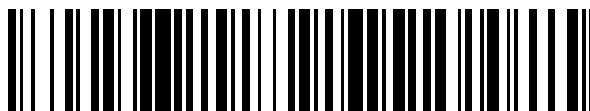


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 240**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009 E 09744185 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2448561**

54 Título: **Composiciones de dosis fija farmacéuticas sólidas que comprenden irbesartán y amlodipina, su preparación y su aplicación terapéutica**

30 Prioridad:

30.06.2009 IN DE13412009

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

17.12.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**KHULLAR, PRAVEEN;
KOLHE, VINAY;
KULKARNI, AMOL;
PATEL, SHIRISHBAY;
PHADKE, YASHWANT;
SARAVANAN, D. y
SHINGTE, MANSING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 435 240 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

Composiciones de dosis fija farmacéuticas sólidas que comprenden irbesartán y amlodipina, su preparación y su aplicación terapéutica

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones de dosis fija farmacéuticas, estables, sólidas, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, a su preparación y a su aplicación terapéutica.

Antecedentes de la invención

- 10 La amlodipina es un bloqueante de los canales de calcio desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otros síntomas médicos como se describe en la patente de EE.UU. 4.572.909 y la patente de EE.UU. 4.879.303. Su nombre químico es 3-etil-5-metil-(+/-)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato.

- 15 La amlodipina se comercializa como la sal de monobencenosulfonato, besilato de amlodipina con el nombre comercial Norvasc® o Istina®. Está disponible como comprimidos orales en concentraciones de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. Los ingredientes inactivos en los comprimidos Norvasc® incluyen celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio.

El besilato de amlodipina es ligeramente soluble en agua y presenta una biodisponibilidad absoluta del 64-90%.

El irbesartán se describe en Bernhart et al., patente de EE.UU. N° 5.270.317, incorporada en la presente memoria como referencia.

- 20 El irbesartán, es un potente antagonista de los receptores de la angiotensina II de acción prolongada que es particularmente útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca. Su nombre químico es 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[(2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-ona.

El irbesartán se comercializa con el nombre comercial Aprovel® o Karvea®.

- 25 El irbesartán es insoluble en agua. El irbesartán presenta un perfil parabólico de solubilidad con el pH en medio acuoso con una solubilidad mínima entre pH 2,0 y 6,0 y solubilidad máxima en HCl 0,1 N y tampón de fosfato de pH 7,5.

- 30 Con frecuencia se desea combinar múltiples ingredientes activos en una sola composición farmacéutica. La inclusión de múltiples ingredientes en una sola composición generalmente reduce los costes y proporciona la conveniencia del consumo de una sola medicación más bien que múltiples medicaciones para el tratamiento de síntomas individuales.

Sin embargo, una combinación de ingredientes activos no está exenta de desventajas.

Algunas propiedades físicas de los fármacos y específicamente la estabilidad, presentan un reto en el desarrollo de formulaciones adecuadas para preparar un comprimido con niveles reducidos de impurezas totales con estabilidad a largo plazo.

- 35 El irbesartán es, por ejemplo, un material esponjoso, con densidad aparente y densidad de compactación relativamente bajas. También es un material pegajoso y abrasivo.

- 40 Estas propiedades hacen difícil formular una cantidad eficaz del fármaco en un comprimido pequeño con uniformidad de peso, dureza y otras propiedades deseables de los comprimidos. Además, el irbesartán presenta ciertas características de flujo indeseables, por ejemplo, es pegajoso y se puede adherir a superficies tales como las superficies de punzones y matrices para comprimidos, que causan problemas en la formación de comprimidos, especialmente en una prensa para comprimidos de alta velocidad.

La solubilidad acuosa muy baja del irbesartán también presenta un reto, puesto que sólo se pueden añadir cantidades limitadas de excipientes para facilitar la humectación, disgregación y por último, la liberación rápida y completa de fármacos.

- 45 La adición de un segundo ingrediente activo tal como besilato de amlodipina, que es también un material suelto que presenta un flujo deficiente y baja solubilidad acuosa, puede contribuir además a problemas tales como preparación de comprimidos o uniformidad de las unidades posológicas.

Además, la estabilidad de una composición podía estar comprometida debido a la incompatibilidad de un principio activo con un excipiente esencial o incluso entre un segundo principio activo mismo.

Con respecto a las formulaciones que contienen Besilato de amlodipina sólo, la patente internacional WO 2006/059217 describe que la amlodipina es altamente higroscópica y absorbe humedad, lo que conduce a la degradación. Una de las principales rutas de degradación es mediante un proceso oxidativo catalítico, que depende del pH. Uno de los principales productos de degradación conocido en la técnica es el 3-etil-5-metil-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6- metilpiridin-3,5-dicarboxilato y denominado Impureza D.

La patente internacional WO 2003/051364 describe comprimidos de Besilato de amlodipina con estabilidad mejorada del ingrediente activo y reducidos en peso que contienen celulosa microcristalina, un lubricante y un agente disgregante y el procedimiento para la preparación de dichos comprimidos.

La patente internacional WO 2008/062435 describe una forma farmacéutica sólida, estable, de besilato de amlodipina que comprende polioles y que presenta niveles reducidos de impurezas totales sobre la estabilidad y especialmente impureza D.

Con respecto a las formulaciones que contienen Irbesartán, la patente europea EP747050 de Sanofi describe una composición farmacéutica en comprimidos que comprenden Irbesartán sólo o junto con un compuesto diurético tal como Hidroclorotiazida (HCTZ) preparada por un procedimiento que comprende mezclar una composición extragranular con gránulos que comprenden o irbesartán sólo o los dos principios activos en presencia de lactosa y un antiadherente tal como dióxido de silicio. No se produce ningún problema de estabilidad.

La patente internacional WO 2005/070762 de Sepracor describe formulación oral en cápsulas, que comprende la combinación de S-amlodipina e Irbesartán obtenida por simple mezcla de aproximadamente 25% en peso de los dos principios activos juntos en presencia de almidón de maíz y aproximadamente 65% en peso de lactosa. No se produce ningún problema de estabilidad.

El documento WO2008/044862 describe un comprimido multi-capa combinado que contiene gránulos de maleato de amlodipina de liberación inmediata-retardada y gránulos de capa de irbesartan de liberación inmediata para permitir a los dos fármacos liberarse cronoterapéuticamente, mejorando de esa forma la actividad terapéutica al mismo tiempo que se reducen los efectos secundarios. Sin embargo, tal combinación no es estable y con el tiempo aparece un alto nivel de impureza D.

Así, no hay forma farmacéutica sólida, estable, conocida, que comprenda la combinación específica de Irbesartán y Besilato de amlodipina.

Además de la estabilidad, cuando se formula una combinación de dosis fija, sólida, el objetivo es proporcionar una forma farmacéutica de combinación conveniente para el paciente de ingredientes activos, que sea bioequivalente con la correspondiente combinación exenta de los mismos ingredientes activos.

Como se usa en la presente memoria, "combinación de dosis fija o FDC (por sus siglas en inglés)" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos presentados en una sola unidad posológica tal como un comprimido o forma farmacéutica oral.

Como se usa además en la presente memoria, "combinación exenta" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos dosificados simultáneamente pero como dos unidades posológicas.

Como resultado de estas complejas propiedades biofarmacéuticas, el desarrollo de una forma farmacéutica de combinación fija de irbesartán y besilato de amlodipina que sea bioequivalente con una combinación exenta de los mismos está siendo un reto.

De acuerdo con esto, sería deseable una formulación de dosificación sólida de combinación fija de Irbesartán y besilato de amlodipina que sea estable y bioequivalente con la correspondiente combinación exenta .

Otro reto al que se hace frente es la homogeneidad de la Amlodipina en una mezcla lubricada ya que el contenido en Amlodipina en el peso total del comprimido debería ser muy bajo comparado con la alta cantidad de irbesartán.

El objeto de la presente invención es atenuar al menos parcialmente las desventajas ya mencionadas.

Sumario de la invención

Este objeto se consigue con una composición de dosis fija, farmacéutica, oral, sólida, estable, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende irbesartán, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el irbesartán está separado físicamente del besilato de amlodipina.

Esta forma farmacéutica sólida es particularmente ventajosa puesto que el besilato de amlodipina no experimenta degradación y este producto de combinación muestra impurezas reducidas y controladas incluso menores que con respecto a productos de referencia individuales de la misma dosis cuando se someten a estudios de tensión y están en el paquete acabado.

Además, el perfil de disolución del irbesartán y el besilato de amlodipina no se ve comprometido por comparación con el perfil de disolución de cada ingrediente activo sólo.

El irbesartan en forma de gránulos recubiertos está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina.

- 5 La composición sólida de la invención toma la forma de comprimido monocapa, preferiblemente recubierto de película.

Preferiblemente, el comprimido está además envasado en material de envase adecuado tal como PVC, PVC / PVdC, PVC / PE / PVdC.
- 10 En una realización preferida de la composición según la invención, el irbesartán representa entre aproximadamente 20% y aproximadamente 70% en peso de la composición total.

En una realización preferida de la composición según la invención, el besilato de amlodipina representa entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% en peso de la composición total.

En una realización preferida de la composición según la invención los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, disgregante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos.
- 15 Preferiblemente, dicha composición sólida está exenta de lactosa.

En una realización preferida de la composición según la invención la cantidad de Irbesartán está comprendida entre 150 mg y 300 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 300 mg o 150 mg.
- 20 En una realización preferida de la composición según la invención la cantidad de besilato de amlodipina está comprendida entre 5 mg y 10 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7 mg o 14 mg.

En una realización preferida de la composición según la invención la composición sólida está en forma de comprimido en el que el peso total del comprimido está entre 400 mg y 600 mg, preferiblemente 500 mg.

En una realización preferida la composición tiene menos del 1,50% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina y menos de 0,50% (p/p) de impurezas totales para Irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR.
- 25 Según otro objeto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral, estable, en forma de un comprimido monocapa que comprende irbesartan y besilato de amlodipina, en donde el proceso comprende las etapas de:
 - i. granular irbesartán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con disolución acuosa que contiene un aglutinante, para formar gránulos,
 - 30 ii. secar los gránulos;
 - iii. mezclar por separado besilato de amlodipina con excipientes farmacéuticamente aceptables,
 - iv. mezclar los gránulos de irbesartán de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipina de la etapa iii);
 - v. lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después de una etapa de prelubricación y
 - vi. comprimir la mezcla en comprimidos.
- 35 Preferiblemente, el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la etapa i y iii) del proceso está exento de lactosa.

En una realización preferida del proceso comprende además la etapa de recubrir el comprimido y envasar en material de envase adecuado tal como PVC, PVC / PVdC, PVC / PE / PVdC.
- 40 Preferiblemente, la etapa de pre-lubricación comprende el mezclamiento de la mezcla de la etapa (iv) durante 10 a 25 min, preferiblemente 20 min antes de realizar la etapa de lubricación.

Según otro objeto, la invención se refiere al uso de Irbesartán y besilato de amlodipina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en el que dicho medicamento está en la composición de dosis fija sólida estable como se describió anteriormente.
- 45 Preferiblemente, el uso referido a un tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos no controlados lo suficiente usando amlodipina como monoterapia de Bloqueantes de los Canales de Calcio (CCB, por sus siglas en inglés) o irbesartán como antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARB).

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el perfil de disolución de Irbesartán en medio de rutina, es decir, HCl 0,1 N.

La Fig. 2 muestra el perfil de disolución de amlodipina en medio de rutina, es decir, HCl 0,1 N.

Descripción detallada de la invención**5 Composiciones preferidas de Irbesartán y Besilato de amlodipina.**

Los dos ingredientes activos están presentes en una sola forma farmacéutica unitaria, comprimidos en donde el irbesartán está separado físicamente del besilato de amlodipina.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención con besilato de amlodipina se seleccionan de diluyentes adecuados tales como celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y lubricantes adecuados tales como estearato de magnesio.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención con Irbesartán se seleccionan de diluyentes adecuados tales como Celulosa microcristalina, antiapelmazantes adecuados tales como dióxido de sílica, lubricantes adecuados tales como estearato de magnesio, aglutinantes adecuados tales como hipromelosa.

En la composición de la invención, la composición de porción de Amlodipina es similar a la composición de referencia de formulación de Amlodipina Norvasc® y la porción de Irbesartán es similar a la composición de referencia de Approvel® excepto sin Lactosa monohidratada.

En una realización preferida, la composición está exenta de lactosa como diluyente. Por supuesto la ausencia de este excipiente permite conseguir mejores resultados en términos de estabilidad global de besilato de amlodipina y reducir específicamente la cantidad de impureza D.

El irbesartán está presente en forma de gránulos recubiertos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina junto con excipientes. El irbesartán está granulado con un aglutinante tal como HPMC para facilitar la granulación y se añade amlodipina en la porción extragranular antes de la etapa de compresión.

Así la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa, preferiblemente de película recubierta.

La forma es una forma monocapa en la que se pone una barrera física alrededor del ingrediente activo irbesartán. La barrera física sirve para reducir o eliminar el contacto físico entre irbesartán como el ingrediente activo protegido y el besilato de amlodipina, el otro ingrediente activo de la combinación.

Las composiciones preferidas de la presente invención contienen uno o más de los siguientes componentes en el intervalo de concentración indicado (% en peso): irbesartán, 50 a 70% lo más preferiblemente, 60%, besilato de amlodipina, 1 a 10%, lo más preferiblemente 2 a 6%, diluyente, 20 a 30%, lo más preferiblemente aproximadamente 25%, aglutinante, 1 a 5%, lo más preferiblemente 2 a 3%; disgregante, 3 a 6%, lo más preferiblemente aproximadamente 5%; antiadherente o antiapelmazante, 0,25 a 5,0% lo más preferiblemente 0,7 a 2%, lubricante, 0,5 a 1,5, lo más preferiblemente aproximadamente 1%.

La cantidad de cada ingrediente (principio activo y aditivos) en la formulación farmacéutica sólida de la invención puede variar específicamente dentro de los intervalos siguientes.

	Componente	% Contenido Total en la formulación			
		concentración de 150 / 5 mg	concentración de 150 / 10 mg	concentración de 300 / 5 mg	concentración de 300 / 10 mg
Intragranular					
1	Irbesartán	60,00	60,00	60,00	60,00
2	Diluyente	26,40	21,60	26,40	26,40
3	disgregante	4,80	4,80	480	4,80
4	aglutinante	2,00	2,00	2,00	2,00
5	Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Extragranular					
6	Besilato de Amlodipina equivalente a Amlodipina	2,80	5,60	1,40	2,80

7	diluyente	2,00	4,00	3,40	2,00
8	Antiadherente antiapelmazante	1,00	1,00	1,00	1,00
9	lubricante	1,00	1,00	1,00	1,00
10	Material recubrimiento	4,00	4,00	4,00	4,00

La distribución de tamaños de partícula de Irbesartán es importante debido a que los finos de los gránulos de Irbesartán ayudan a la uniformidad de la Amlodipina. La distribución de tamaños de partícula de los gránulos de Irbesartán depende principalmente de la absorción de fluido durante la granulación y el tiempo de amasado. La distribución preferida de tamaños de los gránulos de Irbesartán está en el intervalo de 65 a 85% pasando por 60 BSS, es decir, con un tamaño o un diámetro menor que 250 µm.

El pH final observado para la composición de fórmula de Irbesartán y Amlodipina de la invención es alrededor de 6,0, donde como pH del producto de referencia individual se encontró que era mayor que 6,0 es decir entre pH 6,0 y 7,0. La composición de Amlodipina favorece el pH por encima de 6, pero por debajo de pH 6,0 se acelera el proceso de degradación de la amlodipina.

Por lo tanto, en la presente invención las composiciones seleccionadas pueden alcanzar pH 6 cuando se comprimen en comprimidos.

El material de envases principal final usado es paquete de ampollas, es decir, paquetes de ampollas Opaque Triplex (300 mic PVC/30 mic PE/90 g/m² PVdC), Opaque duplex (250 mic PVC y 60 mic PVdC) y Alu-Alu. Estos materiales impedirán el aumento de la generación de Impureza-D en amlodipina, inhibiéndose de ese modo la exposición directa a la luz solar en el medicamento.

La principal impureza que se tiene que controlar en la composición de la invención es la Impureza D conocida en la técnica como 3-etil-5-metil-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6- metilpiridin-3,5-dicarboxilato.

En las composiciones según la invención, se encuentra menos del 1,5 % (p/p) de impurezas totales para Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR, pero se encuentra más del 1,6% de impureza cuando irbesartán y amlodipina no están separados físicamente. En una realización preferida se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina en la composición de la invención después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Además se encuentra menos del 1,5% (p/p) [real 0,097% p/p] de Impureza D para la Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR en las composiciones según la invención, pero se encuentra más del 1,6% de impureza D cuando Irbesartán y amlodipina no están separados físicamente. En una realización preferida se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,15% (p/p) de impureza D para la Amlodipina en la composición de la invención después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Esto demuestra que las composiciones específicas de la invención presentan una disminución del impacto sobre el perfil de degradación del besilato de amlodipina.

Por otra parte, se encuentra menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR. Esto demuestra que la composición específica de la invención no presenta un impacto sobre el perfil de degradación del Irbesartán. Además, no hay cambio en las propiedades físicas de los comprimidos tales como color, forma, dureza y tiempo de disgregación.

Propiedades físicas

Realizaciones de estabilidad

Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención se sometieron a estudios de estabilidad acelerada en las siguientes condiciones; 40°C/ 75% de humedad relativa HR, 30°C / 75% de HR y 25°C/ 60% de HR. En éstas se evaluaron sobre la base de ensayo, disolución in vitro, contenido de humedad y sustancias relacionadas, medido entre los momentos de tiempo inicial y a los 6 meses para irbesartán así como besilato de amlodipina.

Los resultados proporcionan una disminución significativa en los niveles de impurezas totales en la Amlodipina principalmente Imp D cuando Irbesartán y Amlodipina están separados físicamente.

Específicamente, se encontró que los niveles de impurezas en la Amlodipina son bastante bajos y dentro del límite objetivo en la fórmula en que se añadió Irbesartán granulado y Amlodipina en la porción extragranular. Esta composición muestra niveles de impureza mucho menores que el de los productos de referencia.

Realizaciones de disolución

La "realización de disolución" de un comprimido que contiene la combinación de Irbesartán y besilato de amlodipina se compara con la realización de disolución de cada producto de referencia en condiciones de disolución multimedia tales como HCl 0,1 N, Tampón de acetato de pH 4,5, tampón de fosfato de pH 6,8 y tampón de fosfato de pH 7,5. El progreso de la disolución se controla en diversos momentos de tiempo entre el momento inicial y los 60 minutos.

Los perfiles de disolución se refieren al % en peso de liberación de irbesartán o amlodipina, basado en el peso total de irbesartán o amlodipina contenido en el comprimido, que se disuelve en 60 minutos en las diferentes condiciones multimedia (véanse las figs. 1 y 2 para medio de rutina, es decir, HCl 0,1 N).

Los resultados demuestran que las realizaciones de disolución del comprimido que contiene la combinación de irbesartán y besilato de amlodipina de la invención son equivalentes a las realizaciones de disolución de los comprimidos que contienen cada ingrediente activo irbesartán o amlodipina sólo.

Método de fabricación

El proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable, oral en forma de un comprimido monocapa que comprende irbesartán y besilato de amlodipina, comprende las etapas siguientes:

i. granular irbesartán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos,

Preferiblemente los excipientes aceptables se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio. Preferiblemente el aglutinante aceptable, se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

ii. secar los gránulos;

iii. mezclar separadamente besilato de amlodipina con excipientes farmacéuticamente aceptables para una mejor distribución uniforme de Amlodipina. Preferiblemente los excipientes aceptables se seleccionan del grupo que consiste en celulosa microcristalina, dióxido de silicio.

iv. mezclar los gránulos de irbesartán de la etapa i) con la mezcla de besilato de amlodipina de la etapa iii);

v. lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después de una etapa de prelubricación y

vi. comprimir la mezcla en comprimidos.

En una realización preferida del procedimiento, se realiza una etapa de prelubricación antes de la etapa v) para conseguir buena homogeneidad tanto para Irbesartán como Amlodipina. Preferiblemente, la etapa de pre-lubricación comprende el mezclado de la mezcla de la etapa (iv) durante 10 a 25 min, preferiblemente 20 min antes de realizar la etapa de lubricación.

Por supuesto, puesto que el Irbesartán está presente en la porción intragranular y se mezcla Amlodipina con otros excipientes extragranulares como Celulosa Microcristalina y dióxido de silicio, es necesaria la distribución homogénea de Amlodipina en la mezcla final.

Por lo tanto, mezclar apropiadamente el material intragranular y extragranular es una etapa importante para conseguir la homogeneidad de la Amlodipina en la mezcla final, que se puede realizar durante la etapa de prelubricación por mezclado de gránulos de Irbesartán con material extragranular hasta que se consigue la uniformidad del contenido para la Amlodipina, entre 90 y 110% de la etiqueta reivindicada con DER (Desviación Estándar Relativa) menor que 5%, que reveló la distribución uniforme de Besilato de Amlodipina en la mezcla lubricada.

En una realización preferida, el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en el procedimiento está exento de lactosa.

El procedimiento comprende además la etapa de recubrir el comprimido y envasar preferiblemente en paquete de ampollas opaque triplex.

Realización de eficacia

Un objeto de la invención es el uso de la composición de la invención que contiene Irbesartán y besilato de amlodipina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en el que dicho medicamento está en composiciones de dosis fija, sólidas, estables, como se describió anteriormente

En una realización preferida, las composiciones de la invención se administran a un paciente con una hipertensión de leve a moderada, como tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos no controlados de manera

suficiente en monoterapia con amlodipina (Bloqueantes de los Canales de Calcio, CCB) o irbesartán (antagonista de los receptores de la angiotensina II, ARB).

5 Se designó factorial parcial de 8 semanas, controlado con placebo, aleatorizado, de doble ciego, de la fase III, para evaluar las combinaciones de comprimidos de 150 mg de Irbesartán / 5 mg de Amlodipina y 300 mg de Irbesartán / 5 mg de Amlodipina frente a monoterapia de 5 mg de Amlodipina, 150 mg y 300 mg de Irbesartán, después de 8 semanas de tratamiento en pacientes con hipertensión esencial principal no complicada.

Este estudio tiene por objeto demostrar que la eficacia antihipertensiva de la composición de dosis fija de Irbesartán y amlodipina 150/5 mg o 300/5 mg es mayor que la correspondiente dosis de monoterapia de amlodipina o irbesartán.

10 Ejemplos.

C1, C2, C3 representan formulaciones comparativas. I1 representa una formulación de la invención en donde el irbesartán está separado físicamente del amlodipina. I2 e I3 representan formulaciones de referencia en donde el irbesartán está separado físicamente del amlodipina.

15 300 mg de Aprovel® 300 mg de Karvea® representan la fórmula C1 como producto de referencia para Irbesartán sólo.

10 mg de Istin o 10 mg de Norvasc® representan la fórmula C2 como producto de referencia para Besilato de amlodipina sólo.

Ejemplo comparativo 1.

Preparación de composición C3 en la que el Irbesartán y la Amlodipina se granulan juntos

20 Tabla 1

Nombre de ingredientes	Cantidad (mg/comp.)
Fase Intragranular	
Irbesartán	300,00
Besilato de Amlodipina	14,00
Celulosa Microcristalina	142,00
Croscarmelosa de Sodio	24,00
Hipromelosa	10,00
Agua Purificada	c.s
Fase Extragranular	
Dióxido de Silicio Coloidal	5,00
Estearato de Magnesio	5,00
Peso total de comprimido núcleo (mg)	500,00
Opadry II Blanco	10,00
Peso total de comprimido recubierto (mg)	510,00

Esta fórmula C3 se puede preparar por cualquier proceso de granulación adecuado conocido en la técnica.

Ejemplo 2.

25 **Preparación de composición de la invención I1 en la que Irbesartán está en la porción Intragranular y se añade Amlodipina en la extragranular**

También se hace referencia a esta combinación bajo Producto de ensayo.

Tabla 2

Etapa N°	Componente	Función	Cant./ (%) unidad	Cantidad / unidad (mg)	
				150 mg/5 mg	300 mg/10 mg
Fase Interna					
1.	Irbesartán	Sustancia activa			
			60,00	150,00	300,00
2.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	Diluyente/Aglutinante			
			26,40	66,00	132,00
3.	Croscarmelosa de sodio	Disgregante			
			4,80	12,00	24,00
4.	Hipromelosa (HPMC 6 cps)	Aglutinante			
			2,00	5,00	10,00
5.	Agua purificad ^a	Disolvente para granulación			
			c.s.	c.s.	c.s.
Fase Externa					
6.	Besilato de Amlodipina equivalente a Amlodipina	Sustancia activa	2,80	7,00	14,00
				5,00	10,00
7.	Celulosa microcristalina (Avicel PH 112)	Diluyente	2,00		
				5,00	10,00
8.	dióxido de silicio	Antiapelmazante /antiadherente	1,00		
				2,50	5,00
9.	Estearato de magnesio	Lubricante	1,00		
				2,50	5,00
Peso de Comprimido Núcleo			100%	250 mg	500 mg
10.	Opadry Blanco 03B28796 ^b	Agente de recubrimiento	4,00	10,00	20,00
11.	Agua purificad ^a	Disolvente para recubrimiento	c.s.	c.s.	c.s.
Peso de Comprimido Recubierto				260 mg	520 mg

Proceso de extragranulación de elaboración de la combinación de Irbesartán y besilato de amlodipina en comprimido según la fórmula I1.

- 5 Etapa -1: Mezclar Irbesartán, Celulosa microcristalina y Croscarmelosa de sodio en mezclador forzado - granulador
- Etapa -2: Granular la mezcla seca de la etapa 1 con disolución acuosa de hipromelosa.
- Etapa 3: Secar los gránulos húmedos y moler los gránulos secos a través de un tamiz de 1,00 a 2,00 mm.
- Etapa 4: Añadir material extragranular, es decir, Besilato de Amlodipina, Celulosa Microcristalina y Dióxido de sílica y mezclar en una mezcladora de bajo cizallamiento.
- 10 Etapa 5: Añadir Estearato de Magnesio al material de la etapa 4 y mezclar en una mezcladora de bajo cizallamiento.
- Etapa 6: Comprimir la mezcla lubricada usando herramientas adecuadas.
- Etapa 7: Finalmente recubrir los comprimidos recubiertos para conseguir 2 – 4% de ganancia de peso.

Ejemplo de referencia 3.

Preparación de la composición I2 en la que Irbesartán y Besilato de amlodipina están separados físicamente por ambas granulaciones separadas.

Tabla 3

Etapa N°	Nombre de ingredientes	Cantidad (mg/comp.)
Granulación de Irbesartán		
01	Irbesartán	300,00
02	Celulosa Microcristalina	50,00
03	Croscarmelosa de Sodio	20,00
04	Hipromelosa	7,00
05	Agua Purificada	c.s
Granulación de Besilato de Amlodipina		
06	Besilato de Amlodipina	14,00
07	Povidona K30	9,00
08	Hidrogenofosfato de Calcio	60,00
09	Celulosa Microcristalina	40,00
10	Crospovidona	6,00
11	Agua Purificada	c.s
Fase Extragranular		
12	Celulosa Microcristalina	10,00
13	Dióxido de Silicio Coloidal	5,00
14	Estearato de Magnesio	5,00
Peso total de comprimido núcleo (mg)		526,00
15	Opadry II Blanco	10,00
Peso total de comprimido recubierto (mg)		536,00

5

Ejemplo de referencia 4.

Preparación de composición I3 en comprimido de tres capas en el que la capa de Irbesartán y la capa de Besilato de amlodipina están físicamente separadas por una capa inerte

Tabla 4

Etapa .N°	INGREDIENTES	Cantidad / Compr. (mg)
Capa de Irbesartán – peso de 500 mg		
1.	Irbesartán	300,0
2.	Lactosa monohidratada	102,0
3.	Celulosa microcristalina	54,0
4.	Croscarmelosa de sodio	24,0
5.	Hipromelosa	10,0
6.	Agua purificada	c s
7.	Dióxido de silicio coloidal	5,0
8.	Estearato de magnesio	5,0
Capa Inerte – peso de 200 mg		

9.	Celulosa microcristalina	169,75
10.	Almidón parcialmente pregelatinizado	30,0
11.	Rojo de óxido de hierro (colorante)	0,25
Capa de amlodipina – peso de 220 mg		
12.	Besilato de amlodipina	14,0
13.	Povidona K30	20,0
14.	Celulosa microcristalina	60,0
15.	Crospovidona	6,0
16.	Hidrogenofosfato de calcio, anhidro	106,0
17.	Agua purificada	C s
18.	crospovidona	11,0
19.	Estearato de magnesio	3,0
Peso promedio del comprimido		920 mg

Ejemplo 5.

Estudios de estabilidad

Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención se sometieron a estudios de estabilidad acelerada en las siguientes condiciones; 40°C/ 75% de humedad relativa HR, 30°C / 75% de HR y 25°C/ 60% de HR. En éstas se evaluaron sobre la base de ensayo, disolución in vitro, contenido de humedad y sustancias relacionadas, medido entre los momentos de tiempo inicial y a los 6 meses para irbesartán así como besilato de amlodipina.

Este ensayo se realiza en las siguientes condiciones.

Se envasaron los comprimidos en el paquete de ampollas opaque triplex – alu y se envasó además en los envases de cartón y se cargaron los envases de cartón para estabilidad como para las directrices ICH, y se sacaron muestras a cada intervalo de fases de estabilidad y se sometieron a análisis.

Se proporcionan los resultados de estabilidad a +40°C/75% de HR en la tabla 5.

Tabla 5

Ej	Condiciones	Impurezas totales de irbesartán en %p/p de la composición total	Impureza D de amlodipina en % p/p de la composición total		Impurezas totales de amlodipina en %p/p de la composición total	
		6 meses	inicial	6 meses	inicial	6 meses
C1	Irbesartan Aprovel 300mg	0,14	NA	NA	NA	NA
C2	Producto de ensayo de besilato de amlodipina Istin 10mg	NA	0,06	0,38	0,05	0,99
C3	Irbesartan + besilato de amlodipina GRANULACIÓN COMBINADA	0,15*	0,49*	1,60*	0,70*	2,33*
I1	Producto de ensayo de separación por extragranulación de Irbesartan + besilato de amlodipino (según la invención)	0,171	0,017	0,097	0,066	0,329
I2	Separación por granulación de Irbesartan + besilato de	0,08**	0,06**	0,16**	0,15**	0,33**

	Irbesartan amlodipino invención)	+ (no según la	besilato de la					
I3	Separación Irbesartan amlodipino invención)	por + (no según la	capa besilato triple de la	0,034**	0,026**	0,188**	0,046**	0,388**
* 2 meses								
** 3 meses								

La formulación que contiene Irbesartán y Amlodipina granulados juntos muestra mayor nivel de imp D durante los estudios de estabilidad a 40°C / 75% de HR a 2 meses, por lo tanto se interrumpió el estudio de estabilidad además.

De los resultados anteriores, se puede concluir que hay un incremento en los niveles de impureza total en la Amlodipina y principalmente Imp D cuando se granulan juntos Irbesartán y Amlodipina.

Cuando están separados físicamente Irbesartán y Amlodipina, se encontró que los niveles de impurezas en la Amlodipina son bastante bajos.

Por lo tanto, la fórmula I1 en que se añadió Irbesartán granulado y Amlodipina en la porción extragranular muestra los mejores resultados de niveles de impurezas, es decir, específicamente mucho menores que los de los productos de referencia (10 mg de Istin).

En las composiciones I1, I2, I3, se encontró menos del 1,5% (p/p) de las impurezas totales para la Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR, aunque se encuentra más del 1,6% de impurezas cuando no están físicamente separados irbesartán y amlodipina (C3). En una realización preferida, se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina en la composición (I1, I2, I3) después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

Además, se encuentra menos del 1,5% (p/p) de Impureza D para la Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR, en las composiciones (I1, I2, I3), aunque se encuentra más del 1,6% de impureza D cuando no están físicamente separados irbesartán y amlodipina (C3). En realizaciones preferidas, se encuentra menos del 1,0% y más preferiblemente menos del 0,15% (p/p) de impureza D para la Amlodipina en la composición (I1, I2, I3), después de 6 meses a 40°C/75% de HR.

En una realización más preferida, se encuentra menos del 0,15% (p/p) de impureza D para Amlodipina y se encuentra menos del 1,5% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina después de 6 meses a 40°C/75% de HR en la composición de la invención (I1).

Esto demuestra que las composiciones específicas de la invención presentan una disminución del impacto sobre el perfil de degradación del besilato de amlodipina.

Por otra parte, se encuentra menos del 0,5% (p/p) de impurezas totales para irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR. Esto demuestra que la composición específica de la invención no presenta un impacto sobre el perfil de degradación del Irbesartán.

Ejemplo 4

30 Perfiles de Disolución de Bioequivalencia

Los perfiles de disolución de los productos de la invención se comparan con los perfiles de disolución de los productos de las referencias. Estos estudios se realizan por las condiciones del estudio de perfiles de disolución multimedia establecidos como sigue.

Los perfiles de disolución se realizan con peso de comprimido promedio de 260 mg [para 150/5 mg y 150/10 mg] o 520 mg [para concentración 300/5 y 300/10 mg] de Irbesartán y Amlodipina FCT usando el aparato II de la USP, poniendo un comprimido en 900 ml de medio de disolución a 37°C y midiendo la cantidad de Irbesartán o Amlodipina disuelta de manera progresiva [usando HPLC, longitud de onda 240 nm] en diferentes momentos del tiempo tales como 10, 15, 30, 45 y 60 min hasta que se consiguió la extensión del 90% de fármaco disuelta.

Los resultados como se ilustran en las figuras 1 y 2, muestran que las realizaciones de disolución del comprimido que contiene la combinación de irbesartán y besilato de amlodipina de la invención son equivalentes a las realizaciones de disolución de los comprimidos que contienen cada ingrediente activo irbesartán o amlodipina sólo.

Ejemplo 5.

5 Fase III estudios clínicos

El primer estudio se realizó con la combinación fija de irbesartán y amlodipina 150/5 y 300/5 mg y con irbesartán 150 y 300 mg.

Se espera que el tratamiento asociado de irbesartán y amlodipina proporcione eficacia mejorada en pacientes no controlados adecuadamente por la monoterapia con irbesartán sólo.

10 El segundo estudio se realizó con la combinación fija de 150/5 y 150/10 mg de irbesartán y amlodipina y con 5 y 10 mg de amlodipina.

Se espera que el tratamiento asociado de irbesartán y amlodipina proporcione eficacia mejorada en pacientes no controlados adecuadamente por la monoterapia con irbesartán sólo.

15 Los resultados demostrarán que el efecto antihipertensivo cuando se evalúa por la medida domiciliaria de la tensión arterial (HBPM, por sus siglas en inglés) de la combinación fija de irbesartán y amlodipina 150/5 mg es superior al de 5 mg de amlodipina sola en pacientes hipertensos controlados de manera insuficiente por la monoterapia con 5 mg de amlodipina.

Se aleatorizan 244 pacientes en cada estudio clínico. Esto dará 122 pacientes aleatorizados y 103 pacientes para evaluación en cada grupo de tratamiento.

20 Todos los tratamientos se administraron por vía oral, una vez al día por la mañana. Criterio de eficacia

Se realizaron medidas de la Tensión arterial Domiciliaria TA usando para todos los pacientes el mismo aparato de medición de la TA no invasivo automático validado según un procedimiento clásico: Dos veces al día durante 7 días, 2 mediciones por la mañana y 2 mediciones por la noche.

Se realizan estos periodos de HBPM la semana antes de V2, V3 y V4.

25 Las mediciones de la TA en Consulta se realizan en cada visita. Todos los investigadores usaron el mismo aparato de medición de la TA no invasivo, automático, validado.

Criterio de eficacia principal: La SBP domiciliaria como criterio principal está basada en las mediciones hechas por el paciente durante los últimos 7 días de cada periodo de medición.

30 Las mediciones por la mañana y por la noche del primer día de cada periodo de medición se descuentan en este criterio ya que se consideran como un entrenamiento.

El principal criterio se calcula basándose en el promedio de todas las mediciones disponibles de cada uno de un máximo de 24 mediciones (4 mediciones por día durante 6 días). Este promedio se calcula sólo si se registra un mínimo de 12 mediciones correctas durante los 6 últimos días de cada periodo de medición.

35 A partir del primer estudio, los resultados demostrarán que la eficacia antihipertensiva de la combinación fija 300/5 mg de irbesartán/amlodipina es superior a la de monoterapia con 300 mg de irbesartán disminuyendo la Tensión Arterial Sistólica evaluada por medición de la tensión arterial domiciliaria (HBPM) después de 10 semanas de tratamiento (W10).

40 A partir del segundo estudio, los resultados demostrarán que el efecto antihipertensivo cuando se evalúa por la medición de la tensión arterial domiciliaria (HBPM) de la combinación fija de 150/5 mg de irbesartán y amlodipina es superior a la de 5 mg de amlodipina sola en pacientes hipertensos controlados de manera insuficiente por monoterapia con 5 mg de amlodipina.

REIVINDICACIONES

1. Composición de dosis fija farmacéutica, oral, sólida, estable, en forma de un comprimido monocapa que comprende irbesartan, besilato de amlodipina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el irbesartan está separado físicamente del besilato de amlodipina y en donde el irbesartan en forma de gránulos recubiertos está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el comprimido está recubierto de película.
3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el irbesartán representa entre 20% y 70% en peso de la composición total.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el besilato de amlodipina representa entre 1% y 20% en peso de la composición total.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, disgregante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha composición sólida está exenta de lactosa.
7. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de Irbesartán está comprendida entre 150 mg y 300 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 300 mg o 150 mg.
8. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cantidad de besilato de amlodipina está comprendido entre 5 mg y 10 mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7 mg o 14 mg.
9. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de un comprimido, en la que el peso total del comprimido está entre 400 mg y 600 mg, preferiblemente 500 mg.
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene menos del 1,50% (p/p) de impurezas totales para Amlodipina y menos de 0,50% (p/p) de impurezas totales para Irbesartán después de 6 meses a 40°C/75% de HR.
11. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica estable, oral en forma de un comprimido monocapa que comprende irbesartan y besilato de amlodipina, en donde el proceso comprende las etapas de:
 - i. granular irbesartán y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con disolución acuosa que contiene un aglutinante, para formar gránulos,
 - ii. secar los gránulos;
 - iii. mezclar por separado besilato de amlodipina con excipientes farmacéuticamente aceptables,
 - iv. mezclar los gránulos de irbesartán de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipina de la etapa iii);
 - v. lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después de una etapa de prelubricación y
 - vi. comprimir la mezcla en comprimidos.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la etapa i y iii) del proceso está exento de lactosa.
13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en donde la etapa de prelubricación comprende el mezclamiento de la mezcla de la etapa (iv) durante 10 a 25 min, preferiblemente 20 min antes de realizar la etapa de lubricación.
14. Uso de Irbesartán y besilato de amlodipina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, en donde dicho medicamento está en la composición de dosis fija, sólida, estable, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
15. Uso según la reivindicación 14, como tratamiento de segunda línea para pacientes hipertensos no controlados suficientemente usando amlodipina como monoterapia de Bloqueantes de los Canales de Calcio (CCB) o irbesartán como antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARB).

Figura 1

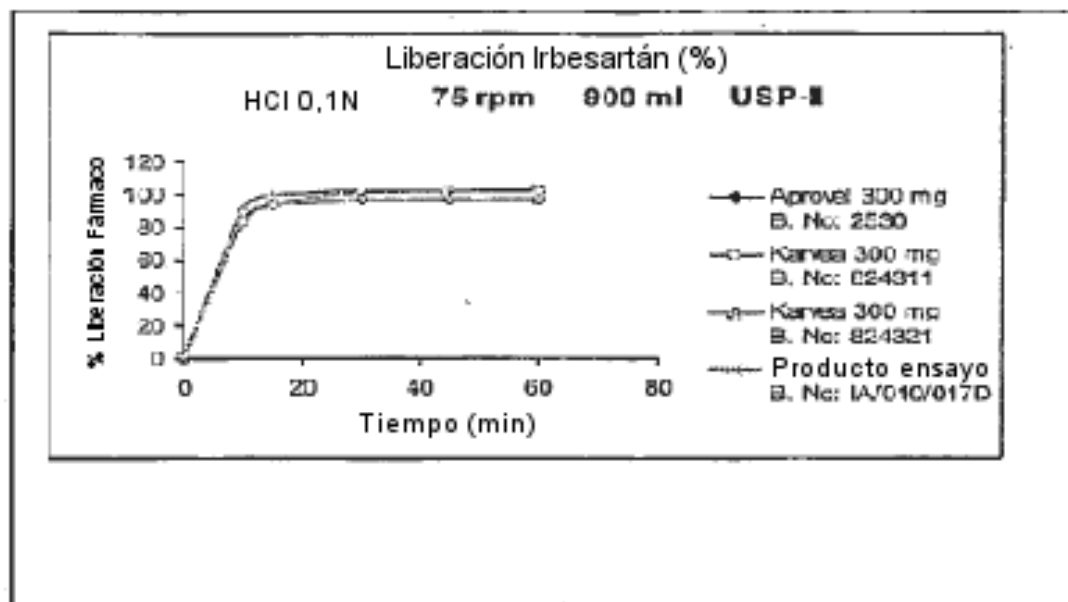


Figura 2

