueden comprender uno o más de los siguientes ingredientes: agua, agentes antimicrobianos, agentes adicionales formadores de película o polímeros solubles en agua, agentes plastificantes, aromatizantes, agentes precipitantes de azufre, los agentes estimuladores de la saliva, agentes refrigerantes, tensoactivos, agentes estabilizantes, emulsionantes, espesantes, agentes enlazantes, agentes colorantes, los triglicéridos, óxidos de poli (etileno), glicoles de propileno, o edulcorantes, aromas, conservadores y similares, como se describe en la patente No. 6.596.298, cuya divulgación se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

[0090] En una modalidad de la invención, las películas consumibles de la presente invención incluyen un almidón modificado. Los almidones modificados utilizados de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados por medios mecánicos, químicos o térmicos. Por ejemplo, los almidones modificados pueden ser preparados por

tratamiento químico para producir almidones, por ejemplo, tratamiento con ácido, tratamiento enzimático, oxidación, unión cruzada, y otros derivados del almidón. Los almidones adecuados para su modificación para producir almidones modificados se pueden obtener a partir de productos naturales como el maíz, la papa, tapioca, así como formas modificadas genéticamente de la misma tales como almidón con alto contenido en amilosa y maíz de cera, así como algunas variedades de sorgo.

[0091] Ejemplos de almidones modificados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidones de maíz modificados, almidones de tapioca, almidones de maíz y/o papa hidrolizados enzimáticamente o con tratamiento ácido, almidones oxidados con hipoclorito, almidones diluidos con ácido, almidones etilados, almidones entrecruzados, almidón de tapioca hidroxipropilado, almidón de maíz hidroxipropilado, almidones pregelatinizados modificados, etc. Los almidones modificados son preferiblemente seleccionados a partir de almidón pregelatinizado de maíz y almidón de tapioca pregelatinizado.

[0092] Los ejemplos representativos de los almidones modificados disponibles comercialmente útiles en la presente invención incluyen almidones modificados PURE-COTE™, tales como PURECOTE™ B793 (un almidón de maíz pregelatinizado) y B795-PURE COTE™ (un almidón de maíz pregelatinizado), por ejemplo, disponible de Grain Processing Corporation, 1600 Oregon Street, Muscatine, Iowa 52761-1494 EE.UU.

[0093] En una modalidad como la de la presente invención, el almidón modificado está presente en cantidades que oscilan entre 1% a 90% en peso, en otra incorporación de 10% a 90% en peso, y en otra realización de cerca de 35% a 80% en peso de la película.

[0094] El almidón modificado puede ser incluido en la película solo u, opcionalmente, en combinación con una película formadora de polímeros soluble en agua, como las seleccionados, por ejemplo de, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato de sodio, poli (etilenglicol), goma de tragacanto, goma guar, goma arábiga, goma acacia, ácido acrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, polímeros de carboxivinilo, amilasa, almidón rico en amilosa, almidón de amilosa altamente hidroxipropilado, pectina, dextrina, la quitina, el quitosano, Levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, gluten, proteína aislada de soya, proteína de suero, la caseína y las combinaciones de los mismos. Un polímero soluble en agua preferido

es pululano. La cantidad del polímero soluble en agua en general es de hasta un 99% en peso, convenientemente hasta un 80% en peso, más adecuadamente de hasta 50% en peso, y más convenientemente hasta un 40% en peso de la película

[0095] Las formulaciones adecuadas para administración oral y / o parenteral incluyen soluciones acuosas de una o más composiciones farmacéuticas de la invención, en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Además, las suspensiones del ingrediente activo en forma de de inyección de oleosas pueden ser también administradas. Como disolventes o vehículos lipófilos se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, aceite de ajonjolí o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, etil oleato o triglicéridos o de poli (etilenglicol) -400. Las suspensiones acuosas inyectables, opcionalmente, puede también incluir sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener uno o más estabilizadores, uno o más conservadores (por ejemplo, edetato de sodio, cloruro de benzalconio, y similares), y / o otros componentes comúnmente utilizados en la formulación farmacéutica.

[0096] Composiciones de la invención para su aplicación tópica son formulados preferentemente como aceites, cremas, lociones, ungüentos y similares por la elección de acarreadores apropiados. Ejemplo de composiciones de acuerdo con este aspecto de la invención por lo tanto, comprenden una o más composiciones farmacéuticas de la invención y uno o más acarreadores adecuados para su uso en la preparación de tales composiciones farmacéuticas para administración tópica. Tales acarreadores incluyen los aceites vegetales o minerales, vaselina (vaselina blanca), aceites o ácidos grasos de cadena ramificada, las grasas animales y el alcohol de alto peso molecular (más de C12). Los mineros preferidos son aquellos en los que el ingrediente (s) farmacéutico activo es soluble. Emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes también pueden ser incluidos, así como agentes impartidores de color o fragancia, si así se desea. Además, uno o más potenciadores de la penetración transdérmica puede ser empleado en estas formulaciones tópicas.

Los ejemplos no limitantes de tales reforzadores se pueden encontrar en las patentes Nos. 3.989.816 y 4.444.762, que se incorporan como referencia en este documento en sus partes pertinentes.

[0097] Las cremas se formulan preferiblemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abeja autoemulsificante y agua en la que la mezcla de ingredientes activos se disuelve en

una pequeña cantidad de un aceite tal como el aceite de almendras. Un ejemplo típico de tales cremas es la que incluye alrededor de 40 partes de agua, alrededor de 20 partes de cera de abeja, aproximadamente 40 partes de aceite mineral y alrededor de 1 parte de aceite de almendras.

[0098] Los ungüentos pueden ser formuladas mediante la mezcla de una solución de una o más composiciones de la presente invención en un aceite vegetal como el aceite de almendra con parafina caliente suave y dejar que la mezcla se enfríe. Un ejemplo típico de este tipo de ungüento es la que incluye cerca de 30% de aceite de almendra y un 70% de parafina blanca y suave en peso.

[0099] Las lociones pueden ser convenientemente preparada por disolución de una o más de composiciones de la presente invención en un adecuado alcohol de alto peso molecular tales como propilenglicol o poli (etilenglicol).

[00100] La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas en forma de polvo inhalable que comprenden (o que consiste esencialmente en) de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o varias composiciones de la invención y una o más acarreadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente en el que la composición (s) farmacéutica de la invención esta (están) en forma de partículas micronizadas. Composiciones en polvo adecuados para inhalación comprenden partículas micronizadas de una o más composiciones farmacéuticas de la invención, con un tamaño medio de partícula de alrededor de 1 μm a 5 μm . Las composiciones de la invención pueden formularse Como polvo inhalable para la administración pulmonar utilizando, por ejemplo, un inhalador de polvo seco.

[00101] La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas inhalables en aerosol que comprenden (o que consiste esencialmente en) una cantidad adecuada para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaces de una o más composiciones farmacéuticas de la invención, y uno o más acarreadores farmacéuticamente aceptables, estabilizadores o excipientes, donde la composición (s) farmacéutica de la invención está (están) en solución. Tales composiciones farmacéuticas inhalable cuando se utiliza con un dispositivo adecuado proporcionar un rocío fino de los componentes (incluidos los activos e inactivos componentes activos y no activos) que tienen un tamaño medio de partícula de alrededor de 1 μm a unos 5 μm . Tales composiciones farmacéuticas inhalables en aerosol de la

presente invención pueden ser formuladas para la administración pulmonar, utilizando, por ejemplo, un dispositivo adecuado o un inhalador.

[0100] Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición a uno o más composiciones farmacéuticas de la invención, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes y / o disolventes utilizados comúnmente en el arte. El agua es el disolvente de elección de las formulaciones de la invención, sin embargo, la combinación de agua con otros disolventes fisiológicamente aceptables, se puede usar en caso de ser requerido. Otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes adecuados para su uso en lugar de, o además de, el agua incluyen, pero no se limitan a mono- y poli alcoholes alifáticos saturados y polivalentes que contienen 2-6 átomos de carbono (incluyendo pero no limitado a, etanol, 1,2-propilenglicol, sorbitol, y glicerina), poliglicoles tales como poli (etilenglico) y surfactantes/emulsificantes como los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Los aceites, en particular, los aceites de semilla de algodón, cacahuete o maíz, también se pueden añadir a las composiciones. La combinación de los disolventes adicionales en la solución acuosa preferiblemente no debe superar, aproximadamente 15% (w/v) del total de la composición. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa, carbopol y similares), agentes tensoactivos, edulcorantes, saborizantes, aromatizantes, incluyendo los descritos aquí en detalle. Las formas farmacéuticas líquidas que proporcionan los ingredientes activos o composiciones de la invención en suspensión puede comprender, además de una composición farmacéutica de la invención, uno o más agentes de suspensión tales como celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, bentonita, agar-agar, hipromelosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbopol/carbómero, pectina, goma arábica, tragacanto o sus mezclas.

[0101] Algunas de dichas composiciones líquidas de la invención puede comprender uno o más conservadores y estabilizantes. Los conservadores que son adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido edético y sus sales alcalinas, tales como EDTA disódico (también conocida como "edetato disódico" o "la sal disódica del ácido edético") y el EDTA de calcio (también conocido como "el edetato de calcio"), alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno,

clorobutanol, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, timerosal, propileno glicol, ácido sórbico, ácido benzoico y sus derivados. Los conservadores deben usarse en una concentración de 0.001% a 0.5% (w/v) en la composición final. La combinación de cloruro de benzalconio, que se utiliza en una concentración de aproximadamente 0.001% a 0.5% o, preferiblemente, de 0.005% a 0.1% (w/v), y ácido edético (como sal sódica), a una concentración de 0.005% a 0.1% (w/v), son una combinación adecuada de conservador/estabilizante utilizada en la composiciones de la presente invención.

[0102] ciertas composiciones de la invención puede contener uno o más mejoradores de la solubilidad, agentes que se utilizan para mejorar la solubilidad de la composiciones farmacéuticas de la invención o de los ingredientes activos contenidos en la misma. Los agentes Mejoradores de la solubilidad de que son adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (de preferencia los grados 25, 30, 60 o 90), poloxámero, polisorbato 80, sorbitán 80, y poli (etilenglicol) (peso molecular de 200 a 600).

[0103] Ciertas composiciones de la invención puede contener uno o más de los agentes que se utilizan para obtener un composición isotónica, especialmente en aquellos composiciones en las que el agua se usa como solvente. Estos agentes son particularmente útiles en las composiciones formulado para la aplicación nasal u ocular, ya que estos agentes ajustan la presión osmótica de las formulaciones a la misma presión osmótica de las secreciones nasales. Agentes que son adecuados para su uso en estas composiciones de la invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de sodio, sorbitol, propilenglicol, dextrosa, sacarosa, y glicerina, y otros agentes de isotonicidad que son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Reich et al, "Capítulo 18: Tonicite, Osmoticity, osmolality and Osmolarity". En: Remington: The Science And Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams y Wilkins, Philadelphia, PA (2000)).

[0104] A menudo resulta conveniente que las composiciones de la presente invención sean administrado en forma líquida (incluidas las formulaciones aplicadas por vía oral) tengan un pH de 4,5 a 7,4, preferentemente que tengan un pH de aproximadamente 5,5 a 7,1, por razones fisiológica. En consecuencia, en las realizaciones adicionales, las composiciones de la invención puede comprender uno o más agentes tampón o combinaciones de ellos, que son utiliza para ajustar o mantener las composiciones en el rango de pH deseado. Agentes tampón o amortiguadores de pH que son adecuados para uso en las composiciones de

la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, citrato sódico, fosfato (forma dibásico heptahidratado), y ácido bórico o su equivalente convencional, o sus combinaciones. Las cantidades apropiadas de buffers y amortiguadores, o sus combinaciones, que van a ser utilizados en las composiciones de la invención son fácilmente determinadas por los expertos, sin excesiva experimentación, sobre todo en vista de la orientación contenida en este documento y en formularios estandarizados, como la Farmacopea de los Estados Unidos, Remington: La Ciencia y Práctica de la farmacia, y similares, cuyas descripciones se incorporan al presente por referencia en su totalidad.

[0105] En ciertas modalidades, las formulaciones líquidas de la invención, en particular las que se administran por vía oral comprenden, además, uno o más agentes que enmascaran el sabor uno o más agentes saborizantes y/o uno o más agentes edulcorantes, o una combinación de estos agentes. Los ejemplos no limitantes de tales sustancias incluyen sucralosa (de 0.001 a 1%), sacarosa (0.5 a 10%), la sacarina (Incluyendo las formas de sales: sodio, calcio, etc) (0.01 a 2%), la fructosa (De 0.5 a 10%), dextrosa (0.5 a 10%), jarabe de maíz (alrededor de 0.5 a alrededor del 10%), el aspartame (de 0.01 a 2%), acesulfame-K (de 0.01 a 2%), el xilitol (de 0.1 a 10%), sorbitol (0.1 a 10%), eritritol (0.1 a 10%), glicinizato de amonio (de 0.01 a 4%), taumatina (Talin[™]) (0.01 a 2%), neotame (de 0.01 a 2%) manitol (0.5 a 5%), mentol 0.01 a 0.5%), aceite de eucalipto (0.01 a 0.5%), alcanfor (de 0.01 a 0.5%), sabores naturales y/o artificiales, tales como saborizantes artificiales # 36184 de la International Flavors and Fragrances, Inc. (Nueva York, NY) (0.01 a 1.0%), y similares. La sucralosa, un edulcorante intenso comercializados para alimentos y bebidas como SLENDA® por McNeil Nutritionals LLP (Fort Washington, PA), es especialmente eficaz como un edulcorante y agente que enmascara el sabor de las composiciones de la presente invención, particularmente cuando se usa en concentraciones de 0.001% a aproximadamente 1%, preferiblemente en concentraciones de 0.01% a 0.5%, y más preferentemente a concentraciones de aproximadamente 0.02% a 0.2%, y más preferiblemente de 0.05% a 0.15% (por ejemplo, aproximadamente el 0.05%, alrededor de 0.06%, 0.07%, alrededor de 0.08%, aproximadamente 0.09%, 0.10%, alrededor de 0.11%, aproximadamente 0.12%, aproximadamente 0.13%, alrededor del 0.14%, o aproximadamente el 0.15%), de la composición total. La Sucralosa ha demostrado ser útil como un agente modificador de sabor en algunas composiciones farmacéuticas de administración oral, por ejemplo, productos en aerosol para dolor de garganta (ver la patente de EE.UU. No. 6319513), suspensiones orales (ver patentes de EE.UU. Nos. 5.658.919 y 5.621.005), formas de dosificación de sólidos (ver la patente de

EE.UU. No 6149941), formas de dosificación de derretimiento (ver EE.UU. Patente No. 6,165,512) y formas de aplicación a la mucosa (ver la patente de EE.UU. No 6552024).

Composiciones Adicionales de la invención puede comprender uno o más agentes adicionales que enmascaran el sabor o aroma, por ejemplo el mentol en una concentración de 0.01% a alrededor del 1%, preferentemente a una concentración de 0.05% a 0.1%.

[0106] En otras modalidades, la presente invención proporciona formulaciones y composiciones para la administración pulmonar de una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, pueden ser producidos preparados inhalables que contienen una o más composiciones farmacéuticas de la invención.

[0107] Las preparaciones inhalables incluyen polvo inhalable y el propulsor de soluciones libres inhalable. El polvo Inhalable de acuerdo con la invención contiene una o más composiciones farmacéuticas de la invención, puede comprender los principios activos por sí mismos, o una mezcla de los ingredientes activos con excipientes fisiológicamente aceptables. En ciertas realizaciones, las fórmulas inhalables comprenden las composiciones de la presente invención en una forma inhalable. En el marco de este aspecto de la presente invención, el término propulsor de soluciones libres de inhalables también incluye concentrados o soluciones estériles inhalable listas para usar. Las preparaciones de acuerdo a este aspecto de la invención pueden comprender una composición farmacéutica de la invención y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos adicionales, incluyendo los descritos en este documento, en una formulación o en dos o más formulaciones separadas.

[0108] Algunos excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden utilizar para preparar el el polvo inhalable de acuerdo con este aspecto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (Por ejemplo, sorbitol, xilitol, manitol,), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes uno con el otro. Convenientemente, lo mono o disacáridos son utilizados, por ejemplo, lactosa o glucosa en la forma de sus hidratos. Lactosa y lactosa monohidrato representan ejemplos de excipientes. Los excipientes para su uso en las preparaciones inhalables pueden tener un tamaño promedio de partícula de hasta aproximadamente 250 μm , adecuadamente entre las 10 μm y alrededor de 150 micras, más adecuadamente entre aproximadamente 15 μm y alrededor de 80 μm . En ciertas modalidades,

las fracciones más finas de excipiente pueden ser añadidas con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 μm a cerca de 9 μm . Estos excipientes más finos son también seleccionados entre el grupo de excipientes posible dado a conocer en todo momento. Por último, para preparar el polvo inhalable de acuerdo con la presente invención, ingredientes activos micronizados (por ejemplo, una o más composiciones farmacéuticas de la invención), con un tamaño medio de partícula de alrededor de 0.5 μm a 10 μm , más adecuadamente de aproximadamente 1 μm de unos 5 μm , se añaden a la mezcla de excipientes. Los procesos de producción de los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención por trituración y micronización y por último, el mezclado de los ingredientes juntos son rutinarios y conocidos por los expertos en la materia. Los polvo inhalables de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados y administrados en forma de una sola mezcla de un polvo que contenga uno o más composiciones farmacéuticas de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos aquí, o en la forma de separar los polvos inhalables, en el que un polvo contiene una composición farmacéutica de la invención, y otro polvo contiene uno o más composiciones farmacéuticas adicional de la invención y/o uno o más otros agentes activos. Métodos para la preparación de los polvos inhalables de la presente invención, así como los dispositivos para su entrega, se indica en la patente de EE.UU. No 6.696.042 y 6.620.438; US Published Patent Application No 2002/0009418, 2005/0121032, 2005/0121027 y 2005/0123486, las descripciones de cada uno de los cuales son incorporadas aquí por referencia en su totalidad.

[0109] Los polvos inhalables de acuerdo con este aspecto de la presente invención pueden ser administrados mediante inhaladores conocidos en el arte. El polvo Inhalable de acuerdo con la presente invención, que contienen excipientes fisiológicamente aceptables, además de de los agentes activos o composiciones de la invención, puede ser administrado, por ejemplo, por medio de los inhaladores que administran una dosis única de una fuente con un cámara de medición como se describe en la Patente No 4570630, o por cualquier otro medio como se describe en la patente de EE.UU. 5.035.237 y 4.811.731, cuyas descripciones se incorporados por referencia en su totalidad. El polvo inhalable de la presente invención también puede ser administrado por inhaladores de polvo seco (IPS) (véase, por ejemplo, patentes de EE.UU. Nos. 6.779.520, 6.715.486 y 6.328.034, la divulgación de cada uno de ellos se incorporan por referencia en su totalidad). Convenientemente, los polvos inhalables de acuerdo con la presente invención, que contienen excipientes fisiológicamente aceptables, además de los agentes activos o composiciones

de la invención se empaquetan en cápsulas, que son utilizados en los inhaladores como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. No 5.947.118, la divulgación de las cuales se incorpora al presente por referencia en su totalidad. El DPI que se puede utilizar con las formulaciones en polvo de la presente invención es el Novalizer® de Sofotec (Bad Homburg, Alemania). Una descripción de este DPI, así como los métodos para formular polvos para el uso en él, se describen en la patente de EE.UU. No 5.840.279, 5.881.719, 6.071.498, y 6.681.768, cuyas descripciones se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

[0110] De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se pueden producir aerosoles para inhalación que contienen gas propelente que comprende uno o más composiciones farmacéuticas de la invención y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos adicionales, disuelto en un gas propelente o en forma dispersa,. En ciertas modalidades, una o más composiciones farmacéuticas de la invención, y uno o más composiciones adicionales de la invención y/o uno o más ingredientes activos opcionales pueden estar presentes en formulaciones separadas o en una sola preparación, en que todos los ingredientes activos están cada uno disuelto, cada uno disperso, o uno o más componentes activos están disueltos y otros están dispersados. Los gases propelentes que puede ser utilizados para preparar la inhalación de aerosoles de acuerdo con la invención son conocidos en el estado de la técnica. Los gases propelentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, los hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos como fluorados derivados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores se pueden utilizar solos o en mezclas de ellos. Algunos gases propulsores adecuados son derivados halogenados alcano seleccionado de TG134a y TG227. El propulsor de acuerdo con la presente invención también pueden contener otros ingredientes, tales como co-solventes, estabilizantes, surfactantes, antioxidantes, lubricantes y amortiguadores de pH. Todos estos ingredientes, y las fuentes comerciales de los mismos, son bien conocidos en el estado de la técnica.

[0111] Los aerosoles inhalables que contienen gas propelente de acuerdo con estos aspectos de la presente invención pueden contener hasta un 5% en peso de sustancias activas (o más si es necesario). Los aerosoles de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, aproximadamente 0.002% en peso a 5% en peso, alrededor de 0.01 peso a 3% en peso, aproximadamente 0.015% en peso a aproximadamente 2% en peso. De 0.1% en peso a 2% en peso. Alrededor de 0.5% en peso a 2% en peso, o alrededor de 0.5% en peso a alrededor de 1% en peso de las sustancias activas (por ejemplo, una

composición farmacéutica de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos en este documento).

[0112] En modalidades en las que el principio (s) activo o las composiciones de la invención están presentes en forma dispersa, las partículas del principio (s) activo o composiciones de la invención, tienen un tamaño medio de partícula de hasta 10 μm , más adecuadamente de 0,1 μm a 5 μm , todavía más adecuadamente alrededor de 1 μm a 5 μm .

[0113] Formas farmacéutica en aerosoles de inhalación de acuerdo con ciertas formas de realización de la presente invención pueden ser administradas mediante inhaladores conocidos en la técnica (por ejemplo, MDI: inhaladores de dosis medidas, véase, por ejemplo, patentes de EE.UU. Nos. 6.380.046, 6.615.826 y 6.260.549, las descripciones de cada uno de los cuales se incorporan al presente por referencia en su totalidad como). En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas en forma de aerosoles propulsor en combinación con uno o más inhaladores adecuados para la administración de estos aerosoles. Además, la presente invención proporciona los inhaladores que se caracterizan por contener el gas propulsor descrito en todas partes. La presente invención proporciona también cartuchos que están equipados con una válvula adecuada y se puede usar en un inhalador adecuado y que contienen uno o más de los propulsores de gas que contienen los aerosoles de inhalación descritos. Los cartuchos y métodos adecuados de llenar estos cartuchos con los aerosoles inhalables que contienen gas propelente de acuerdo con la invención son conocidos en el arte previo.

[0114] En otra modalidad, la presente invención proporciona formulaciones inhalables libres de propulsor, tales como soluciones y suspensiones que comprende uno o más de las composiciones farmacéuticas de la invención y, opcionalmente, uno o más otros agentes activos, tales como los descritos aquí. Los disolventes adecuados para su uso en tales modalidades incluyen solventes acuosos y alcohólicos, preferentemente una solución etanólica. El disolvente puede ser agua por sí sola o una mezcla de agua y un solvente farmacéuticamente aceptable como el etanol. En ciertas modalidades, la proporción relativa adecuada de etanol en comparación con el agua es de hasta el 70 por ciento por volumen, más adecuadamente hasta el 60 por ciento por volumen, o hasta 30 por ciento por volumen. El resto del volumen se compone de agua. Este tipo de soluciones o suspensiones que contienen uno o más composiciones farmacéuticas de la invención

y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, por separado o en conjunto, se ajustan a un pH de 2 a 7, con ácidos o bases adecuadas. El pH puede ser ajustado usando ácidos seleccionados a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados son el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y de ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen el ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, etc. Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen los ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible utilizar los ácidos que ya se han formado. Ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si lo desea, se pueden utilizar las mezclas de los ácidos arriba mencionados, especialmente en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades, además de sus cualidades de acidificación, por ejemplo, como saborizantes, antioxidantes o agentes formadores de complejos, tales como el ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. El ácido clorhídrico puede ser usado para ajustar el pH.

[0115] Algunos co-solventes y / o excipientes se pueden añadir a las formulaciones inhalables libres de propulsor de la presente invención. Los co-solventes adecuados son aquellos que co-solventes que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, como alcohol isopropílico, glicoles - tales como el propilenglicol, polietilenglicol, poli (propileno glicol), éter de glicol, glicerol, poli (alcoholes oxietileno) y poli (oxietileno ésteres de grasos ácidos). Los términos excipientes y aditivos, en este contexto denota cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa, pero que pueden ser formulados con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la sustancias activas de la formulación. Convenientemente, estas sustancias no tienen efectos farmacológicos en, o, en relación con la terapia deseada, y no apreciable o al menos no deseado efecto farmacológico. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensoactivos tales como la lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizadores, agentes formadores de complejos, antioxidantes y / o conservadores que prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica final, aromas, vitaminas y / u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables, tales como cloruro de sodio y agentes isotónicos.

[0116] Ejemplo de excipientes incluyen antioxidantes como el ácido ascórbico, la vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas similares y provitaminas que se encuentra en el cuerpo humano.

[0117] Los agentes conservadores pueden ser utilizados para proteger las formulaciones inhalables dadas a conocer en este documento de la contaminación con patógenos. Los conservadores adecuados son aquellos que son conocidos en la técnica, especialmente cloruro de piridinio cetílico, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida en el estado de la técnica. Los conservadores mencionados anteriormente se encuentran presentes en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, más adecuadamente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/100 mL. Por otra parte, las formulaciones inhalables se puede preparar sin conservadores como se describe en este documento.

[0118] Las formulaciones inhalables libres de propulsores de acuerdo con la presente invención se pueden administrar usando inhaladores de este tipo que son capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéutica en unos pocos segundos para producir un aerosol adecuado para la inhalación terapéutica. Los Inhaladores adecuados son aquellos en los que una cantidad de menos de 100 μ L, menos de aproximadamente 50 μ L, o entre aproximadamente 10 μ L y cerca de 30 μ L de la solución de principio activo puede ser nebulizada en una sola acción para formar un aerosol con un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 20 μ m, convenientemente menos de 10 μ m, de tal manera que la parte inhalable del aerosol corresponde a la cantidad terapéuticamente eficaz.

[0119] Los aparatos libres de propulsor para el entregar una cantidad dosificada de un composición farmacéutica líquida de acuerdo con la presente invención se describen por ejemplo, en la Patente de EE.UU. No. 5.497.944, 5.662.271, 5.964.416, 6.402.055; 6.497.373, 6.726.124, y 6.918.547, cuyas descripciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. En otra modalidad, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas en forma inhalable sin propulsor, tales como soluciones o suspensiones, tal como se describe en este documento, junto con una dispositivo adecuado para la administración de tales formulaciones.

[0120] formulaciones inhalables libres de propulsores, por ejemplo, soluciones o suspensiones, de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de concentrados o soluciones inhalables estériles o suspensiones listas para su uso. Las formulaciones listas para su uso

pueden ser producidas a partir de los concentrados, por ejemplo, mediante la adición de solución salina isotónica. Las formulaciones estériles listas para su uso podrán administrarse mediante nebulizadores fijos o portátiles que producen aerosoles inhalables por medio de ultrasonido o de aire comprimido por el principio de Venturi u otros principios.

[0121] La presente invención proporciona también las dosis de partículas finas de uno o más composiciones farmacéuticas de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales. Una dosis administrada de partículas finas (FPD) de una composición farmacéutica de la invención administrada por inhalación de este documento no se limita, y puede ser general en un rango de 1 a 50 μg , incluyendo alrededor de 5, 10, 15, 20, 30 y 40 μg . La dosis correcta cargada en un inhalador para ser utilizado con el propósito de la administración puede ser ajustado por las pérdidas predichas tales como la retención y más o menos la agregación de la dosis inhalada.

[0122] Las partículas de excipiente con un tamaño medio mayor de unos 25 μm y que tiene una distribución de tamaño de partículas muy estrecha con generalmente, menos del 5% de las partículas por debajo de 10 μm , muestran buenas propiedades de flujo, y son adecuados para uso en mezclas con uno o más composiciones farmacéuticas de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales. Para fines de la inhalación, las partículas acarreadoras que tienen un tamaño medio de partícula en el rango de 10 a 250 μm suelen ser seleccionados, incluyendo las que tienen entre 30, 50, 70, 100, 130, 160, 190 y 220 μm . El tamaño medio de partícula seleccionado dentro de este rango depende de muchos factores, por ejemplo, tipo de sustancia portadora, el grado de fluidez del polvo, el tipo de inhalador y la facilidad de de-agregación durante la inhalación del medicamento resultante. Respiros de calidad comercial están disponibles como excipientes especialmente para ser utilizado en formulaciones que contienen uno o más composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo grado SV003. Composiciones farmacéutica uniformes y homogéneas de una formulación de la invención en polvo con un tamaño medio de partícula de alrededor de 10 μm también puede proporcionar buenas propiedades de flujo cuando, las partículas se han modificado para tener una superficie muy lisa, mejorando así las propiedades de flujo de la formulación

[0123] Un límite práctico bajo para la dosis volumétrica formada por la formulación en polvo inhalable está en un rango de 0.5 a 1 mg. Dosis más pequeñas pueden ser difíciles de producir y mantener a una baja desviación estándar entre una dosis en el

orden del 10%. Por lo general, sin embargo, la masa de las dosis se encuentra en el rango de 1 a 10 mg.

[0124] Los excipientes adecuados para su inclusión en las formulaciones de polvo incluyen, pero no se limitan a, monosacaridos, disacaridos, polilactidas, oligo-y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales o mezclas de estos grupos, por ejemplo, glucosa, arabinosa, lactosa, lactosa monohidratada, lactosa anhidra (es decir, sin presencia de agua cristalina en molécula de lactosa), sacarosa, maltosa, dextrano, sorbitol, manitol, xilitol de sodio, cloruro y carbonato de calcio.

[0125] Los excipientes para su uso con las composiciones farmacéuticas de la invención, generalmente son seleccionados de entre los excipientes que tienen buenas cualidades de humedad en el sentido de que la sustancia no causará perjuicio a la dosis de agente activo de partículas finas (FPD) para la vida útil del producto, independientemente de los cambios normales en las condiciones ambientales durante el almacenamiento. Los excipientes secos adecuados son bien conocidos en el estado de la técnica y se incluyen en las descripciones. Por ejemplo, la lactosa puede ser seleccionado como excipiente seco, o se puede usar la lactosa monohidratada en una formulación de un producto farmacéutico de la composición de la invención (y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos aquí). Lactosa tiene la característica inherente de tener una baja y constante isoterma de absorción de agua, los excipientes que tienen un similar o menor isoterma de absorción también se pueden utilizar.

[0126] Como se discutió en todas las partes del documento, y en un aspecto adicional de la presente invención, una o más composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser mezcladas o formuladas con uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos en el polvo seco u otras formulaciones inhalables. La presente invención también abarca el uso de una o más composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo, en el que un combinación de una o más composiciones farmacéuticas de la invención con uno o más agentes, como los aquí descritos, constituye una formulación de dosis medidas que se producen entonces, llenando y sellando en seco, utilizando contenedores de sello de alta barrera para la inserción en un DPI que será administrado de acuerdo con un régimen de administración especial o cuando sea necesario por el usuario.

[0127] Un recipiente seco, sellado, de alta barrera se puede cargar con un polvo de una composición farmacéutica de la invención en forma de ampollas y puede

comprender una cama de dosis fija o una cavidad formada en papel de aluminio o una cavidad moldeada en un material de polímero, con un papel de cierre de alta barrera contra la penetración de la humedad, por ejemplo, de aluminio o una combinación de aluminio y polímeros. El envase de alta barrera sellado y seco, puede formar parte de un dispositivo inhalador o puede formar parte de dispositivo aparte destinado a la inserción en un dispositivo de inhalación para la administración de la dosis predeterminada.

[0128] La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas inhalables en aerosol que comprenden (o que consiste esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, estabilizantes o excipientes, donde la composición farmacéutica de la invención esta en forma de solución. Tales composiciones farmacéuticas inhalables en aerosol, cuando se utilizan con un dispositivo adecuado proporcionan un fino rocío de los componentes (incluidos los componentes activos y no activos) que tienen tamaño de partícula aproximado de 1 μm a las 5 μm . Estas composiciones farmacéuticas inhalable en aerosol de la presente invención se pueden formular para la administración pulmonar, utilizando, por ejemplo, un dispositivo adecuado o un inhalador. La cantidad adecuada de una composición farmacéutica de la invención en tal composición farmacéutica inhalable es de aproximadamente 0.1% a alrededor del 10% en peso y la cantidad de sucralosa en aerosol inhalable en dichas composiciones farmacéuticas es alrededor de 0.05% a 0.15% en peso, aunque otros cantidades adecuadas por un experto en la materia.

Métodos de uso

[0129] En modalidades adicionales de la invención, la invención proporciona métodos de tratamiento de mamíferos afectados por ciertas enfermedades, sobre todo con enfermedades cardiovasculares y otros trastornos relacionados descritos en el presente documento y que será familiar a los técnicos con experiencia normal, con las composiciones de la presente invención. En las modalidades relacionadas, la invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares mediante la administración a dicho mamífero composición que comprende enalapril, simvastatina, y un agente antiagregante plaquetario como el ácido acetilsalicílico, y opcionalmente que comprende además uno o más

componentes adicionales útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular y / o los síntomas asociados a los mismos.

[0130] En las modalidades relacionadas, la invención proporciona métodos para reducir o prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular a una etapa más avanzada de un paciente, dicho método consiste en administrar a un paciente con enfermedad cardiovascular, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de las composiciones de la presente invención. Ciertos métodos de la invención comprenden la administración al paciente una o más composiciones de la invención que se describen en este documento, y uno o más agentes activos adicionales.

[0131] De acuerdo con ciertos métodos de la invención, una o más composiciones de la presente invención se administran a un paciente, como por ejemplo un paciente que sufre tiene predisposición a las enfermedades cardiovasculares, a través de cualquier modalidad de administración adecuada, como se describe en este documento.

[0132] En particular, en dichos métodos, las composiciones se administran a los mamíferos a través de la administración oral. Los métodos de administración oral se puede lograr a través de una forma líquida o sólida, y en particular en forma sólida como en forma de tableta o cápsula, utilizando enfoques y mecanismos descritos en el presente y otros que se familiar a los entrenados en la técnica.

[0133] Las dosis adecuadas (por ejemplo, cantidades, volúmenes, etc) de las composiciones de la invención serán evidentes a partir de la descripción del presente documento, incluyendo los siguientes ejemplos. Así, en una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo las causas subyacentes, pero no limitado a la hipercolesterolemia y la hipertensión, en un mamífero. Ejemplos de composiciones farmacéuticas para su uso en los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden uno o más agentes para reducir el colesterol, uno o más inhibidores de la enzima convertidora inhibidores, y uno o más agentes antiagregantes plaquetarios. En ciertas modalidades, los métodos de la invención, consisten de la composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende la simvastatina enalapril, y al menos uno antiagregante plaquetario como el ácido acetilsalicílico. Las cantidades adecuadas de cada ingrediente activo presente en las

composiciones que se utilizan ventajosamente en este aspecto de la invención serán evidentes a partir de la descripción del presente documento, y de los ejemplos en este documento.

[0134] En dichos métodos en particular, las composiciones de la invención se administran al paciente en una dosis única que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno o más agentes para reducir el colesterol, uno o más inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, y uno o más agentes antiagregantes plaquetarios, y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos adicionales. Composiciones adecuadas para su uso en tales ejemplos de los métodos de la invención, incluyen los compuestos descritos en este documento que comprende enalapril, simvastatina y ácido acetilsalicílico, cada uno en una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, cantidad para tratamiento de ECV y cantidad para prevención de ECV).

[0135] En tales métodos en particular, las composiciones de la invención se administran al paciente en una sola forma de dosis diaria una vez al día. En alternativos métodos, las composiciones se administran al paciente dos o más (es decir, dos, tres, cuatro o más) veces por día, o según sea necesario de acuerdo con el régimen particular de tratamiento diseñado por el médico del paciente.

[0136] La cantidad de las composiciones de la invención administrados cada vez durante todo el período de tratamiento puede ser la misma o, alternativamente, la cantidad administrada cada momento durante el período de tratamiento puede variar (por ejemplo, la cantidad administrada en un momento dado puede ser más o menos de la cantidad administrada anteriormente). Por ejemplo, las dosis administradas durante la terapia de mantenimiento pueden ser menores que las administrados en la fase aguda del tratamiento. Programas apropiados de dosificación dependiendo de las circunstancias específicas serán evidentes para las personas con conocimientos comunes en el arte relacionado.

[0137] Será evidente para un experto en las artes relacionadas que otras modificaciones adecuadas y las adaptaciones a los métodos además de las aplicaciones que se describen en este documento son evidentes y se pueden hacer sin apartarse del ámbito de aplicación de la invención o realización de la misma. Habiendo descrito la presente invención en detalle, la misma será más claramente entendido por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen a continuación a efectos de ilustración y no pretende que sean limitativos de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulación de una tableta que comprende Simvastatina, Enalapril, y ácido acetilsalicílico.

[0138] Un comprimido de 20 mg de simvastatina, 75 mg de ácido acetilsalicílico, y 10 mg de enalapril se preparó como sigue (Tabla 1).

Tabla 1. ejemplo de formulación de una que comprende simvastatina, enalapril, y ácido acetilsalicílico.

<i>Ingrediente Activo</i>	<i>Rango de cantidad por tableta (mg)</i>	<i>Ejemplo de formulación , mg por tableta</i>
Simvastatina	5 – 140	20
Enalapril	1 – 80	10
Acido acetilsalicílico	20 – 500	75
Excipientes		mg por tableta
Celulosa microcristalina		100.5
Almidón de maíz		73.0
Ácido esteárico		3.0
Dioxido de silicio		3.0
Talco		3.0
Eudragit E 12.5		48.0
Eudracolor yellow		60.0
alcohol isopropílico		46.4

métodos

proceso de mezclado

[0139] La simvastatina se hizo pasar por un tamiz de malla 30 y se recolectó en un recipiente limpio de polietileno. La simvastatina fue entonces mezclada con una cantidad equivalente de celulosa microcristalina. Esta premezcla fue etiquetada como premezcla 1.

[0140] El enalapril se hizo pasar por un tamiz de malla 40 y se recolecto en un recipiente limpio de polietileno. EL enalapril se mezcló entonces con una cantidad equivalente de celulosa microcristalina. Esta premezcla fue etiquetada como premezcla 2.

[0141] El ácido acetilsalicílico se pasó a través de una malla de 30. Este fue etiquetado como premezcla 3. Se combinaron La Premezcla 1, la premezcla 2 y la premezcla 3. com Se añadió almidón a continuación y la mezcla se mezcló durante catorce minutos.

tableteado

[0142] El ácido esteárico, el dióxido de silicio y talco se hicieron pasar a través de una malla No 40 de un tamiz de acero inoxidable. El N ° 40 se correlaciona con la malla de tamiz estándar de EE.UU. Especificación ASTM E-11 y tiene un diámetro estándar de los poros de 425 µm. esta mezcla se mezcló durante cinco minutos con la mezcla de la simvastatina, el ácido acetilsalicílico y enalapril preparada previamente en el proceso de mezclado.

[0143] Después de la mezcla, el polvo resultante se comprime para formar un núcleo comprimidos en una prensa rotatoria.

recubrimiento

[0144] Los comprimidos fueron recubiertos con el Eudragit u otro material soluble en alcohol. El Eudragit se disolvió por primera vez en alcohol isopropílico. La solución de Eudragit fue entonces pulverizada sobre el núcleo del comprimido con una paila con las siguientes condiciones. La salida de aire estaba a temperatura de aproximadamente 35 ° C a 40 ° C. La presión atomización fue de alrededor de 20 psi a 30 psi. La velocidad de pulverización fue de aproximadamente 10 15 ml / min a 15 mL / min.

Ejemplo 2: Evaluación de la simvastatina, enalapril, y ácido acetilsalicílico en el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia.

Diseño del estudio

[0145] Esta fue un estudio de 8 semanas de duración, aleatorio, doble ciego, con control activo en grupos paralelos. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes del inicio de la estudio.

[0146] Los pacientes, el personal investigador, las personas que realizan la evaluación, y los analistas de los datos siguieron sin conocer la identidad del tratamiento desde el momento de la asignación al azar hasta que el bloqueo de base de datos. Los tratamientos eran idénticos en los envases, etiquetado, esquema de administración y la apariencia. Los tratamientos se administraron a los pacientes a través de una sola pastilla.

Los pacientes

[0147] 20 pacientes hipercolesterolémicos, con edad ≥ 45 años, se compararon en este estudio. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos, cada grupo constó de cinco pacientes.

Procedimiento del Estudio

[0148] Grupo I fue tratado con una dosis única diaria de simvastatina sola (20 mg). Grupo II fue tratado con una dosis única diaria de simvastatina (20 mg) y ácido acetil salicílico (75 mg). Grupo III fue tratado con una dosis única diaria de simvastatina (20 mg) y enalapril (10 mg). Grupo IV fue tratado con una dosis única diaria de simvastatina (20 mg), ácido acetilsalicílico (75 mg) y enalapril (10 mg). Todos los pacientes fueron tratados durante ocho semanas.

Las evaluaciones de eficacia

[0149] El principal objetivo del estudio era demostrar la eficacia y la superioridad potencial de un tratamiento con simvastatina que comprende, ácido acetilsalicílico, y enalapril en comparación con otros tratamientos conformado por simvastatina sola, la simvastatina y el ácido acetilsalicílico, o la simvastatina y enalapril en el tratamiento de los pacientes que sufren de hipercolesterolemia. La variable primaria de eficacia fue el cambio con respecto al nivel basal en los marcadores vasculares de LDL-colesterol (LDL-C), proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), presión arterial sistólica (PAS) y el óxido nítrico (NO).

RESULTADOS

[0150] Este estudio pretendió evaluar la eficacia de la administración de una composición de simvastatina, ácido acetilsalicílico, y enalapril en forma oral en el tratamiento de hipercolesterolemia. Un total de 20 pacientes hipercolesterolémicos fueron tratados y evaluados en el estudio durante un período de ocho semanas. Los resultados de estos tratamientos se muestran en la Tabla 2. No hubo diferencias en los parámetros lipídicos (LDL) entre los los grupos de tratamiento. Los resultados mostrados indican que la administración de

una composición contiene simvastatina, el ácido acetilsalicílico y enalapril impactó positivamente los marcadores vasculares, como la Proteína C Reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), la presión arterial sistólica (PAS) y la concentración de óxido nítrico (NO), en el grupo de tratamiento en comparación con otros grupos. La administración de una composición que comprende una combinación de simvastatina, el ácido acetilsalicílico, y enalapril se asoció con una reducción sinérgica superior de la PCR (81% de reducción), IL-6 (62% de reducción), concentración óxido nítrico y la presión sanguínea (de 142 mmHg a 131 mmHg) en comparación con cualquiera de los agentes de forma individual. Por lo tanto, la terapia combinada de simvastatina, enalapril y ácido acetilsalicílico tiene un efecto sinérgico y benéfico en sujetos con hipercolesterolemia. Así, un tratamiento que comprende la simvastatina, ácido acetilsalicílico y enalapril fue más eficaz que otros tratamientos en este estudio.

[0151] Este estudio demostró que un tratamiento que comprende la simvastatina, ácido acetilsalicílico y enalapril es atractivo para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia

Tabla 2. Efecto Vascular de los tratamientos evaluados

Variables	Simvastatina sola			Simvastatina- enalapril			Simvastatina- ácido acetilsalicílico			Simvastatin- ácido acetilsalicílico- enalapril		
	Basal	Final	%Δ	Basal	Final	%Δ	Basal	Final	%Δ	Basal	Final	%Δ
LDL-C (mg/dL)	159	99	-38	164	94	-42	155	99	-36	154	95	-38
CRP (mg/mL)	1.7	1.4	-18	2.2	1.2	-45	1.8	1.2	-33	2.1	0.39	-81
Óxido Nítrico (μmol/L)	87	79	-9	92	78	-15	91	81	-11	95	74	-22
IL-6 (pg/mL)	4.6	2.8	-39	4.6	2.3	-50	4.7	2.4	-49	4.5	1.7	-62
SBP (mmHg)	142	141	-0.8	138	132	-5	140	139	-0.8	142	131	-8

LDL-C: LDL-Cholesterol; CRP: Proteína C Reactiva, IL-6: Interleucina 6; SBP: Presión sistólica

Habiendo descrito completamente la presente invención en detalle por medio de ilustración y de ejemplo para mayor claridad de entendimiento, será obvio para un experto en la materia que la misma se puede realizar mediante la modificación o

cambio de la invención dentro de un rango amplio y equivalente de las condiciones, las formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la invención o realizaciones específicas, y que tales modificaciones o cambios están comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.[0153] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en estas especificaciones son indicativos del nivel de habilidad de los expertos en la materia a la que este invención se refiere, y se incorporan aquí como referencia a la misma, así cada aplicación individual publicación, patente o la aplicación de la patente fue específica e individualmente indicada para ser incorporada por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad cardiovasculares en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de por lo menos un agente reductor del colesterol, por lo menos un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y al menos un agente antiagregante plaquetario.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicha las enfermedades cardiovasculares es la hipercolesterolemia o la hipertensión.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el agente reductor de colesterol es simvastatina.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición comprende desde aproximadamente 5 mg a 140 mg de simvastatina.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición comprende desde aproximadamente 20 mg a 80 mg de simvastatina.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la composición comprende aproximadamente 20 mg de simvastatina.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es el enalapril.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende desde aproximadamente 1 mg a 80 mg de enalapril.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende desde aproximadamente 10 mg a 60 mg de enalapril.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde dicho antiagregante plaquetarios es el ácido acetilsalicílico.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 20 mg a 500 mg de ácido acetilsalicílico.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 35 mg a 350 mg de ácido acetilsalicílico.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, caracterizada porque la composición comprende alrededor de 35 mg a 100 mg de ácido acetilsalicílico.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, caracterizada porque la composición comprende aproximadamente 75 mg de ácido acetilsalicílico.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende simvastatina, enalapril y un antiagregante plaquetario.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en donde la composición comprende de 1 mg a 80 mg de enalapril, y de 5 mg a 140 mg de simvastatina.
18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, caracterizada porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, caracterizada porque la composición comprende aproximadamente 20 mg de simvastatina.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril, y de aproximadamente 20 mg a 80 mg de simvastatina.
23. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril, y aproximadamente 20 mg de simvastatina.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende simvastatina, enalapril y ácido acetilsalicílico.
25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde la composición comprende de 1 mg a 80 mg de enalapril, de aproximadamente 5 mg a 140 mg de simvastatina, y de aproximadamente 20 mg a 500 mg de ácido acetilsalicílico.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril.
27. La composición farmacéutica según la reivindicación 25, donde dicha composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina.
29. La composición farmacéutica según la reivindicación 25, donde dicha composición comprende aproximadamente 20 mg de simvastatina.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 35 mg a 350 mg de ácido acetilsalicílico.
31. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde la composición comprende de aproximadamente 35 mg a 100 mg de ácido acetilsalicílico.
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde dicho ácido acetilsalicílico está presente en una concentración de 75 mg.
33. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril, de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina, y de aproximadamente 35 mg a 350 mg de ácido acetilsalicílico.
34. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril, de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina, y de aproximadamente 35 mg a 100 mg de ácido acetilsalicílico.
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril, 20 mg de simvastatina, y alrededor de 75 mg de ácido acetilsalicílico.
36. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición se formula para la administración oral, parenteral o tópica.
37. La composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde la composición se formula para administración oral.

38. La composición farmacéutica según la reivindicación 37, donde dicha formulación para la administración oral es en la forma de una tableta.
39. La composición farmacéutica según la reivindicación 37, donde dicha formulación para la administración oral es en la forma de una cápsula.
40. La composición farmacéutica según la reivindicación 37, donde dicha formulación para la administración oral es en la forma de un polvo dispersable en agua o una bebida.
41. La composición farmacéutica según la reivindicación 36, en donde la composición se administra en una sola dosis, una vez al día.
42. Un método para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, donde dicha composición comprende un agente reductor del colesterol, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y un antiagregante plaquetario.
43. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la enfermedad cardiovascular es la hipercolesterolemia o la hipertensión.
44. El método de la reivindicación 42, en el que dicho agente reductor del colesterol es simvastatina.
45. El método de la reivindicación 44, en el que la simvastatina está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a 140 mg de simvastatina.
46. El método de la reivindicación 44, en el que la simvastatina está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg a 80 mg de simvastatina.
47. El método de la reivindicación 44, en el que la simvastatina está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg de simvastatina.
48. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es enalapril.
49. El método de la reivindicación 48, en el que el enalapril está presente en cantidad de aproximadamente 1 mg a 80 mg de enalapril.

50. El método de la reivindicación 48, en el que el enalapril está presente en cantidad de aproximadamente 10 mg a 60 mg de enalapril.
51. La composición farmacéutica según la reivindicación 48, en la que el enalapril está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg de enalapril.
52. El método de la reivindicación 42, en el que dicho agente antiagregante plaquetario es el ácido acetilsalicílico.
53. El método de la reivindicación 52, en el que el ácido acetilsalicílico está presente en una cantidad de alrededor de 20 mg a 500 mg de ácido acetilsalicílico.
54. El método de la reivindicación 52, en el que el ácido acetilsalicílico está presente en una cantidad de alrededor de 35 mg a 350 mg de ácido acetilsalicílico.
55. El método de la reivindicación 52, en el que el ácido acetilsalicílico está presente en cantidad de 35 mg a 100 mg de ácido acetilsalicílico.
56. La composición farmacéutica según la reivindicación 52, en la que el ácido acetilsalicílico está presente en una cantidad de aproximadamente 75 mg de ácido acetilsalicílico.
57. El método de la reivindicación 42, que comprende administrar a dicho mamífero, dicha composición farmacéutica que comprende simvastatina, enalapril, y un agente antiagregante plaquetario.
58. El método de la reivindicación 57, donde dicha composición farmacéutica comprende de 1 mg a 80 mg de enalapril, y de 5 mg a 140 mg de simvastatina.
59. El método de la reivindicación 58, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril.
60. El método de la reivindicación 58, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril.
61. El método de la reivindicación 58, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina.
62. El método de la reivindicación 58, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 20 mg de simvastatina.

63. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril, y de aproximadamente 20 mg a 80 mg de simvastatina.
64. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril, y aproximadamente 20 mg de simvastatina.
65. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la composición comprende simvastatina, enalapril y ácido acetilsalicílico.
66. El método de la reivindicación 65, en donde la composición comprende de 1 mg a 80 mg de enalapril, de aproximadamente 5 mg a 140 mg de simvastatina, y de aproximadamente 20 mg a 500 mg de ácido acetilsalicílico.
67. El método de la reivindicación 66, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril.
68. El método de la reivindicación 66, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril.
69. El método de la reivindicación 66, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina.
70. El método de la reivindicación 66, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 20 mg de simvastatina.
71. El método de la reivindicación 6, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 35 mg a 350 mg de ácido acetilsalicílico.
72. El método de la reivindicación 66, en donde la composición comprende de aproximadamente 35 mg a 100 mg de ácido acetilsalicílico.
73. El método de la reivindicación 66, en el que dicho ácido acetilsalicílico está presente en una concentración de 75 mg.
74. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril, de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina, y de aproximadamente 35 mg a 350 mg de ácido acetilsalicílico.

75. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la composición comprende de alrededor de 10 mg a 60 mg de enalapril, de alrededor de 20 mg a 80 mg de simvastatina, y de aproximadamente 35 mg a 100 mg de ácido acetilsalicílico.
76. El método de la reivindicación 42, caracterizado porque la composición comprende aproximadamente 10 mg de enalapril, 20 mg de simvastatina, y alrededor de 75 mg de ácido acetilsalicílico.
77. El método de la reivindicación 42, en donde la composición es una solución acuosa.
78. El método de la reivindicación 42, en donde la composición está en una forma farmacéutica sólida.
79. El método de la reivindicación 42, en donde la composición se administra a dicho mamífero vía oral, parenteral o tópica.
80. El método de la reivindicación 42, en donde la composición se administra por vía oral.
81. El método de la reivindicación 42, en donde la composición se administra por vía oral a dicho mamífero en la forma de una tableta.
82. El método de la reivindicación 42, en donde la composición se administra por vía oral a dicho mamífero en la forma de una cápsula.
83. El método de la reivindicación 42, en donde la composición es en forma de un polvo que se dispersa en agua o una bebida, y en la que dicha agua o la bebida que comprende dicha composición se administra por vía oral a dicho mamíferos.
84. El método de la reivindicación 42, en donde la composición se administra en una sola dosis, una vez al día
85. El método de la reivindicación 42, en donde dicho mamífero es un ser humano.

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa

Incompleta

PATENTE DE INVENCION PCT

MODELO DE UTILIDAD PCT

Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

1

☒

Indicación que se solicita una PCT

20

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes.

2

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

DISEÑO INDUSTRIAL

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

Incompleta

ESQUEMA TRAZADO

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

Incompleta