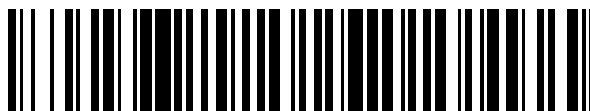


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 019**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2005 E 05810652 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 1814527**

54 Título: **Comprimido bicapa que comprende telmisartán y amlodipino**

30 Prioridad:

05.11.2004 EP 04026234

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

31.03.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

EISENREICH, WOLFRAM

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 452 019 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).

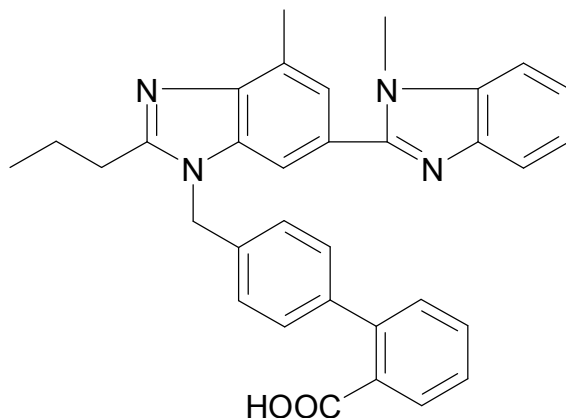
DESCRIPCIÓN

Comprimido bicapa que comprende telmisartán y amlodipino

- 5 La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, que comprende una primera capa del antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa del bloqueante del canal del calcio amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido. La invención también se refiere al método de la reivindicación 12.

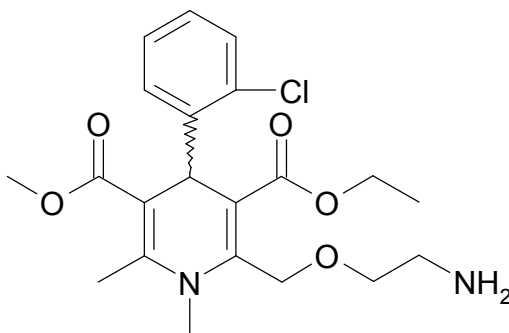
10 Antecedentes de la invención

Telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas como se describe en el documento EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura:



20 Telmisartán se fabrica y se suministra en la forma de ácido libre. Se caracteriza por su muy escasa solubilidad en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastro-intestinal entre pH 1 a 7. Como se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, el polimorfo B de punto de fusión más bajo se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de punto de fusión más alto.

25 El amlodipino fue descrito por primera vez en el documento EP-A-89167. Pertenece al grupo de los bloqueantes del canal del calcio y su nombre químico es dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoximetil)-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridina, C₂₀H₂₅ClN₂O₅, M_R 408,88, teniendo la siguiente estructura:



30 El amlodipino se usa farmacéuticamente como sal maleato (C₂₄H₂₉ClN₂O₉; M_R 524,96), benzenosulfonato o besilato (C₂₆H₃₁ClN₂O₈S; M_R 567,10; EP-A-244944) y mesilato (C₂₁H₂₆ClN₂O₈S; M_R 502,01).

35 Los "bloqueantes del canal del calcio" se llaman también "antagonistas del calcio" o "bloqueantes del calcio". Hay medicamentos que reducen la fuerza de bombeo del corazón y relajan los vasos sanguíneos. Dichos medicamentos se usan para tratar la hipertensión arterial, la angina (dolor o malestar en el pecho causado por la reducción del aporte sanguíneo al músculo cardíaco) y algunas arritmias.

Stangier, J. Et al, "Pharmacokinetics of repeated oral doses of amlodipine and amlodipine plus telmisartan in healthy volunteers", Journal of Clinical Pharmacology, vol. 40 (12), parte 1, diciembre de 2000, páginas 1347-1354, describe la administración concomitante de comprimidos de telmisartán y comprimidos de amlodipino.

Objeto de la invención

Se considera que los mecanismos de acción de telmisartán y amlodipino cooperan favorablemente en el tratamiento de la hipertensión, particularmente en pacientes en los que no se puede conseguir la tensión arterial deseada con uno de los medicamentos solamente. Existe un deseo creciente de un producto de asociación a dosis fija que comprenda los ingredientes activos telmisartán y amlodipino. Sin embargo, tanto telmisartán como amlodipino son compuestos químicos difíciles de manejar. Por tanto, una forma farmacéutica oral de una asociación a dosis fija que combine las características de eficacia farmacológica, estabilidad adecuada del fármaco y un método de fabricación seguro y robusto tiene que resolver muchos problemas técnicos. Es un objeto de la presente invención proporcionar dicha forma farmacéutica de una asociación a dosis fija.

Hay diferentes tipos posibles de formas farmacéuticas de asociación a dosis fijas, pero no se puede predecir cuál de estas formas farmacéuticas combina mejor la estabilidad del producto, la eficacia farmacológica y la fabricación segura. Generalmente, asociaciones de dos ingredientes activos farmacéuticos se pueden formular como formas farmacéuticas sólidas orales o líquidas orales, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos o recubiertos con azúcar, gránulos, soluciones orales, emulsiones o suspensiones, jarabes y comprimidos para chupar. A la vista de las experiencias con las formas farmacéuticas líquidas de telmisartán, las formas farmacéuticas líquidas orales no se consideran una realización preferida según la presente invención. Una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata que contiene dos fármacos se puede preparar o bien elaborando una mezcla en polvo o bien un co-granulado de los dos ingredientes activos con los necesarios excipientes. Sin embargo, para una asociación de telmisartán y amlodipino, esta estrategia no produce una forma farmacéutica con suficiente estabilidad del producto. Una formulación de telmisartán con comportamiento aceptable *in vivo* tiene que comprender componentes básicos como por ejemplo hidróxido de sodio o meglumina, mientras que el amlodipino sorprendentemente no es bastante estable cuando se pone en contacto con los excipientes que se usan en una formulación de telmisartán. Los enlaces éster en la molécula de amlodipino parece que están sujetos a hidrólisis cuando se exponen a un medio alcalino. Por tanto, el método estándar de mezclar directamente los componentes activos con los necesarios excipientes no se pueden aplicar a una asociación a dosis fija de telmisartán y amlodipino y se necesitan técnicas más sofisticadas para separar la formulación básica de telmisartán del fármaco amlodipino. En estas circunstancias se podría usar tecnología de comprimidos perlonget, recubiertos o bicapa.

El método perlonget es para producir comprimidos recubiertos con película separados para telmisartán y amlodipino con una forma y tamaño tales que se puedan llenar en cápsulas. Esto hace que puedan ser necesarios tamaños de cápsulas grandes como 0 o mayores para las asociaciones de dosis altas, lo que no es preferible con respecto al cumplimiento terapéutico de los pacientes.

Otra estrategia es aplicar un recubrimiento de película a la sustancia farmacéutica amlodipino pura o a gránulos/pelets que contienen amlodipino. Sorprendentemente las partículas recubiertas de este modo no son estables en el medio alcalino e higroscópico de la formulación de telmisartán.

La presente invención se basa en el reconocimiento de que la forma farmacéutica que mejor combina una adecuada estabilidad del fármaco, óptima liberación del fármaco de ambos ingredientes activos, eficacia farmacológica y fabricación segura para una asociación de telmisartán y amlodipino, es un comprimido bicapa.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, los problemas asociados con la preparación de un medicamento de asociación a dosis fija que comprende telmisartán y amlodipino se pueden manejar mejor por medio de un comprimido farmacéutico bicapa según la reivindicación 1, que comprende una primera capa de telmisartán, preferiblemente en forma sustancialmente amorfa, en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa de amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido.

El comprimido según la presente invención proporciona una disolución, en gran parte independiente del pH, del telmisartán poco soluble en agua, facilitando de esta manera la disolución del fármaco a un nivel de pH fisiológico, y una estabilidad adecuada y la liberación del fármaco amlodipino. La estructura del comprimido también soluciona el problema de estabilidad producido por la incompatibilidad del amlodipino con los constituyentes básicos de la formulación de telmisartán.

Definiciones

Como se usa en este documento, la expresión "sustancialmente amorfo" se refiere a un producto que comprende constituyentes amorfos en una proporción de al menos 90 %, preferiblemente al menos 95 %, como se determina por mediciones de difracción de rayos X de polvo.

La expresión "matriz de disolución de comprimido" se refiere a una formulación base de comprimido farmacéutico que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida) y que se disuelve rápidamente en un medio acuoso fisiológico.

La expresión “matriz de desintegración o erosión de comprimido” se refiere a una formulación base de comprimido farmacéutico que tiene características de liberación inmediata y que se desintegra o erosiona rápidamente en un medio acuoso fisiológico.

5 Descripción de la invención

Una asociación a dosis fija de acuerdo con la presente invención representa un comprimido bicapa farmacéutico que comprende una primera capa de telmisartán en forma sustancialmente amorfa y una segunda capa de amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido.

El ingrediente activo telmisartán generalmente se suministra en su forma de ácido libre, aunque se pueden usar también sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de sodio. Como durante el procesamiento posterior el telmisartán normalmente se disuelve y se transforma en una forma sustancialmente amorfa, su morfología cristalina inicial y su tamaño de partícula tienen poca importancia para las propiedades físicas y biofarmacéuticas de la formulación obtenida de comprimido bicapa. Sin embargo, se prefiere retirar los aglomerados del material de partida, por ejemplo, mediante tamizado, para facilitar la humectación y disolución durante el procesamiento posterior.

Telmisartán sustancialmente amorfo se puede producir por cualquier método adecuado conocido por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por liofilización de soluciones acuosas, por recubrimiento de las partículas de soporte en un lecho fluido, y por deposición de disolvente sobre pelets de azúcar u otros soportes. Sin embargo, preferiblemente, el telmisartán sustancialmente amorfo se prepara por el método específico de secado por pulverización descrito en el documento WO 03/059327.

Un comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención generalmente contiene de 10 a 160 mg, preferiblemente de 20 a 80 mg o de 40 a 80 mg de telmisartán; y de 1 a 20 mg, preferiblemente de 2,5 a 10 mg de amlodipino.

Concentraciones de dosis preferidas de telmisartán son 20 mg, 40 mg y 80 mg; concentraciones de dosis preferidas de amlodipino son 2,5 mg, 5 mg y 10 mg;

Las formas actualmente preferidas son los comprimidos bicapa que comprenden 20/10 mg, 40/10 mg, 80/10 mg, 20/5 mg, 40/5 mg, 80/5 mg, 20/2,5 mg, 40/2,5 mg y 80/2,5 mg de telmisartán y amlodipino, respectivamente.

La primera capa del comprimido contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa dispersado en una matriz de disolución de comprimido que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida). La matriz de disolución de comprimido de la capa de telmisartán comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.

Son ejemplos específicos de agentes básicos adecuados los hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH; los aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; y meglumina (N-metil-D-glucamina) y NaOH, siendo preferida la meglumina.

Son ejemplos específicos de diluyentes solubles en agua adecuados, los carbohidratos tales como los monosacáridos, por ejemplo, glucosa; los oligosacáridos tales como sacarosa, lactosa anhidra y lactosa monohidratada; y los alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, eritritol y xilitol. El sorbitol es un diluyente preferido.

Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan, por ejemplo, entre aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de la fluidez, agentes para retrasar la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes, de los que se proporcionan ejemplos específicos más adelante en relación con la composición de la segunda capa del comprimido. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de la primera capa del comprimido preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido de disolución rápida, no ácida.

La composición de la primera capa del comprimido generalmente comprende de 3 a 50 % en peso, preferiblemente de 5 a 35 % en peso de ingrediente activo; de 0,25 a 20 % en peso, preferiblemente de 0,40 a 15 % en peso de agente básico; y de 30 a 95 % en peso, preferiblemente de 60 a 80 % en peso de diluyente soluble en agua (carga). Otros constituyentes (opcionales) se pueden elegir, por ejemplo, entre uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas:

de 10 a 30 % en peso, preferiblemente de 15 a 25 % en peso, de aglutinantes, vehículos y cargas, reemplazando de esta manera al diluyente soluble en agua;

de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 3 % en peso, de lubricantes;

de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso, de agentes de control de la fluidez;

de 1 a 10 % en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso, de agentes para retrasar la cristalización;

de 1 a 10 % en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso, de solubilizantes;

de 0,05 a 1,5 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 0,8 % en peso, de agentes colorantes;

de 0,5 a 10 % en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso, de agentes de control del pH;

de 0,01 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,05 a 1 % en peso, de tensioactivos y emulsionantes.

La composición de la segunda capa del comprimido comprende amlodipino disperso en una matriz de desintegración o erosión de comprimido que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida). La matriz de

desintegración o erosión de comprimido puede tener propiedades débilmente ácidas, neutras o débilmente básicas, siendo preferida una matriz de comprimido neutra.

5 En una realización preferida, la matriz de desintegración o erosión comprende una o más cargas, un desintegrante, un lubricante y, opcionalmente, agentes de control de la fluidez, aglutinantes o polímeros, otros excipientes y adyuvantes.

10 Cargas preferidas para la segunda capa se seleccionan entre el grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, celulosa, manitol, eritritol, lactosa monohidratada, fosfato cálcico dibásico anhidro, sorbitol y xilitol. Son particularmente preferidos almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro y lactosa monohidratada.

15 Lubricantes preferidos son el estearil-fumarato de sodio y el estearato de magnesio. Es particularmente preferido el estearato de magnesio.

20 Desintegrantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en croscarmelosa sódica (sal de sodio de carboximetilcelulosa, reticulada), almidón-glicolato de sodio, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), almidón de maíz, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y celulosa microcristalina. Son particularmente preferidos el almidón-glicolato de sodio y la crospovidona.

25 Aglutinantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (Povidona), copolímeros de vinilpirrolidona con otros vinilderivados (Copovidona), celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y almidón pregelatinizado. Son particularmente preferidas la hidroxipropilmetilcelulosa y la povidona.

30 Agentes de carga particularmente preferidos de la composición de la segunda capa del comprimido son almidón pregelatinizado y/o celulosa microcristalina ya que estas cargas pueden tener adicionalmente la función de aglutinante o desintegrante.

35 Agentes de control de la fluidez preferidos son dióxido de silicio coloidal y talco. Es particularmente preferido el dióxido de silicio coloidal.

Los otros excipientes y adyuvantes, cuando se usan, son, por ejemplo, agentes colorantes incluyendo tintes y pigmentos tales como los óxidos de hierro.

40 La composición de la segunda capa del comprimido generalmente comprende de 0,5 a 20 % en peso, preferiblemente de 1 a 10 % en peso, de amlodipino y de 50 a 99,5 % en peso, preferiblemente de 80 a 99 % en peso, de cargas.

45 Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan, por ejemplo, entre aglutinantes (de 0 a 7 % en peso, preferiblemente de 1 a 5 % en peso), desintegrantes (de 0 a 10 % en peso, preferiblemente de 1 a 5 % en peso), lubricantes (de 0,25 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 2 % en peso), agentes de control de la fluidez (0,25 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 2 % en peso), y agentes colorantes (0,05 a 3 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 1 % en peso), de los cuales se dan también más adelante ejemplos específicos. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de la segunda capa del comprimido preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido de desintegración o erosión neutra.

50 Como disolvente para el líquido de granulación, que, como componente volátil, no permanece en el producto final, se puede usar metanol, etanol, alcohol isopropílico o agua purificada; son disolventes preferidos el etanol y el agua purificada.

Las capas pueden diferenciarse usando diferentes colores.

55 Para preparar un comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención, las composiciones de la primera y segunda capa del comprimido se pueden comprimir de la manera habitual en una máquina de comprimir para comprimidos bicapa, por ejemplo, una máquina de comprimir rotatoria de alta velocidad en un modo de compresión de comprimidos bicapa. Sin embargo, se debe tener cuidado de no emplear una fuerza de compresión excesiva para la primera capa del comprimido. Preferiblemente, la relación entre la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de la primera capa del comprimido y la fuerza de compresión aplicada durante la compresión tanto de la primera como de la segunda capa del comprimido está en el intervalo de 1:10 a 1:2. Por ejemplo, la primera capa del comprimido se puede comprimir a una fuerza moderada de 4 a 8 kN, mientras que la compresión principal de la primera más la segunda capa se realiza a una fuerza de 10 a 20 kN.

60 Durante la compresión del comprimido bicapa se consigue una formación de uniones adecuadas entre las dos capas gracias a las fuerzas de atracción de distancia (fuerzas intermoleculares) y al engranaje mecánico entre las partículas.

65

Los comprimidos bicapa obtenidos liberan los ingredientes activos rápidamente y de una forma en gran parte independiente del pH, produciéndose la liberación completa en menos de 60 minutos y produciéndose la liberación de la fracción principal en menos de 15 minutos.

- 5 De acuerdo con la presente invención, se consigue un aumento sustancial de la velocidad de disolución de los ingredientes activos y, en particular, del telmisartán. Normalmente, al menos 70% y típicamente al menos 90 % de la carga de fármaco se disuelve después de 30 minutos.

10 Los comprimidos bicapa de la presente invención tienden a ser ligeramente higroscópicos y, por lo tanto, preferiblemente se envasan usando un material de envasado impermeable a la humedad tal como blisters de aluminio o tubos de polipropileno y frascos de HDPE que preferiblemente contienen un desecante.

Un método preferido para producir el comprimido bicapa de acuerdo con la presente invención comprende

- 15 (i) proporcionar una composición de la primera capa del comprimido, mediante
- a) preparar una solución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un agente para retrasar la cristalización;
 - b) secar por pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización;
 - c) mezclar dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla;
 - 20 d) mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final para la primera capa;
 - e) opcionalmente, añadir otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d);
- (ii) proporcionar una composición de la segunda capa del comprimido, mediante
- a) un procedimiento de compresión directa que comprende las etapas de
 - amasar el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de carga, agentes de control de la fluidez y desintegrantes y/o otros excipientes en un mezclador;
 - opcionalmente tamizar en seco la mezcla a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;
 - amasar la mezcla con el resto de los excipientes tales como un lubricante en un mezclador con el fin de obtener la composición final;
 - 30 b) un procedimiento de granulación húmeda que comprende las etapas de
 - amasar el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de carga, aglutinantes, desintegrantes y opcionalmente otros excipientes en un mezclador;
 - 35 - granular la mezcla añadiendo líquido de granulación, preferiblemente agua;
 - tamizar en húmedo los gránulos a través de un tamiz con el fin de segregar los aglomerados más grandes;
 - secar los gránulos en un secador de lecho fluido o en un secador de bandejas a vacío;
 - opcionalmente tamizar en seco los gránulos a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido;
 - 40 - amasar los gránulos con el resto de los excipientes tales como el lubricante o lubricantes, en un mezclador con el fin de obtener la composición final;
 - c) un procedimiento de granulación seca que comprende las etapas de
 - 45 - amasar el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o bien con una porción de los agentes de carga, desintegrante(s), aglutinante(s), agente(s) de control de la fluidez y lubricante(s), o bien con todos los excipientes, en un mezclador;
 - compactar la mezcla en un adecuado compactador de rodillo;
 - reducir las tiras obtenidas en la etapa anterior a pequeños gránulos mediante etapas adecuadas de molienda o tamizado;
 - 50 - opcionalmente amasar los gránulos con el resto de los excipientes en un mezclador con el fin de obtener la composición final;

(iii) comprimir la composición de la primera y segunda capa del comprimido procedentes de la etapa (i) y (ii) en una máquina de comprimir adecuada para formar un comprimido bicapa.

55 Para proporcionar una composición de la primera capa del comprimido, se prepara una solución acuosa alcalina de telmisartán disolviendo el ingrediente activo en agua purificada con la ayuda de uno o más agentes básicos tales como hidróxido de sodio y meglumina. Opcionalmente, se pueden añadir un solubilizante y/o un agente para retrasar la recristalización. El contenido de materia seca de la solución acuosa de partida generalmente es generalmente de 10 a 40 % en peso, preferiblemente de 20 a 30 % en peso. La solución acuosa se seca después por pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas más altas, por ejemplo, comprendidas entre 50 y 100 °C en un secador por pulverización con corrientes paralelas o a contracorriente, a una presión de pulverización, por ejemplo, de 1 a 4 bares. En términos generales, las condiciones del secado por pulverización se eligen preferiblemente de tal manera que se obtenga un granulado secado por pulverización con una humedad residual \leq 5 % en peso, preferiblemente \leq 3,5 % en peso, en el ciclón de separación. Para este fin, la temperatura del aire de salida del secador por pulverización preferiblemente se mantiene a un valor comprendido entre aproximadamente 80

y 90 °C, mientras que los otros parámetros del proceso tales como la presión de pulverización, la velocidad de pulverización, la temperatura del aire de entrada, etc. se ajustan en consecuencia.

El granulado secado por pulverización obtenido es preferiblemente un polvo fino que tiene la siguiente distribución de tamaños de partículas:

5

d_{10} :	$\leq 20 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 10 \mu\text{m}$
d_{50} :	$\leq 80 \mu\text{m}$, preferiblemente de 20 a $55 \mu\text{m}$
d_{90} :	$\leq 350 \mu\text{m}$, preferiblemente de 50 a $150 \mu\text{m}$

10 Después del secado por pulverización, el ingrediente activo telmisartán, así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización, están en un estado sustancialmente amorfo sin que sea detectable ninguna cristalinidad. Desde un punto de vista físico, el granulado secado por pulverización es una solución solidificada o vítrea que tiene una temperatura de transición vítrea T_g preferiblemente $> 50 \text{ }^\circ\text{C}$, más preferiblemente $> 80 \text{ }^\circ\text{C}$.

15 Basado en 100 partes en peso del ingrediente activo telmisartán, el granulado secado por pulverización preferiblemente contiene de 5 a 200 partes en peso de agente básico y, opcionalmente, solubilizante y/o agente para retrasar la cristalización.

El diluyente soluble en agua generalmente se emplea en una cantidad de 30 a 95 % en peso, preferiblemente de 60 a 80 % en peso, con respecto al peso de la composición de la primera capa del comprimido.

20 El lubricante generalmente se añade a la premezcla en una cantidad de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso, con respecto al peso de la composición de la primera capa del comprimido.

La mezcla se realiza en dos etapas, es decir, en una primera etapa de mezcla, se mezclan el granulado secado por pulverización y el diluyente usando, por ejemplo, un mezclador de alta cizalla o un mezclador de caída libre y, en una segunda etapa de mezcla, se amasa el lubricante con la premezcla, preferiblemente también en condiciones de alta cizalla. Sin embargo, el método de la invención no se limita a estos procedimientos de mezcla y, en general, se pueden emplear procedimientos de mezcla alternativos en las etapas c), d) y también en las etapas posteriores f) y g), tales como, por ejemplo, la mezcla en recipiente con un tamizado intermedio.

30 Para proporcionar una composición de la segunda capa del comprimido que comprende amlodipino, se pueden usar varios métodos diferentes de fabricación, por ejemplo los procedimientos de compresión directa, granulación húmeda o compactación en rodillo.

La presente invención se dirige preferiblemente a un método de fabricación de la composición de amlodipino de la segunda capa del comprimido mediante un procedimiento de compresión directa que comprende las etapas de

35 (1) producir una composición que consiste en el ingrediente activo amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de carga, por ejemplo celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico anhidro o almidón pregelatinizado, un desintegrante tal como almidón-glicolato de sodio o crospovidona, un agente de control de la fluidez tal como dióxido de silicio coloidal y/o otros excipientes, mezclando los componentes en un mezclador;

40

(2) opcionalmente tamizar en seco la composición de la etapa (1) a través de un tamiz con el fin de segregar las partículas cohesivas y mejorar la uniformidad de contenido; y

45 (3) mezclar la composición de la etapa (2) y el resto de los excipientes tales como el lubricante estearato de magnesio en un mezclador.

En el caso de granulación húmeda, el amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se premezcla en un granulador de alta cizalla con agentes de carga adecuados tales como celulosa microcristalina, lactosa monohidratada o fosfato cálcico dibásico anhidro, y agentes aglutinantes en húmedo tales como hidroxipropilmetilcelulosa o povidona, desintegrantes tales como crospovidona y opcionalmente otros excipientes adecuados. La aglomeración del polvo se favorece por la adición del líquido de granulación (por ejemplo agua purificada o etanol). Después de la granulación de alta cizalla, el granulado se tamiza en húmedo a través de un tamiz apropiado y posteriormente se seca usando un secador de lecho fluido o un secador de bandejas a vacío. Los gránulos secos se tamizan opcionalmente en seco a través de un tamiz apropiado. Después de la adición del lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) y/o otros excipientes, se amasa la mezcla en un mezclador de caída libre o en un mezclador de alta cizalla.

55

Métodos alternativos para la granulación húmeda del ingrediente activo y excipientes con el líquido de granulación son la granulación en lecho fluido o la granulación en un recipiente.

60

En el caso de compactación con rodillo, o en otras palabras granulación seca, o bien una mezcla de amlodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con una parte de los excipientes usados en el procedimiento de compresión directa, o bien la mezcla completa que contiene todos los excipientes, se procesa a través de un compactador de rodillo convencional para formar tiras, que después son tamizadas hasta gránulos que se mezclan opcionalmente con otros excipientes, tales como deslizantes, lubricantes y antiadherentes.

65

Las composiciones de la primera y segunda capa del comprimido como se han descrito anteriormente se pueden comprimir en comprimidos bicapa del peso deseado con el tamaño y resistencia a la rotura apropiados, usando una máquina de comprimir apropiada. Opcionalmente, durante la fabricación de los comprimidos se puede usar un sistema apropiado de pulverización externa de lubricante para las matrices (troqueles) y punzones para mejorar la lubricación.

Para la producción de comprimidos bicapa de acuerdo con la presente invención, las composiciones separadas de las capas del comprimido se pueden comprimir en una máquina de comprimir de comprimidos bicapa, por ejemplo, una máquina rotatoria en el modo de compresión bicapa, de la manera descrita anteriormente. Para evitar cualquier contaminación cruzada entre las capas del comprimido (lo que podría ocasionar la descomposición del amlodipino), durante la compresión tienen que retirarse cuidadosamente todos los residuos de granulado por medio de una succión intensa de la mesa de los troqueles dentro de la cámara de comprimir.

Se puede usar un método descrito antes para la fabricación de un comprimido según la presente invención para tratar la hipertensión ya sea solo o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones séricas elevadas de la proteína C-reactiva, concentraciones séricas elevadas de lipoproteína, concentración sérica elevada de homocisteína, concentración sérica elevada de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración sérica elevada de la fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración sérica reducida de la lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración sérica reducida de HDL(2b)-colesterol, concentración sérica reducida de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

Es particularmente preferido el tratamiento adicional o prevención de la angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

Para ilustrar adicionalmente la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplos de formulación

Ejemplo 1: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 80 mg / amlodipino 10 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidróxido de sodio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol	337,280	70,267	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	480,000	100,000	
Amlodipino mesilato	12,800		6,400
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Fosfato cálcico dibásico	79,700		39,850
Almidón-glicolato sódico	6,000		3,000
Estearato de magnesio	1,500		0,750
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 2: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 80 mg / amlodipino 5 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidróxido de sodio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol	337,280	70,267	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	480,000	100,000	
Amlodipino besilato	6,944		3,472
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Fosfato cálcico dibásico	85,556		42,778
Almidón-glicolato sódico	6,000		3,000
Estearato de magnesio	1,500		0,750
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 3: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 80 mg / amlodipino 2,5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidróxido de sodio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol	337,280	70,267	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	480,000	100,000	
Amlodipino mesilato	3,200		1,600
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Fosfato cálcico dibásico	89,300		44,650
Almidón-glicolato de sodio	6,000		3,000
Estearato de magnesio	1,500		0,750
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 4: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 10 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	12,840		3,210
Celulosa microcristalina	200,000		50,000
Almidón pregelatinizado	171,160		42,790
Almidón-glicolato de sodio	12,000		3,000
Dióxido de silicio coloidal	2,000		0,500
Estearato de magnesio	2,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	400,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	640,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 5: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	6,420		3,210
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Almidón pregelatinizado	85,580		42,790
Almidón-glicolato de sodio	6,000		3,000
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	440,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 6: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 2,5 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	3,210		3,210
Celulosa microcristalina	50,000		50,000
Almidón pregelatinizado	42,790		42,790
Almidón-glicolato de sodio	3,000		3,000
Dióxido de silicio coloidal	0,500		0,500
Estearato de magnesio	0,500		0,500
Total de la capa de amlodipino	100,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	340,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 7: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 20 mg / amlodipino 10 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	20,000	16,667	
Hidróxido de sodio	1,680	1,400	
Povidona	6,000	5,000	
Meglumina	6,000	5,000	
Sorbitol	84,320	70,267	
Estearato de magnesio	2,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	120,000	100,000	
Amlodipino maleato	12,840		6,420
Lactosa monohidratada	100,000		50,000
Celulosa microcristalina	74,160		37,080
Povidona	6,000		3,000
Crospovidona	5,000		2,500
Estearil-fumarato de sodio	2,000		1,000
Agua purificada *	*		*
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	320,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 8: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 20 mg / amlodipino 5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	20,000	16,667	
Hidróxido de sodio	1,680	1,400	
Povidona	6,000	5,000	
Meglumina	6,000	5,000	
Sorbitol	84,320	70,267	
Estearato de magnesio	2,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	120,000	100,000	
Amlodipino maleato	6,420		3,210
Lactosa monohidratada	100,000		50,000
Celulosa microcristalina	80,580		40,290
Povidona	6,000		3,000
Crospovidona	5,000		2,500
Estearil-fumarato de sodio	2,000		1,000
Agua purificada *	*		*
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	320,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 9: Comprimidos de 2 capas de telmisartán 20 mg / amlodipino 2,5 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	20,000	16,667	
Hidróxido de sodio	1,680	1,400	
Povidona	6,000	5,000	
Meglumina	6,000	5,000	
Sorbitol	84,320	70,267	
Estearato de magnesio	2,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	120,000	100,000	
Amlodipino maleato	3,210		1,605
Lactosa monohidratada	100,000		50,000
Celulosa microcristalina	83,790		41,895
Povidona	6,000		3,000
Crospovidona	5,000		2,500
Estearil-fumarato de sodio	2,000		1,000
Agua purificada *	*		*
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	320,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 10: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 10 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino maleato	12,840		3,210
Celulosa microcristalina	212,000		53,000
Almidón pregelatinizado	169,160		42,290
Óxido de hierro amarillo	2,000		0,500
Dióxido de silicio coloidal	2,000		0,500
Estearato de magnesio	2,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	400,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	640,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 11: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino besilato	6,944		3,472
Celulosa microcristalina	120,000		60,000
Almidón pregelatinizado	70,056		35,028
Óxido de hierro rojo	1,000		0,500
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	440,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 12: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 2,5 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	16,667	
Hidróxido de sodio	3,360	1,400	
Povidona	12,000	5,000	
Meglumina	12,000	5,000	
Sorbitol	168,640	70,267	
Estearato de magnesio	4,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	240,000	100,000	
Amlodipino mesilato	3,200		1,600
Celulosa microcristalina	120,000		60,000
Almidón pregelatinizado	73,300		36,650
Óxido de hierro rojo	0,500		0,250
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	2,000		1,000
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	440,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

ES 2 452 019 T3

Ejemplo 13: **Comprimidos de 2 capas de telmisartán 40 mg / amlodipino 5 mg**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de amlodipino
Telmisartán	40,000	23,529	
Poloxámero	8,000	4,706	
Meglumina	40,000	23,529	
Manitol	80,500	47,353	
Estearato de magnesio	1,500	0,883	
Agua purificada *	*	*	
Total de la capa de telmisartán	170,000	100,000	
Amlodipino maleato	6,420		3,210
Celulosa microcristalina	100,000		50,000
Almidón pregelatinizado	91,580		45,790
Dióxido de silicio coloidal	1,000		0,500
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Total de la capa de amlodipino	200,000		100,000
Total del comprimido de 2 capas	370,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido farmacéutico que comprende una primera capa de telmisartán en una matriz de disolución de comprimido que comprende un agente básico seleccionado de hidróxidos de metales alcalinos, aminoácidos básicos y meglumina, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes, y una segunda capa de amlodipino en una matriz de desintegración o erosión de comprimido.
- 10 2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el telmisartán está en una forma sustancialmente amorfa.
- 15 3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de disolución de comprimido tiene características de liberación inmediata.
- 20 4. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el diluyente soluble en agua se selecciona entre monosacáridos tales como glucosa; oligosacáridos tales como sacarosa y lactosa; y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y xilitol.
- 25 5. El comprimido de la reivindicación 1, en el que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan entre aglutinantes, vehículos, agentes de carga, lubricantes, agentes de control de la fluidez, agentes para retrasar la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes.
- 30 6. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la composición de telmisartán de la primera capa del comprimido se produce secando por pulverización una solución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado secado por pulverización, mezclando dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una premezcla y mezclando dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final.
- 35 7. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la matriz de desintegración o erosión de comprimido de la segunda capa comprende uno o más agentes de carga, un desintegrante, un lubricante y, opcionalmente, un aglutinante, un agente de control de la fluidez u otros excipientes y adyuvantes.
- 40 8. El comprimido de la reivindicación 7, en el que la composición de amlodipino de la segunda capa del comprimido se fabrica por el procedimiento de compresión directa, granulación húmeda o compactación en rodillo.
- 45 9. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la primera capa contiene 10-160 mg, preferiblemente 20-80 mg o 40-80 mg de telmisartán.
- 50 10. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la segunda capa contiene 1-20 mg, preferiblemente 2,5-10 mg de amlodipino.
- 55 11. El comprimido de la reivindicación 1, envasado en un material de envase impermeable a la humedad tal como blisters de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.
12. Un método para la fabricación de un comprimido de la reivindicación 1, para tratar la hipertensión ya sea solo o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones séricas elevadas de la proteína C-reactiva, concentraciones séricas elevadas de lipoproteína (a), concentración sérica elevada de homocisteína, concentración sérica elevada de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración sérica elevada de la fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración sérica reducida de la lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración sérica reducida de HDL(2b)-colesterol, concentración sérica reducida de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.
13. El método de la reivindicación 12, en el que la enfermedad que se trata o previene es angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.