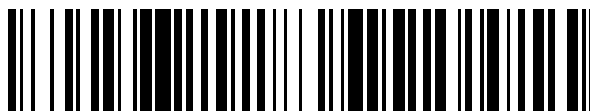


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 730**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2005** **E 05849696 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 1827384**

54 Título: **Comprimidos de indapamida prensados directamente con liberación retardada de principio activo**

30 Prioridad:

23.12.2004 DE 102004062257

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

27.06.2013

73 Titular/es:

**MERCKLE GMBH (100.0%)
GRAF-ARCO-STRASSE 3
89079 ULM, DE**

72 Inventor/es:

**SWATSCHEK, DIETER;
SIEVERT, FRANK y
STREIL, FRANK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 409 730 T3

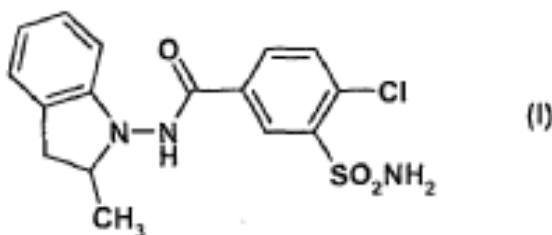
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Comprimidos de indapamida prensados directamente con liberación retardada de principio activo

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que contienen el principio activo indapamida y que son adecuados para la preparación de comprimidos con liberación retardada de principio activo mediante prensado directo, de modo que se pueda evitar una granulación previa. Además la invención se refiere a comprimidos con liberación retardada de principio activo que se pueden obtener mediante prensado directo de estas composiciones farmacéuticas.

La indapamida, 4-cloro-N-(2-metilindolin-1-il)-3-sulfamoi-benzamida, presenta la fórmula de estructura química (I)



y es un derivado de sulfamida con efecto antihipertensivo. Se usa de forma particular para el tratamiento de hipertensión esencial.

En el estado de la técnica se conocen formas de administración de indapamida, que liberan el principio activo esencialmente sin retardo temporal. El documento EP-A 1 057 479 da a conocer formulaciones de productos farmacéuticos que deben ser adecuadas para la preparación de comprimidos prensados directamente con liberación rápida de principio activo. Adicionalmente además de otros muchos principios activos se usa también en un ejemplo indapamida hemihidratada como principio activo. Según el documento EP-A 1 057 479 debe estar presente en tales formulaciones un inhibidor que impida un metabolismo entre la sustancia farmacéutica contenida y los coadyuvantes para el prensado directo. No se dan a conocer formulaciones que sean adecuadas para la preparación de comprimidos con liberación de principio activo retardada en el documento EP-A 1 057 479. Una administración de indapamida con liberación inmediata presenta no obstante desventajas ya que puede conducir en determinados pacientes a corto plazo a altas concentraciones en plasma.

Por lo general las formas de administración por vía oral o parenteral no retardadas provocan tras administración única la formación rápida de niveles en plasma. Tras finalizar la resorción se llega sin embargo según el tamaño de la constante de eliminación a una caída más o menos rápida de la concentración en plasma del principio activo. Esto conduce en sustancias con constante de eliminación más rápida con administración múltiple a desviaciones considerables del nivel en plasma y puede provocar una relajación eventual temporal del efecto y con dosificación considerablemente mayor también a la aparición eventual de efectos secundarios.

Una forma de administración con liberación retardada puede impedir estos valores punta de la concentración en plasma y asegurar una concentración homogénea del principio activo en la sangre. Esto hace posible la reducción de efectos no deseados, como, por ejemplo, alteraciones de tipo hidroelectrónico y metabólico, que pueden provocarse con cambios del nivel en plasma del principio activo. Las formas de administración retardadas tienen la ventaja de que evitan concentraciones en plasma o tejidos subterapéuticas y tóxicas y en lugar de estas se mantienen concentraciones en plasma o tejidos mejoradas durante un periodo de tiempo prolongado. De este modo se puede reducir la dosis total consiguiendo un efecto comparable. Además se mejora en la mayor parte de los casos la complacencia de los pacientes y se puede reducir la frecuencia de toma.

La liberación retardada de indapamida posibilita por tanto un mejor índice terapéutico. Para ello se requiere asegurar una liberación retardada en el tiempo del principio activo de forma controlada. La velocidad de liberación del principio activo de la forma de administración farmacéutica debería a este respecto ser reproducible y correlacionarse con la concentración en plasma. Se prefiere especialmente una liberación de orden cero, es decir, un transcurso lo más lineal posible del perfil de liberación (liberación completa frente al tiempo).

Una posibilidad para conseguir la liberación controlada temporalmente retardada del principio activo se basa en la incorporación del principio activo en una matriz, que se forma a partir de un polímero. Se ha descrito una pluralidad de polímeros que se pueden usar para la formación de una matriz de este tipo como, por ejemplo, derivados de celulosa, de forma particular éteres de celulosa como hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Se conocen en el estado de la técnica comprimidos que liberan de forma retardada indapamida. Se comercializan comprimidos retardados, por ejemplo, en la República Federal de Alemania, con la designación "NatriliX® SR 1 ,5 mg".

- 5 La preparación de comprimidos se realiza por lo general bien mediante prensado de sustancias granuladas tratadas previamente o mediante prensado directo (formación de comprimidos directamente) de las sustancias de partida.

10 Son requisito para una formación de comprimidos directa, que se realice sin granulación precedente, una conformabilidad plástica suficiente de la mezcla de comprimido, buenas propiedades de fluencia y ninguna tendencia a segregarse la mezcla. Estos tres requisitos puede ser extraordinariamente difícil que se den según el principio activo y dosis. Así sustancias cristalinas pueden presentar en función de su estructura cristalina una gran zona de elasticidad, que supera ya con grandes tensiones del material una deformación irreversible, fluencia plástica o rotura. Además la anisotropía de los cristales se puede transferir a todo el prensado. Ya pequeñas desviaciones en los componentes de la mezcla en tamaño de partícula o forma de la partícula pueden conducir a comprimidos que sean mecánicamente no suficientemente sólidos.

15 La mayor dificultad para el prensado directo lo representan por lo general los principios activos. La mayor parte de los productos farmacéuticos no se pueden conformar en comprimidos directamente. Estos se deben mezclar bien con coadyuvantes directamente comprimibles y se deben diluir de este modo o bien ser transferidos a formas especiales directamente prensables. Un buen resumen de los problemas en la formación directa de comprimidos se puede obtener del documento Pharma International, 1982, 151-153. El documento aclara que particularmente en la preparación de comprimidos con productos farmacéuticos de baja dosificación (es decir, a concentraciones de principio activo de menos de 5% en peso referido al peso total de los comprimidos) pueden aparecer problemas en el prensado directo como, por ejemplo, adsorción irreversible en sustancias vehículo directamente prensables y como consecuencia de esto una biodisponibilidad peor y sobrecostos para una micronización dado el caso requerida de los principios activos. Una problemática adicional consiste particularmente en alcanzar una distribución de equilibrio del principio activo (Content Uniformity) de los principios activos de baja dosificación. En este caso aparecen frecuentemente fenómenos de segregación desventajosos. Estos conducen, entre otros, a que el principio activo dentro del comprimido ya no se distribuya uniformemente, lo que en sistemas de matriz es especialmente desventajoso en lo referente a la liberación temporalmente retardada. Además los fenómenos de segregación pueden conducir a que los comprimidos individuales dentro de una carga presenten contenidos de principio activos variables. En principios activos de baja dosificación no se lleva a cabo por lo general formación de comprimidos directa, sino que se retorna al procedimiento de granulación, en el que también se distribuyen uniformemente principios activos de baja dosificación.

35 En correspondencia el documento EP-A 519 820 da a conocer un procedimiento de granulación para la preparación de comprimidos, que contiene aproximadamente 1% de indapamida. El principio activo se libera de los comprimidos de forma retardada. El procedimiento de preparación descrito se basa en una granulación por vía húmeda. En primer lugar se prepara una mezcla de indapamida, polividona y lactosa, se humecta con una solución acuosa-alcohólica y se granula a continuación la masa húmeda así obtenida. Después del secado y calibración se realiza la mezcla del granulado con metilhidroxipropilcelulosa, tratamiento con agente de deslizamiento con dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio y prensado de la mezcla en un dispositivo de prensado rotativo. El documento EP-A 519 820 da a conocer que en este procedimiento simultáneamente se usa una técnica de granulación por vía húmeda y el prensado directo, pero el significado del término "prensado directo" en este sentido no corresponde al significado generalmente aceptado de este término técnico. A saber, según el documento EP-A 519 820 el comprimido no se prepara en una única etapa de compresión directamente a partir de una mezcla en forma de polvo (que fluye libremente) de todas las sustancias de partida, sino que se obtienen en primer lugar los intermedios de granulación, sin que se trate el procedimiento de ningún prensado directo. En el procedimiento de formación de comprimidos del documento EP-A 519820 no se usa la indapamida en forma que fluya libremente sino como granulado.

50 El proceso de múltiples etapas de la granulación por vía húmeda, secado y a continuación prensado dando comprimidos, que se habilita también con el documento EP-A 519 820, es en el caso general en lo que se refiere a su realización relativamente no problemático. De este modo se pueden formar comprimidos en gránulos húmedos generales de la forma más segura y sin complicaciones, de forma particular también en formas de administración de baja dosificación. Por tanto la granulación por vía húmeda es normalmente el medio de elección y los gránulos húmedos son el producto intermedio habitual en la preparación de comprimidos con bajo contenido en principio activo, inferior a 5%.

55 También G. Damien y col. (Clin. Pharmacokinet. 1999, vol. 37, supl. 1, páginas 13-19) dan a conocer preparados de retardo con indapamida. En consonancia con el conocimiento técnico general este documento da a conocer que es difícil con el prensado directo obtener una buena homogeneidad de la composición farmacéutica si se debe usar un contenido bajo en principio activo como con indapamida. Por tanto de este documento no se desprenden las formulaciones de retardo de indapamida que se describen en este documento, preparadas no mediante prensado

directo sino mediante un procedimiento de granulación habitual, ni formulaciones que sean adecuadas para el prensado directo.

El documento GB-A 2 173 399 da a conocer productos farmacéuticos con una combinación de dos principios activos con distintos perfiles de efecto temporal. Mediante una elección adecuada de las relaciones de principio activo se puede generar una composición farmacéutica que hace posible una concentración en plasma deseada durante un periodo de tiempo prolongado. Las formulaciones del documento GB-A 2 173 399 no se tratan expresamente de formulaciones de retardo. La duración del efecto prolongada no es provocada por una liberación del principio activo retardada, sino por la combinación de dos principios activos con distintos perfiles temporales de efecto en un comprimido de liberación rápida. Las formulaciones de producto farmacéutico para el prensado directo no se dan a conocer en el documento GB-A 2 173 399.

Es desventajoso en la granulación por vía húmeda que se deban usar equipos especiales para la granulación, se requieran disolventes para la preparación de la masa húmeda y que requieran en la etapa de secado subsiguiente a la granulación energía adicional, con lo que también se expone el principio activo a influencias térmicas. En total el procedimiento de granulación por vía húmeda es comparativamente costoso e intensivo en costes. Se corre también el riesgo de impurificación del comprimido con el disolvente.

Persiste por tanto una necesidad de formas de administración farmacéuticas que liberen de forma retardada el principio activo indapamida y presenten ventajas frente a las formas de administración del estado de la técnica. Las formas de administración farmacéuticas deberían prepararse de forma especialmente sencilla y económica y en consecuencia presentar buenas propiedades en la administración. Para ello se debería distribuir de la forma más uniforme posible dentro de la forma de administración farmacéutica, aunque el contenido en principio activo sea comparativamente bajo, por ejemplo, de 5,0% en peso o inferior referido al peso total de la forma de administración. Sobre todo el principio activo debe distribuirse uniformemente en mayores cargas en los comprimidos, es decir, el contenido en principio activo debe ser lo más uniforme posible en todos los comprimidos, no pudiendo evitarse pequeñas oscilaciones entre los comprimidos individuales. Estas oscilaciones deben ser lo más bajas posibles y encontrarse en cualquier caso dentro de los valores límite correspondientes predeterminados por la farmacopea (especialmente la farmacopea europea y la estadounidense) para el principio activo, preferiblemente no más de $\pm 10\%$, de forma particular en el intervalo de 95% a 108%, más preferiblemente en el intervalo de 96% a 106%.

Este objetivo se consigue mediante el objeto de las reivindicaciones de patente. La invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica que es adecuada para el prensado directo de comprimidos, que comprende el principio activo indapamida o uno de sus solvatos o una sal del principio activo o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptables en forma que fluya libremente, siendo el contenido del principio activo 5,0% en peso o menos referido al peso total de la composición, y uno o varios formadores de matriz que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y una carga en una cantidad de 45 a 75% en peso, siendo la carga lactosa aglomerada.

La invención se refiere igualmente a los comprimidos que se obtienen a partir de estas composiciones farmacéuticas mediante prensado directo y al procedimiento con el que se prensan las composiciones dando comprimidos.

Se ha encontrado que una composición farmacéutica que contiene el principio activo que fluye libremente indapamida en una cantidad de 5,0% en peso o menos y un formador de matriz, se puede prensar directamente dando comprimidos, sin que se requiera previamente una granulación por vía húmeda o en seco. De forma sorprendente se puede procesar el principio activo indapamida también en las concentraciones muy bajas requeridas de 5% o menos en forma que fluye libremente mediante prensado directo dando comprimidos, que presentan una característica de liberación extraordinaria. De forma sorprendente los problemas descritos en el estado de la técnica de la distribución uniforme de principio activo insuficiente y peor biodisponibilidad no aparecen en el prensado directo de indapamida. Por tanto se puede prescindir del procedimiento costoso de la granulación por vía húmeda, como se conoce por ejemplo en el documento EP-A 519 820, sin que se deban asumir a este respecto desventajas, de forma particular en lo referente a la liberación y distribución de principio activo.

Con prensado directo en el sentido de esta descripción se entiende la compresión de una mezcla que contiene además del principio activo que fluye libremente también otros coadyuvantes como, por ejemplo, cargas, aglutinantes, lubricantes así como dado el caso disgregantes. En caso que se requiera se pueden incorporar también agentes de regulación del flujo, aromas, colorantes, formadores de matriz, etc. Un procedimiento en el que el principio activo que fluye libremente se granula en primer lugar y a continuación se prensa, no es un prensado directo en el sentido de esta descripción, una definición, que también corresponde al uso del término prensado directo o formación de comprimidos directa en la bibliografía especializada pertinente.

La invención se refiere a una composición farmacéutica que es adecuada para el prensado directo de comprimidos. La composición comprende el principio activo indapamida o uno de sus solvatos o sales o el solvato de una sal farmacéuticamente aceptables en forma que fluya libremente y uno o varios formadores de matriz que comprenden

- hidroxipropilcelulosa. El contenido del principio activo que fluye libremente en la composición farmacéutica es de 5,0% en peso o inferior, preferiblemente 4,0% en peso o inferior y de forma particular 3,0% en peso o inferior, referido al peso total de la composición. Si el principio activo no se presenta en forma libre, sino como solvato o sal o solvato de una sal, entonces los datos en porcentaje se refieren al peso de la sustancia activa como tal, pero no al peso del solvato o sal o del solvato de la sal. El contenido en principio activo es preferiblemente de 0,001 a 5,0% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 2,5% en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 1,5% en peso, lo más preferiblemente de 0,5 a 1,0% en peso y de forma particular de 0,65% a 0,85% en peso referido al peso total de la composición farmacéutica.
- De acuerdo con la invención la composición farmacéutica es adecuada para ser prensada en comprimidos partiendo directamente de la forma en polvo del principio activo, es decir, sin que tenga lugar la granulación.
- El principio activo indapamida o uno de sus solvatos o una sal o un solvato de sal farmacéuticamente aceptables se encuentra de acuerdo con la invención en forma que fluya libremente. Esto consiste propiamente en que sales de acuerdo con la invención del principio activo sean sales farmacéuticamente aceptables.
- Como principios activos se prefieren de acuerdo con la invención además de indapamida anhidra sus solvatos farmacéuticamente aceptables, de forma particular hidratos, siendo especialmente preferida la indapamida hemihidratada.
- En una forma de realización el producto farmacéutico de acuerdo con la invención no contiene otro principio activo, además de indapamida, de forma particular no contiene 3-aminopropoxiindol.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención contienen uno o varios formadores de matriz que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa. Los formadores de matriz sirven para liberar el principio activo en ellos contenido de forma temporalmente retardada, de modo que los comprimidos que se pueden preparar a partir de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, aseguren una liberación temporalmente retardada del principio activo.
- Son conocidos por el especialista en la técnica formadores de matriz adecuados. El formador de matriz comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden adquirir hidroxipropilmetilcelulosas adecuadas, por ejemplo, con la denominación "Methocel" de la compañía Colorcon, siendo especialmente ventajosos los productos Methocel K15M, Methocel K4M y Methocel K100LV o sus combinaciones. Se hace referencia adicional a *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, editorial Editio Cantor Aulendorf, 5ª edición 2002. Se prefiere también una metilhidroxipropilcelulosa de alta viscosidad, dado el caso en mezcla con un derivado de celulosa de baja viscosidad como se definió previamente.
- Se puede controlar la velocidad de liberación del principio activo de un comprimido mediante la cantidad y tipo del formador de matriz usado, que se prepara a partir de la composición farmacéutica. Se puede ajustar una velocidad de liberación predeterminada mediante ensayo rutinario simple por parte del especialista en la técnica mediante la elección de un formador de matriz adecuado y variación de la cantidad del formador de matriz. A modo de ejemplo se pueden mezclar hidroxipropilmetilcelulosas de distinta viscosidad, y los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención presentan en una forma de realización preferida al menos dos hidroxipropilmetilcelulosas de distinta viscosidad.
- La composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene uno o varios formadores de matriz. El contenido en formador(es) de matriz es preferiblemente de 5 a 95% en peso, más preferiblemente de 10 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 20 a 55% en peso, lo más preferiblemente de 30 a 45% en peso y de forma particular de 35 a 40% en peso referido al peso total de la composición farmacéutica.
- En una forma de realización preferida de acuerdo con la invención la composición farmacéutica no contiene polivinilpirrolidona, de forma particular nada de polivinilpirrolidona reticulada transversalmente (*Polyvidon*).
- De acuerdo con la invención la composición farmacéutica contiene una carga, siendo la carga lactosa aglomerada. La lactosa aglomerada se puede adquirir comercialmente con la denominación "*Tablettose*". La *Tablettose* se trata concretamente de productos comerciales, pero cuya identidad química es accesible para un especialista en la técnica, y se da a conocer una descripción exacta de estos productos, por ejemplo, en *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, editorial Editio Cantor Aulendorf, 5ª edición 2002, haciéndose referencia de forma expresa a este documento.

El contenido en carga(s) en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferiblemente de 45 a 75% en peso, preferiblemente de 50 a 70% en peso y de forma particular de 55 a 65% en peso referido al peso total de la composición farmacéutica.

5 En una forma de realización preferida de la invención la composición farmacéutica contiene uno o varios agentes de adsorción. Son conocidos por el especialista en la técnica agentes de adsorción adecuados, por ejemplo, dióxido de silicio de alta dispersión, almidón, lactosa, caolín, bolus, bentonita y ácido silícico coloidal. Es especialmente preferido dióxido de silicio y se adquiere comercialmente por ejemplo con la designación Aerosil. Se hace referencia de nuevo a *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, editorial Editio Cantor Aulendorf, 5ª edición 2002.

10 El contenido en agente(s) de adsorción en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferiblemente de 0,001 a 10,0% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 5,0% en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 2,5% en peso, lo más preferiblemente de 0,25 a 1,0% en peso y de forma particular de 0,4 a 0,6% en peso referido al peso total de la composición farmacéutica.

15 La composición de acuerdo con la invención puede contener además otros coadyuvantes habituales en cantidades normales, por ejemplo, disgregantes, humectantes, anti-disgregantes, aceleradores de la resorción, agentes de hidrofilización, colorantes, edulcorantes, aromas, etc. Son conocidos por el especialista en la técnica coadyuvantes adecuados y sus contenidos adecuados. A este respecto se puede hacer referencia, por ejemplo, a *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, editorial Editio Cantor Aulendorf, 5ª edición 2002.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener otros principios activos. En una forma de realización preferida la composición farmacéutica contiene sin embargo como principio activo exclusivamente indapamida o bien uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de una sal.

25 La composición farmacéutica contiene indapamida y/o un solvato de indapamida, de forma particular indapamida hemihidratada como principio activo, hidroxipropilmetilcelulosa como formador de matriz y una carga, siendo la carga lactosa aglomerada (de forma particular *Tablettose*). Lo más preferiblemente la composición farmacéutica contiene adicionalmente un agente de adsorción y/o un agente de deslizamiento, siendo el agente de adsorción preferiblemente dióxido de silicio de alta dispersión y el agente de deslizamiento preferiblemente estearato de magnesio.

30 En una forma de realización preferida la composición farmacéutica contiene indapamida o un solvato de indapamida, de forma particular indapamida hemihidratada, una o varias hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC) distintas, una carga, que se trata de lactosa aglomerada, y de forma opcional dióxido de silicio de alta dispersión y/o estearato de magnesio, resumiéndose en la siguiente tabla las relaciones de cantidades relativas preferidas:

	[% en peso]
Sustancia contenida	Preferiblemente
Indapamida o solvato de indapamida, de forma particular indapamida hemihidratada	de 0,5 a 1,0
HPMC	de 30,0 a 50,0
Carga (lactosa como se definió previamente)	de 50,0 a 70,0
Dióxido de silicio de alta dispersión	de 0,01 a 1,0
Estearato de magnesio	de 0,01 a 1,0

La invención se refiere también a una forma de administración farmacéutica, que se pueden obtener mediante prensado directo de la composición farmacéutica anteriormente descrita. La forma de administración farmacéutica es preferiblemente un comprimido, que asegura una liberación retardada del principio activo indapamida (o bien de uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de una sal de este tipo) contenido en el mismo.

35 La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un comprimido con liberación de principio activo retardada, comprendiendo el procedimiento la etapa de prensado directo de la composición farmacéutica anteriormente descrita.

Los comprimidos prensados directamente se pueden preparar, por ejemplo, tamizando cantidades adecuadas de los distintos componentes, a continuación se mezcla en un mezclador habitual hasta un polvo que fluye libremente homogéneo y luego se prensan mediante un equipo de formación de comprimidos usual.

- 5 Se pueden adquirir en el mercado dispositivos para el prensado directo de composiciones farmacéuticas. Las formas de administración farmacéuticas de acuerdo con la invención en forma de comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante prensado directo de la composición de acuerdo con la invención en una prensa rotativa Fette 1200.

- 10 Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden estar recubiertos con un revestimiento. Son conocidos por el especialista en la técnica formadores de película adecuados. Se hace referencia además a *Fiedler - Lexikon der Hilfsstoffe*, editorial Editio Cantor Aulendorf, 5ª edición 2002. En una forma de realización preferida se recubren los comprimidos de tipo y forma habituales, por ejemplo, con una película que los protege de la humedad y/o debe facilitar la ingesta.

- 15 Preferiblemente el peso total de los comprimidos de acuerdo con la invención llega de 25 a 500 mg, más preferiblemente de 50 a 400 mg, aún más preferiblemente de 100 a 300 mg, lo más preferiblemente de 125 a 275 mg y de forma particular de 150 a 250 mg. Preferiblemente se destinan los comprimidos para la administración una vez al día.

Preferiblemente los comprimidos de acuerdo con la invención contienen indapamida o bien uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables o un solvato de una sal en una cantidad total de 0,1 a 3,0 mg, preferiblemente de 0,5 a 2,5 mg, lo más preferiblemente de 1,0 a 2,0 mg y de forma particular de 1,4 a 1,6 mg.

- 20 De acuerdo con la invención se prefiere la liberación en aproximadamente orden nulo, es decir, hay hasta la liberación completa una dependencia casi lineal entre la liberación porcentual y el tiempo, como se muestra en las figuras 1 y 2. Preferiblemente los comprimidos de acuerdo con la invención presentan una característica de liberación en la que esta discurre de forma lineal durante más de 8 horas. Preferiblemente se libera aproximadamente 50% de la cantidad total de la indapamida entre 5 y 24 horas, aún más preferiblemente entre 5 y 25 18 horas. Preferiblemente la liberación se realiza además de modo que en humanos se llega a niveles en sangre entre 20 y 80 ng/ml como máximo 24 horas después de la administración de los comprimidos. La dosificación unitaria puede variar a este respecto en función de la edad y del peso del paciente y del tipo y la gravedad de la enfermedad. Preferiblemente se extiende entre 1 y 2,5 mg al día. La determinación de la liberación se realiza también como en el documento EP-A 519820, de forma y modo habituales. A modo de ejemplo se describe más 30 detalladamente la determinación de la liberación del principio activo también en los ejemplos siguientes.

- Los comprimidos de acuerdo con la invención presentan preferiblemente una dureza medida mediante destrucción diametral de 40 a 180 N, preferiblemente de 100 a 160 N y de forma particular de 120 a 150 N. La dureza de los comprimidos de acuerdo con la invención se puede medir con procedimientos convencionales. A este respecto se puede hacer referencia, por ejemplo, al *Europäische Arzneibuch*, 4ª edición, Grundwerk 2002, párrafo 2.9.8 35 "*Bruchfestigkeit von Tabletten*". La resistencia a la rotura se determinó en el marco de esta solicitud con un ERWEKA TBH20, en tanto no se indique o se explique de otro modo.

En tanto en el marco de esta descripción no se indique o se explique de otra forma, los datos en porcentaje se refieren siempre al porcentaje en peso sobre la base del peso total de la forma de administración reivindicada.

- 40 La figura 1 muestra la liberación in vitro de distintas composiciones farmacéuticas que contienen como carga Avicel PH102. Para la comparación se representan los datos correspondientes para los preparados Natrilix obtenidos comercialmente.

La figura 2 muestra la liberación in vitro de distintas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que contienen como carga *Tabletose*. A título comparativo se representan los datos correspondientes para preparados Natrilix adquiridos comercialmente.

- 45 La figura 3 muestra la uniformidad del contenido (*Content Uniformity*, CUT) de cargas de acuerdo con la invención, que se investigaron como cargas en contenido creciente.

Los ejemplos siguientes sirven para aclarar de forma más detallada la invención.

Todas las formulaciones siguientes contienen HPMC de la compañía Colorcon (Methocel). A este respecto se combinaron distintas calidades con distintas viscosidades para influir en la liberación. Como cargas se usaron Avicel

PH 102 (celulosa microcristalina) o Tablettose (lactosa aglomerada). Todas las cargas indicadas se prepararon mediante prensado directo:

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención):

Formulaciones con Avicel como carga:

Sustancia	F40503	F04304	F04404	F04504	F04604
Indapamida hemihidratada	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Methocel K15M	77,36	38,68	-	-	-
Methocel K4M	-	38,68	77,36	38,68	-
Methocel K100LV	-	-	-	38,68	77,36
Avicel PH102	119,14	119,14	119,14	119,14	119,14
Aerosil	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masa del comprimido [mg]	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

5 Ejemplo 2:

Formulaciones con Tablettose 80 (α -lactosa monohidratada), aglomerada, para el prensado directo, compañía Meggle, Wasserburg, Alemania) como carga:

Sustancia	F40703 F16904	F03904	F04004	F04104 F08204	F04204 F17004
Indapamida hemihidratada	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Methocel K15M	77,36	38,68	-	-	-
Methocel K4M	-	38,68	77,36	38,68	-
Methocel K100LV	-	-	-	38,68	77,36
Tablettose	119,14	119,14	119,14	119,14	119,14
Aerosil	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Masa del comprimido [mg]	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

Se prepararon las formulaciones indicadas en los ejemplos 1 y 2 según el siguiente procedimiento:

- 10 La cantidad total de la indapamida hemihidratada se mezcla en primer lugar con aproximadamente 4% de la carga (Tablettose o Avicel) en mezclador de bolsa o mezclador de caída libre. A continuación se entremezclan de nuevo aproximadamente 20% de la carga (Tablettose o Avicel) mediante mezcla en mezclador de caída libre durante 10 minutos. Mediante un tamiz de 1,1 mm se tamiza por separado esta mezcla, además de aproximadamente 25% de la carga junto con el Methocel y la porción restante de carga. Los componentes tamizados se mezclaron durante 10 minutos a 80 revoluciones/minuto en un mezclador de circulación forzada (o bien un mezclador de alta velocidad o
- 15 intensivo). A continuación se añade y mezcla Aerosil tamizado (mezclador de caída libre, 10 minutos) y se añade

estearato de magnesio tamizado (mezclador de caída libre, 2 minutos). Se prensa en una prensa rotativa de comprimidos Fette 1200.

Ejemplo 3:

Liberación in vitro de las variantes de carga:

- 5 La liberación del principio activo se determinó en un equipo USP 23 Paddle a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y una velocidad de agitación de 75 revoluciones/min. Como medio de ensayo se usó un tampón de fosfato pH 6,8 según USP, que se preparó mediante solución de 6,8 g de dihidrogenofosfato de potasio y 0,89 g de hidróxido de sodio en 1 l de agua desmineralizada. El valor del pH se ajustó, en caso que se requiriese, con sosa cáustica al 27%, hasta un valor de 6,8. Para la comprobación de la liberación se midió un comprimido en 500 ml de medio de ensayo y se tomaron muestras después de 1, 4, 8, 12, 16 y 24 horas. La valoración se realizó mediante HPLC con uso de una solución madre de referencia de indapamida hemihidratada en metanol. Todos los reactivos usados eran de la calidad PA o mejor. Los resultados de las medidas de liberación se muestran en la figura 1 y en la figura 2.
- 10

Ejemplo 4:

Uniformidad de la distribución del principio activo:

- 15 Las cargas F08204, F16904 y F17004 representan cargas en contenido creciente. Estas cargas comprendían respectivamente 75.000 comprimidos y se prepararon en una prensa rotativa Fette 1200. De las mezclas finales así como durante el proceso de formación de comprimidos se recogieron muestras y se ensayaron con el aspecto CUT (Content Uniformity).

- 20 El contenido en indapamida se determinó por HPLC. A este respecto se pesó exactamente un comprimido entero y en un matraz de medida de vidrio marrón de 50 ml con aproximadamente 50 ml de acetonitrilo/agua desmineralizada 8/2 (v/v) y se sometió durante 10 minutos a baño de ultrasonidos. Tras la aclimatación a 20°C se rellena con el disolvente hasta la marca de 50 ml. Tras la entremezcla se centrifuga la suspensión. El centrifugado transparente se usó como solución de muestra. Se mide frente a una solución de referencia de indapamida hemihidratada.

Los resultados se resumen en la figura 3.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, que es adecuada para el prensado directo de comprimidos con liberación de principio activo retardada, que comprende el principio activo indapamida o uno de sus solvatos o sales o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptables en forma que fluye libremente, donde el contenido del principio activo es de 5,0% en peso o menos referido al peso total de la composición, y uno o varios formadores de matriz, que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y una carga en una cantidad de 45 a 75% en peso, siendo la carga lactosa aglomerada.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica contiene como formadores de matriz dos o varias hidroxipropilmetilcelulosas de distinta viscosidad.
3. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** el contenido del principio activo es de 0,1 a 1,5% en peso referido al peso total de la composición.
4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** contiene dióxido de silicio de alta dispersión.
5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** contiene estearato de magnesio.
6. Procedimiento para la preparación de un comprimido con liberación retardada de principio activo que comprende el prensado directo de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Comprimido que se obtiene según el procedimiento de la reivindicación 6.
8. Comprimido según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la liberación del principio activo es después de 12 horas inferior al 100%.

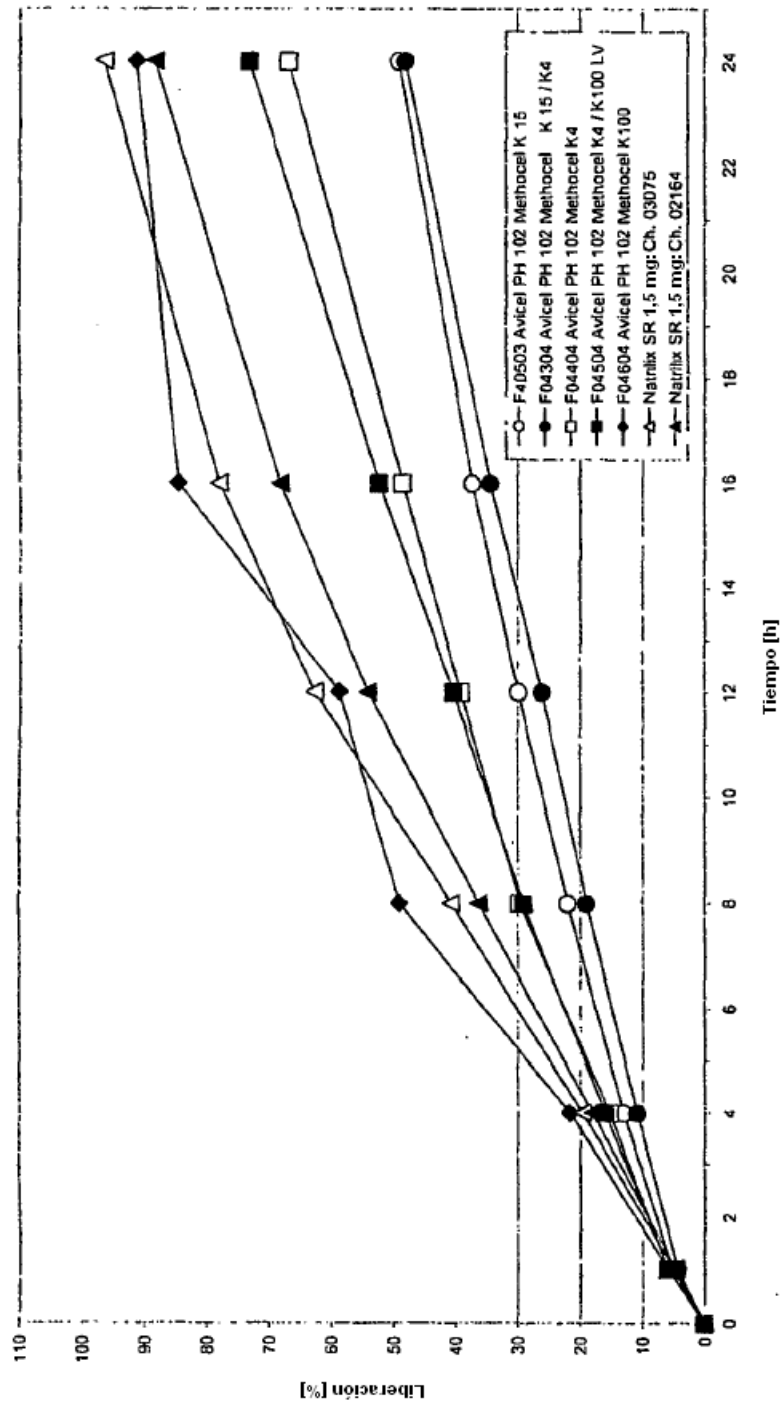


Fig. 1

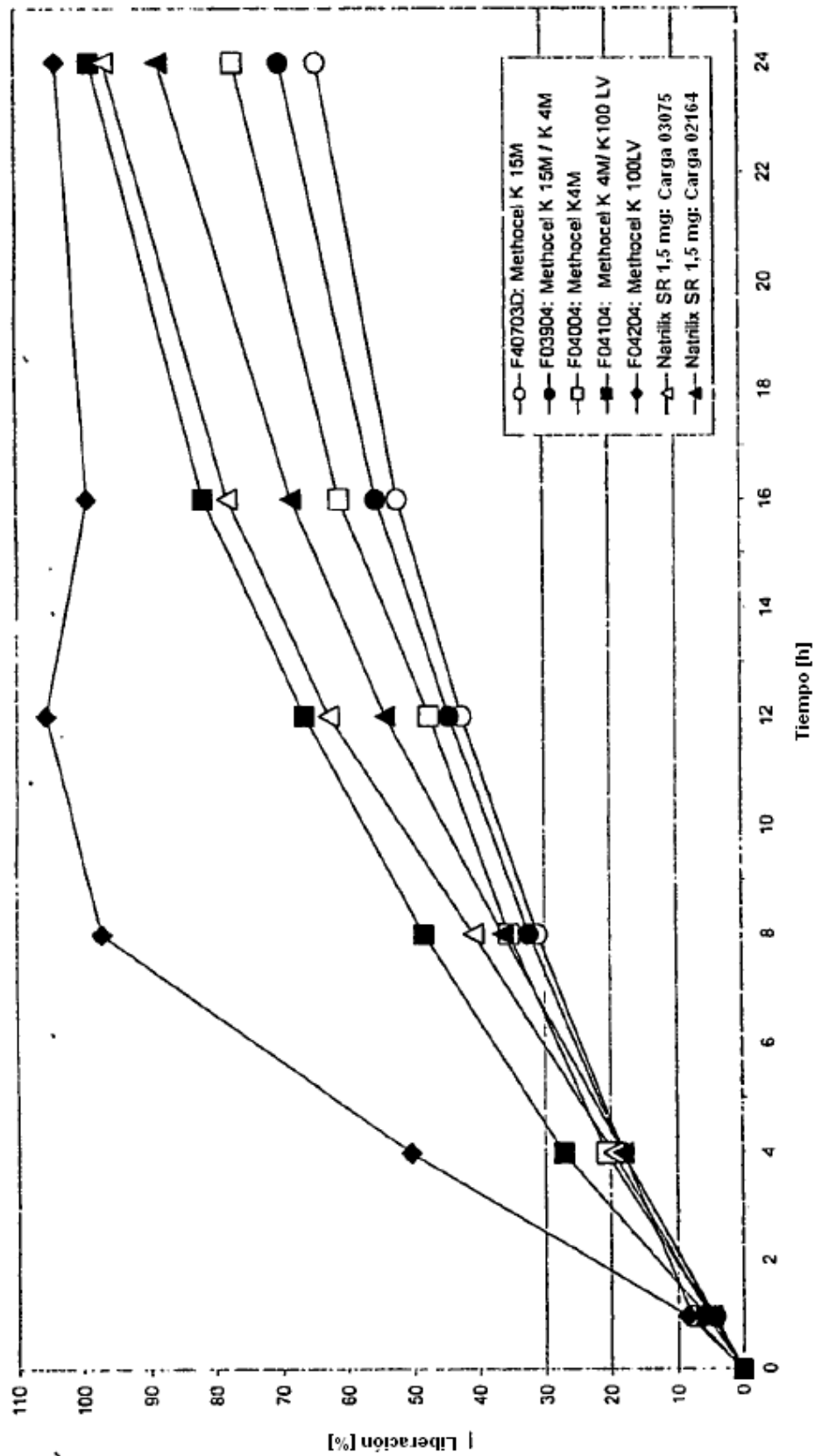


Figura 2

Fig. 3

