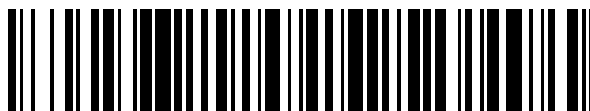


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 154**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4422** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2010 E 10717277 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2538924**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas sólidas de ramipril y besilato de amlodipino y su preparación**

30 Prioridad:

**24.02.2010 IN DE04172010**

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

**05.08.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
(100.0%)  
Brüningstrasse 50  
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**JAISWAL, NILESH;  
KHULLAR, PRAVEEN;  
KULKARNI, AMOL y  
PRAJAPATI, DILIP**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 483 154 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

Formulaciones farmacéuticas sólidas de ramipril y besilato de amlodipino y su preparación

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas estables sólidas que comprenden ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, a su preparación y a su aplicación terapéutica. Esto significa que en esta composición, los dos ingredientes activos están juntos en una forma de dosificación única.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

10 El amlodipino es un bloqueante del canal de calcio desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas tal como se describe en las patentes de EE.UU. 4.572.909 y 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.

El amlodipino se comercializa como la sal de monobencenosulfonato, besilato de amlodipino con el nombre comercial Norvasc® o Istin®. Está disponible en forma de comprimidos orales en presentaciones de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg. Los ingredientes inactivos en los comprimidos de Norvasc® incluyen celulosa microcristalina, fosfato dicálcico dibásico anhidro, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.

15 El besilato de amlodipino es ligeramente soluble en agua y tiene una biodisponibilidad absoluta de 64-90%.

20 El ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y sus sales fisiológicamente aceptables se describen en la patente de EE.UU. No.5.061.722. Químicamente, se designa como éster 1-etílico del ácido (2S,3aS,6aS)-1{-(S)-N-([(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil)octahidro-ciclopentapirrol-2-carboxílico y se usa para el tratamiento de la hipertensión, fallo cardíaco y nefropatía. El ramipril es susceptible de degradarse por hidrólisis a diácido de ramipril [ácido (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-2-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]amino]propanoil]octahidrociclopenta [b]pirrol-2-carboxílico ("Impureza E"). Este es un metabolito activo de ramipril y por lo tanto puede no requerir necesariamente control en la formulación. También es susceptible a ciclación a dicetopiperazina de ramipril [(2S)-2-[(3S,5aS,8aS,9aS)-3-metil-1,4-dioxodecahidro-2H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il]-4-fenilbutanoato de etilo ("Impureza D"). Estas impurezas están definidas en la Farmacopea Europea.

25 Siempre es deseable combinar múltiples ingredientes activos en una única composición farmacéutica. La inclusión de múltiples ingredientes en una composición única generalmente reduce costes y proporciona la comodidad de consumir una medicación única en vez de medicaciones múltiples para tratar síntomas individuales. La ventaja inherente de la terapia de combinación de dosis fija reside en su observancia en aumento debido a que se requieren pocas pastillas. El tratamiento terapéutico se simplifica y hay un mayor potencial de resultados mejorados.

30 Sin embargo, una combinación de ingredientes activos no está exenta de inconvenientes y desafíos a los que hacer frente en el desarrollo de la formulación.

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

35 El amlodipino es, por ejemplo, con densidades aparentes relativamente bajas. Los ingredientes activos presentan flujo deficiente y solubilidad acuosa baja, pueden además contribuir a problemas en la formación de comprimidos o de uniformidad de las unidades de dosificación. Es también un material pegajoso y altamente cohesivo. El besilato de amlodipino es débilmente básico en la naturaleza y con tendencia a la degradación en condiciones de humedad y bajo la exposición a la luz. El principal degradante bajo la exposición a la luz es la Impureza D que es un foto degradante y se forma en condiciones oxidativas. La formación del foto-degradante es mayor cuando el pH del microambiente disminuye.

45 El ramipril tiene algunas características de flujo indeseables, por ejemplo es pegajoso y se puede adherir a superficies tales como las caras de la perforadora y moldes del comprimido, causando problemas en la formación del comprimido, especialmente en las prensas de comprimidos de alta velocidad. El ramipril es débilmente ácido en la naturaleza y es muy sensible a la degradación en condiciones alcalinas, oxidativas y cuando hay presente humedad. La degradación del ramipril se cree que se produce principalmente mediante dos rutas: (a) hidrólisis a ramipril-diácido; y (b) ciclación o condensación a ramipril-dicetopiperazina (ramipril-DKP), que se forma más cuando el pH del microambiente aumenta. Además, la estabilidad de una composición podría verse comprometida debido a la incompatibilidad de un ingrediente activo con un excipiente esencial o incluso entre un mismo segundo ingrediente activo.

50 Además, la estabilidad de una composición podría verse afectada debido a la incompatibilidad de los ingredientes activos con uno o más excipientes esenciales.

En el documento US 2008/0096863, se ha encontrado que se puede preparar una composición estable de una combinación de amlodipino y un inhibidor ACE tal como Ramipril usando agentes basificantes sin necesidad de separación física de los dos ingredientes activos y sin comprometer la estabilidad.

5 Así, hay una necesidad de una nueva forma de dosificación sólida estable que comprenda la combinación específica de Ramipril y besilato de Amlodipino.

También hay una necesidad de formular una combinación de dosis fija estabilizada simplificada de Ramipril y Amlodipino que pueda tener una mejor viabilidad de fabricación a escala industrial y al mismo tiempo también presentar mejor estabilidad que el producto individual específicamente con respecto a la Dicotopiperazina de Ramipril (DKP) y la impureza D del Amlodipino.

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

15 Tal como se usa en la presente memoria, "combinación de dosis fija o FDC" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos presentada en una unidad de dosificación única tal como un comprimido o una forma de dosificación oral

Además de como se usa en la presente memoria, "combinación libre" se refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos dosificados simultáneamente pero como dos unidades de dosificación.

20 Como resultado de estas propiedades biofarmacéuticas complejas, se ha convertido en un desafío el desarrollo de una forma de dosificación de combinación fija de Ramipril y besilato de Amlodipino que sea equivalente a una de sus combinaciones libres.

De acuerdo con esto, sería deseable una formulación sólida de dosificación de combinación fija de Ramipril y besilato de Amlodipino que sea estable y bioequivalente a la combinación libre correspondiente.

Las composiciones farmacéuticas de tal combinación de Amlodipino y Ramipril son difíciles de preparar debido a la incompatibilidad de los ingredientes activos.

25 El ramipril puede mostrar más problemas relacionados con la estabilidad durante la formulación que el Amlodipino. El ramipril muestra tendencia a ser inestable en formulaciones farmacéuticas, siendo los factores que determinan la estabilidad de las formulaciones con ramipril el pH de la formulación que depende de los excipientes usados, el procedimiento de fabricación y almacenamiento; temperatura elevada, humedad y compresión.

30 Otro reto que afrontar es la homogeneidad del Amlodipino en una mezcla lubricada, ya que el contenido de Amlodipino en el peso total del comprimido debería ser muy bajo en comparación con la elevada cantidad de Ramipril.

El objeto de la presente invención es superar al menos parcialmente los inconvenientes anteriormente mencionados que son básicamente 1) Fabricar una formulación simplificada físicamente no separable 2) proporcionar una formulación mejorada específicamente sin ningún agente basificante para alcanzar la estabilidad del producto.

### 35 COMPENDIO DE LA INVENCION

40 El objeto de la invención está relacionado con una composición farmacéutica de dosis fija oral sólida estable en forma de un comprimido que comprende Ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde ramipril en forma de gránulos recubiertos se embebe en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos y en donde el PH de la mezcla de excipientes, después de dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

En una realización preferida, la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa con un pH de 4,7 a 5,0, preferiblemente 4,9, preferiblemente el comprimido se envasa adicionalmente en un paquete de blister dúplex.

45 En una realización preferida de la composición, el Ramipril representa entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 20% en peso de la composición total, preferiblemente aproximadamente 2,5% o aproximadamente 10% en peso de la composición total.

En una realización preferida, el besilato de amlodipino representa entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10% en peso de la composición total y preferiblemente aproximadamente 7,0%.

50 Los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en donde el pH del excipiente es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

En una realización preferida la cantidad de ramipril está comprendida entre 2,5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 2,5mg o 10mg.

En una realización preferida la cantidad de besilato de amlodipino está comprendida entre 5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7mg.

- 5 En una realización preferida la composición sólida está en forma de un comprimido en el que el peso total del comprimido está entre 80mg y 100mg, preferiblemente 100mg.

En una realización preferida la composición tiene menos de aproximadamente 3,19% (p/p) de Ramipril DKP e Impureza D de Amlodipino de menos de aproximadamente 0,14% (p/p) después de 6 meses a 40°C & 75% HR.

- 10 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

1) granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos,

2) secar los gránulos;

3) mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables,

- 15 4) mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa iii);

5) lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y

6) comprimir la mezcla en comprimidos.

- 20 en donde el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usado en la etapa 1 y 3) del procedimiento se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en el que el pH de la mezcla excipiente es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2

En una realización preferida los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxil propil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio

En una realización preferida, el procedimiento comprende además la etapa de recubrir el comprimido y envasarlo en un paquete blister dúplex adecuado.

- 25 En una realización preferida, el procedimiento de la invención comprende la etapa de

1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa

1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.

2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina

- 30 3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad.

3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.

3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.

4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio.

- 35 5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

- 40 Otro objeto de la invención es el uso de una mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas, teniendo la mezcla un pH de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2, para fabricar una composición farmacéutica sólida oral estable e dosis fija que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde la composición sólida toma la forma de un comprimido monocapa con un pH de 4,7 a 5,0, preferiblemente 4,9.

En una realización preferida los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxil propil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio.

En una realización preferida el ramipril está en forma de gránulos recubiertos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino.

Otro objeto de la invención es el uso de Ramipril y besilato de Amlodipino en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial y la prevención de otras enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares y cardiacos e insuficiencia renal en donde dicho medicamento es una composición sólida estable de dosis fija según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La composición farmacéutica sólida oral estable de dosis fija de la invención comprende Ramipril, besilato de Amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el Ramipril está físicamente separado del besilato de amlodipino y se desarrolla sin adición de ningún agente basificante.

10 En una realización específica, el pH de la combinación está entre 4,7-5,0 o es preferiblemente aproximadamente 4,9.

Esta forma de dosificación sólida de combinación de dosis fija es particularmente ventajosa porque el besilato de amlodipino no sufre degradación y este producto de combinación muestra impurezas reducidas y controladas incluso menores que con relación a los productos de referencia individuales con la misma dosis cuando son expuestos a un envase terminado.

15 La preparación de formulaciones farmacéuticas estables de ramipril es complicada porque es susceptible a ciertos tipos de degradación que depende del pH.

La formación de Ramipril DKP es totalmente dependiente del pH de la formulación, especialmente a valores de pH muy bajos. La bibliografía publicada dice que el aumento del pH del microambiente del Ramipril minimiza la formación de impurezas DKP.

20 Mientras con Amlodipino, la Impureza D fotodegradante del Amlodipino se forma más en ambiente alcalino y menos en ambiente débilmente ácido. El pH de los comprimidos de Istin es 7,2 mientras que el pH de Cardace es ~4,2-4,3. (Frente a pH 4,7-5,0 en los comprimidos de Ramipril+Amlodipino).

25 La inclusión de besilato de Amlodipino extragranular (específicamente mezclado en seco) que es básico en la naturaleza en el producto FDC confería el pH del comprimido FDC de entre 4,7-5,0. Así, se mejoró la estabilidad del Ramipril en la formulación de combinación.

Del mismo modo, debido a la naturaleza ácida del ramipril, se mejoró la estabilidad del amlodipino con respecto a la formación de Impureza D /un fotodegradante que se forma más en ambiente alcalino y menos en ambiente ácido).

30 Por lo tanto de esta forma, el efecto sinérgico estabilizante del pH de los dos principios activos y la selección apropiada del grado compresible directo (bajo grado de humedad) de los excipientes permite la formulación de un producto de combinación sensible a la degradación. El resultado era que la Impureza D del Amlodipino y Ramipril DKP se encontraron que eran menores que en sus productos innovadores individuales.

Se prefieren las composiciones de Ramipril y besilato de Amlodipino.

Los dos principios activos están presentes en una forma de dosificación de una unidad tales como comprimidos o pelets, en donde el Ramipril está separado físicamente del besilato de amlodipino.

35 Había una necesidad de formular los dos principios activos en forma de dosificación de comprimidos debido a las ventajas probadas y bien conocidas sobre la forma de dosificación en cápsulas que ya son comercializadas con el nombre comercial de cápsulas RAMISTAR-A, cápsulas NAPRIX-A y cápsulas STAMACE por Lupin Laboratories de India, Libb`s Laboratories de Brasil y Dr. Reddy`s Laboratories de India respectivamente. Las formas de dosificación en comprimidos no requieren condiciones de fabricación especializadas como baja humedad durante el procesado debido a la presencia de gelatina en las carcasas de la cápsula.

40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas, y en donde en pH de la mezcla excipiente es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

45 Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en la presente invención con besilato de amlodipino & ramipril se seleccionan de diluyentes adecuados tales como celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y lubricantes adecuados tales como estearilfumarato de sodio.

En una forma preferida del comprimido, el ramipril está presente en forma de gránulos embebidos en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipina añadido extra granularmente junto con los excipientes.

50 El ramipril se granula con un aglutinante tal como HPMC y los gránulos se secan y se mezclan con excipientes junto con el amlodipino añadido extra granularmente.

Las composiciones preferidas de la presente invención contienen uno o más de los componentes siguientes en el intervalo de concentraciones indicado (% en peso): Ramipril (2,5-10%), besilato de amlodipino (7%), diluyente aproximadamente 35%-50% desintegrante aproximadamente 40-45% 44%, aglutinante aproximadamente 0,4-2% 0,44 -1,77% y lubricante aproximadamente 0,2-0,6%

- 5 Las composiciones más preferidas de la presente invención contienen uno o más de los componentes siguientes en el intervalo de concentraciones indicado (% en peso): Ramipril (2,5-10%), besilato de amlodipino (7%), diluyente aproximadamente 36,73%-45,56%, desintegrante aproximadamente 44%, aglutinante aproximadamente 0,44 - 1,77% y lubricante aproximadamente 0,5%.

- 10 El pH final observado para la fórmula de la invención de comprimidos de combinación de dosis fija de Ramipril y Amlodipino es de 4,7 a 5,0 preferiblemente aproximadamente 4,9, mientras que el pH del producto de referencia individual se ha encontrado que es; 7,2 para el besilato de amlodipino (comprimidos Istin) ~4,2-4,3 para Ramipril (Cardace).

- 15 El material de envasado primario final usado es envasado en blister, es decir, dúplex (300micPVC/90gsmPVdC). Estos materiales evitarán la generación en aumento de la Impureza D en el amlodipino, inhibiendo de esta forma la exposición directa de la luz del sol en el producto de fármaco.

Comportamientos de estabilidad.

La impureza principal que se ha de 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.

- 20 El Ramipril y el Besilato de Amlodipino son bien conocidos en la técnica anterior por su inestabilidad química y por lo tanto tendencia a la degradación. Basado en estudios de compatibilidad extensivos de excipientes de fármacos y de caracterización de excipientes, se formularon juntos los dos principios activos inestables en una forma de dosificación estable, en donde se observó que la formulación de ensayo de formulación era mejor que los productos de referencia individuales con respecto a las impurezas

- 25 En las composiciones según la invención, se encontró 3,19 % (p/p) de Impureza Ramipril DKP (degradante potencial) después de 6 meses a 40°C/75% HR, con respecto al producto de referencia individual Cardace que era 3,29% cuando el Ramipril y la amlodipina estaban físicamente separados. Cuando se compararon los perfiles de impureza del producto de ensayo con las marcas comercializadas como Ramistar-A y/o Stamace, entonces se observó que la impureza Ramipril DKP y la impureza D de Amlodipino eran significativamente menores en la formulación de ensayo.

- 30 Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención fueron sometidas a estudios de estabilidad acelerada en las siguientes condiciones; 40°C & 75 % humedad relativa HR y 25°C & 60 % HR. Estos se evaluaron en base al ensayo, disolución in vitro, contenido de humedad y sustancias relacionadas medidas entre el tiempo de inicio y 6 meses para el Ramipril, así como para el besilato de amlodipino.

- 35 Las composiciones específicas de la invención tienen un impacto decreciente en el perfil de degradación del besilato de amlodipino.

Los resultados proporcionan un descenso significativo en la Imp D de Amlodipino D & Ramipril DKP cuando el Ramipril y el Amlodipino están ambos separados físicamente.

- 40 Específicamente, se investigó que niveles los niveles de impurezas en el Amlodipino son bastante bajos, dentro del límite objetivo en la fórmula en que se añadía Ramipril granulado y Amlodipino en la porción extragranular. Esta composición muestra niveles de impurezas mucho menores que los de los productos de referencia. La adición de Amlodipino extra-granularmente impartía estabilidad significativa a la formulación porque esto conduce a minimizar el contacto partícula a partícula entre los dos principios activos, que son por otra parte individualmente altamente inestables si se formulan con excipientes apropiados.

- 45 La formulación de dos ingredientes activos individuales en una única forma de dosificación era un reto desde el punto de vista de la inestabilidad química.

Esto se consiguió mediante la selección apropiada de mezcla de excipientes o placebo en proporciones adecuadas y mezclados con los ingredientes activos. Era el Ph del placebo el que jugaba un papel importante en la creación de un pH deseado en el microambiente alrededor de los principios activos que estabilizaba el producto.

- 50 Por ello, se usaron en la formulación mezclas de placebos diferentes de diferentes pH y se mostró la estabilidad para estudiar el efecto del "pH de la mezcla de placebos" frente al porcentaje de degradantes potenciales en el producto de combinación de dosis fija.

Los resultados de estabilidad indican claramente una contribución significativa del pH del placebo en la estabilidad de la formulación. La elección del pH adecuado del placebo en la formulación depende ahora del nivel de impurezas en el producto (es decir, Impureza D originada del Amlodipino y Ramipril DKP del Ramipril).

5 Se eligió finalmente el uso del placebo que impartía un pH entre 6,1 y 6,3, preferiblemente 6,2 ya que el nivel de Ramipril DKP era menor en comparación a las formulaciones que tienen un pH de Placebo de 6,4 & 6,7 .

Había una contribución significativa de pH del microambiente alrededor de los principios activos que era responsable de la estabilización del producto de combinación y esta interferencia no se podía anticipar.

Se añadió el peso unitario de los comprimidos de placebo a 50 ml de agua purificada y se agitó manualmente usando una varilla de vidrio limpia y se anotó el pH usando un pH-metro calibrado adecuado.

10 Comportamientos de homogeneidad y uniformidad.

Después de la estabilización del producto, era un reto el desarrollo de una formulación robusta y escalable.

De hecho, el propósito era entonces alcanzar homogeneidad y uniformidad, es decir, igualar las densidades aparentes de los gránulos de Ramipril y la porción extra granular de la formulación para alcanzar una homogeneidad adecuada del principio activo (especialmente Amlodipino).

15 Debido a que se encontró que la densidad aparente de Amlodipino y la celulosa microcristalina era de 0,313 g/ml y 0,347 g/ml respectivamente, era difícil igualarla con la de los gránulos de Ramipril cuya densidad se encontró que era de 0,277 g/ml.

Por lo tanto, había una necesidad de aumentar la densidad aparente de los gránulos de Ramipril.

20 Esto se hizo mezclando con un excipiente de densidad aparente mucho mayor (en la presente memoria como almidón pregelatinizado) de forma que la densidad aparente de los gránulos de Ramipril y el almidón pregelatinizado alcanza un valor próximo a la densidad aparente de la porción extra granular (en la presente memoria besilato de Amlodipino+ celulosa microcristalina).

25 A continuación, para alcanzar una homogeneidad adecuada y mejorar la distribución de los principios activos, se eligió la metodología de mezcla co-tamizado basada en las densidades aparentes. Los resultados con este método eran mejores que con el método "geométricamente" de mezcla.

Comportamientos de disolución.

30 El "comportamiento de disolución" de un comprimido que contiene la combinación de ramipril y besilato de amlodipino se compara con el comportamiento de la disolución de cada producto de referencia en condiciones multimedia de disolución tales como HCl 0,1 N, tampón acetato pH 4,5 y tampón fosfato pH 6,8. El progreso de la disolución se monitorizó a distintos tiempos entre el punto inicial y 60 minutos.

Los resultados muestran que los comportamientos de disolución del comprimido que contiene la combinación de Ramipril y besilato de amlodipino del a invención son equivalentes a los comportamientos de disolución de los comprimidos que contienen cada ingrediente activo ramipril o amlodipino solos.

Bioequivalencia.

35 El estudio de bioequivalencia se alcanzó entre el Producto de Ensayo: Comprimidos de Combinación de Dosis Fija de 10 mg de Ramipril y 5 mg de Besilato de Amlodipino del a invención y combinación de dosis libre del Producto de Referencia: Comprimidos de 10 mg de Cardace® (Ramipril) de Aventis Pharma Ltd., India y comprimidos de 5 mg de ISTIN® (Besilato de Amlodipino) de Pfizer, UK, en ayunas en sujetos humanos varones normales, saludables, adultos, en un estudio cruzado aleatorizado.

40 Metodología:

45 En este estudio participaron un total de 46 sujetos varones adultos, saludables. Los sujetos se confinaron en las instalaciones al menos 10 horas antes de la dosificación hasta 48 horas posteriores a la dosificación durante cada periodo. Después de ayuno de toda la noche de al menos 10 horas, se administró a los sujetos el fármaco de estudio (una dosis oral única del producto de ensayo o ambos productos de referencia mediante un programa aleatorizado) con 240 mL de agua en cada periodo. Se recogieron de los sujetos un total de 29 muestras de sangre (cada una de 6 mL) durante cada periodo de estudio desde la pre-dosificación a 216,00 horas (post-dosificación). Se recogieron las muestras a 72,00, 120,00, 168,00 y 216,00 horas con posterioridad a la dosis de forma ambulatoria. El análisis de las concentraciones de plasma de Ramipril, Ramiprilat y Amlodipino se realizó mediante un método analítico LC-MS/MS validado. Se usó un método no compartimental para calcular los parámetros farmacocinéticos usando un perfil tiempo concentración de fármaco. Se realizó la comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones para evaluar la bioequivalencia de Ramipril, Ramiprilat y Amlodipino.

Conclusión

Basado en el análisis estadístico de Ramipril, Ramiprilat y Amlodipino se concluye que el Producto de Ensayo: COMPRIMIDOS 10/5 mg DE RAMIPRIL & AMLODIPINO es bioequivalente con el Producto de Referencia (1): Cardace (Comprimidos I.P de Ramipril) y el Producto de Referencia (2): ISTIN [Amlodipino (como besilato)] en términos de velocidad y extensión de absorción en ayunas.

Método de fabricación.

El procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende ramipril y besilato de amlodipino, comprende las etapas siguientes:

1. granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos y secar los gránulos,
  2. mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables,
  3. mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa 2 con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa 3);
  4. lubricar la mezcla de la etapa 3); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
  5. Comprimir la mezcla en comprimidos.
- Preferiblemente en la etapa 1) 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.

En una realización preferida, para conseguir la homogeneidad de los comprimidos, el procedimiento comprende las etapas siguientes

- 1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa 1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.
- 2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina
- 3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad.
- 3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.
- 3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.
- 4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio.
- 5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

Ejemplos.

Ejemplo 1. Composición usando el placebo de pH 6,2

Etapa N°	Ingredientes	Mezcla	pH *	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	Principios Activos	4,8-4,9	10,00
2	Besilato de Amlodipino			7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	Placebo/ excipientes	6,2	1,77
4	Almidón Pregelatinizado			44,00
5	celulosa microcristalina			36,73
6	estearilfumarato de sodio			0,50

\* Cantidad de material tomado y dispersado en 50 ml de agua purificada



Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Mezclar geoméricamente el Ramipril con almidón pregelatinizado.
3. Mezclar geoméricamente el Besilato de Amlodipino & celulosa microcristalina & mezclar con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 minutos en un mezclador para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

Tabla No.1

Periodo/Condición de estabilidad	Comprimidos de Ramipril+Amlodipino	
	Impureza D de Amlodipino	Impureza Ramipril DKP
Inicial	No detectado	0.12%
6 M a 40°C & 75% HR	0.1%	3.19%

El estudio del efecto del pH del placebo sobre la estabilización de los dos principios activos en los ensayos adicionales de la formulación se realizó usando diferentes proporciones de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

Ejemplo 2 (comparativo): Composición usando placebo de pH 6,40

S. No.	Ingredientes	Mezcla	pH *	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	Principios Activos	4,8-4,9	10,00
2	Besilato de Amlodipino			7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	Placebo/ excipientes	6,4	1,77
4	Almidón Pregelatinizado			44,00
5	celulosa microcristalina			16,73
6	Estearilfumarato de sodio			0,50

\* Cantidad de material tomado y dispersado en 50 ml de agua purificada

Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Mezclar geoméricamente los gránulos de Ramipril con celulosa microcristalina
3. Mezclar geoméricamente el Besilato de Amlodipino & almidón pregelatinizado & se mezclan con los materiales de la etapa 2 & se mezcla durante 25 minutos en un mezclados para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

Tabla No.2

Periodo/Condición de estabilidad	Comprimidos de Ramipril+Amlodipino	
	Impureza D de Amlodipino	Impureza Ramipril DKP
Inicial	No detectado	0,17%
6 M a 40°C & 75% HR	0.13%	9,8%

5

Ejemplo 3 (comparativo): Composición usando placebo de pH 6,7

S. No.	Ingredientes	Mezcla	pH *	Mg/comprimido
1	Ramiprilo	Principios Activos	} 4,8-4,9	10,00
2	Besilato de Amlodipino			7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	Placebo/ excipientes	} 6,7	1,77
4	Almidón Pregelatinizado			10,00
5	celulosa microcristalina			70.73
6	estearilfumarato de sodio			0,50

\* Cantidad de material tomado y dispersado en 50 ml de agua purificada

Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
- 10 2. Mezclar geoméricamente el Ramipril con almidón pregelatinizado.
3. Mezclar geoméricamente el Besilato de Amlodipino & celulosa microcristalina & mezclar con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 25 minutos en un mezclador para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
- 15 6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

Tabla No.3

Periodo/Condición de estabilidad	Comprimidos de Ramipril+Amlodipino	
	Impureza D de Amlodipino	Impureza Ramipril DKP
Inicial	No detectado	No detectado
6 M a 40°C & 75% HR	0.1%	3,46%

Los resultados de estabilidad de los ejemplos no. 1, 2 y 3 indican claramente una contribución significativa del pH del placebo en la estabilidad de la formulación. La elección del pH adecuado del placebo en la formulación ahora depende del nivel de impurezas en el producto (es decir, Impureza D que se origina a partir de Amlodipino y Ramipril DKP a partir de Ramipril) Se eligió finalmente el uso del placebo que imparte un pH de 6,2 ya que el nivel de Ramipril DKP era el menos en comparación con las formulaciones que tienen pH del Placebo de 6,4 & 6,7

5 Había una contribución significativa del pH del microambiente alrededor de los principios activos que era responsable de la estabilización del producto de combinación.

Después de la estabilización del producto, los experimentos siguientes muestran cómo alcanzar la homogeneidad y uniformidad y desarrollo de una formulación robusta y escalable.

10 Ejemplo 4:

S. No.	Ingredientes	Mg/comprimido
1	Ramipril	2,5
2	Besilato de Amlodipino	7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	0,44
4	Almidón Pregelatinizado	4,40x10 <sup>-2</sup> (44,0)
5	celulosa microcristalina	45.56
6	estearilfumarato de sodio	0,50

Procedimiento:

1. Añadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
2. Co-tamizar los gránulos de Ramipril con celulosa microcristalina a través de un tamiz de malla #30.
- 15 3. Co-tamizar el Besilato de Amlodipino & almidón pregelatinizado & se mezclan con los materiales de la etapa 2 & se mezcla durante 5 minutos en un mezclados para conseguir homogeneidad.
4. Lubricar la mezcla usando estearilfumarato de sodio.
5. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.
- 20 6. Los comprimidos se envasaron en dúplex blancos opacos y se sometieron durante 6 meses a estudios de estabilidad acelerada y en el punto inicial y a intervalos de 6 meses se analizó el porcentaje de degradantes potenciales

En los ejemplos 4 y 5 las cantidades de API y los excipientes son diferentes del ej 1 a 3.

Tabla No.4:

Uniformidad de contenido en los comprimidos de 2,5/5 mg de Ramipril+Amlodipino		
	Contenido de Amlodipino	contenido de Ramipril
Media	94.2%	108.6%
% RSD	5,0 %	3.5%

25 Para conseguir una homogeneidad adecuada y mejorar la distribución de los principios activos se han empleado diferentes metodologías de mezcla basadas en las densidades aparentes.

## ES 2 483 154 T3

El propósito aquí era igualar las densidades aparentes de los gránulos de Ramipril y la porción extra granular de la formulación para alcanzar la homogeneidad adecuada del principio activo (especialmente Amlodipino).

5 Debido a que se encontró que la densidad aparente de Amlodipino y la celulosa microcristalina era de 0,313 g/ml y 0,347 g/ml respectivamente, el propósito era igualarla con la de los gránulos de Ramipril cuya densidad se encontró que era de 0,277 g/ml.

Por lo tanto, el aumento de densidad aparente de los gránulos de Ramipril se realizó mezclando con un excipiente de densidad aparente mucho mayor (en la presente memoria como almidón pregelatinizado) de forma que la densidad aparente de los gránulos de Ramipril y el almidón pregelatinizado alcance un valor próximo a la densidad aparente de la porción extra granular (en la presente memoria besilato de Amlodipino+ celulosa microcristalina).

10 Los ensayos siguientes con esta metodología muestran como alcanzar una buena homogeneidad en la formulación.

Ejemplos 5:

S. No.	Ingredientes	Mg/comprimido
1	Ramipril	2,50
2	Besilato de Amlodipino	7,00
3	Hidroxi propil metil celulosa	0,44
4	Almidón Pregelatinizado	$4,40 \times 10^{-2}$ (44,0)
5	celulosa microcristalina	45.56
6	estearilfumarato de sodio	0,50

Procedimiento:

1. El Ramipril se añadió como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa
- 15 2. Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado.
3. Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina & mezclarlos con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador para alcanzar la homogeneidad.
4. Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40.
- 20 5. Mezclar la etapa 2,3 y 4 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado.
6. Lubricar la mezcla de la etapa 5 usando estearilfumarato de sodio.
7. Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

Tabla No.5:

	Uniformidad de contenido en los comprimidos de 2,5/5 mg de Ramipril+Amlodipino	
	Contenido de Amlodipino	contenido de Ramipril
Media	100,3%	99,1%
% RSD	1,2%	1,6%

## ES 2 483 154 T3

Ejemplo 6: 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 referencia. Estos estudios se realizaron con las condiciones del estudio de perfiles de disolución multimedia establecidas a continuación.

5 Perfil de disolución Multi Media de comprimidos de 10/5 mg de Ramipril+Amlodipino

Tabla no. 6

Liberación de fármaco Amlodipino (%)					
Puntos de tiempo (Min)	5	10	15	30	45
0,1N HCl      75 rpm      900 ml      Pala					
Istin 5mg	95	97	97	96	97
Istin 5mg	97	97	97	96	96
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	87	86	86	88	87
Tampón Acetato pH 4,5      75 rpm      900 ml      Pala					
Istin 5mg	90	94	94	94	93
Istin 5mg	94	94	94	93	95
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	91	93	92	91	92
Tampón Fosfato pH 6,8      75 rpm      900 ml      Pala					
Istin 5mg	79	87	87	88	90
Istin 5mg	80	88	89	90	91
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	79	87	89	87	89
Liberación de fármaco Ramipril (%)					
Puntos de tiempo (Min)	5	10	15	30	45
0,1N HCl      75 rpm      900 ml      Pala					
Cardace 10mg	95	95	96	96	96
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	104	104	104	106	106
Tampón Acetato pH 4,5      75 rpm      900 ml      Pala					
Cardace 10mg	95	96	96	96	96
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	99	100	100	100	101
Tampón Fosfato pH 6,8      75 rpm      900 ml      Pala					
Cardace 10mg	96	96	97	97	97
Ejemplo 1-Producto de Ensayo – Monocapa-	98	99	99	100	100

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de dosis fija oral sólida estable en forma de un comprimido que comprende Ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde ramipril en forma de gránulos recubiertos se embebe en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismos y en donde el PH de la mezcla de excipientes, después de dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el comprimido además se envasa en un en un paquete de blister dúplex.
3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde Ramipril representa entre 2,0% y aproximadamente 20% en peso de la composición total, preferiblemente 2,5% o 10% en peso de la composición total.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el besilato de amlodipino representa entre 5% y 10% en peso de la composición total y preferiblemente 7,0%.
5. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la cantidad de ramipril está comprendida entre 2,5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 2,5mg o 10mg.
6. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la cantidad de besilato de amlodipino está comprendida entre 5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7mg.
7. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un comprimido en donde el peso total del comprimido está entre 80mg y 100mg, preferiblemente 100mg.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene menos de 3,19% (p/p) de Ramipril DKP e Impureza D de Amlodipino de menos de 0,14% (p/p) después de 6 meses a 40°C & 75% HR.
9. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde el procedimiento comprende las etapas de:
- 1) granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos;
  - 2) secar los gránulos;
  - 3) mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables;
  - 4) mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa iii);
  - 5) lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
  - 6) comprimir la mezcla en comprimidos.
- en donde el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usado en las etapas 1) y 3) del proceso se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y mezclas de los mismo y en donde el pH de la mezcla de excipientes después de dispersión en 50 ml de agua purificada es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.
10. El procedimiento de la reivindicación 9 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxil propil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 que además comprende la etapa de recubrir el comprimido y envasarlo en un paquete blister dúplex adecuado.
12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 que comprende la etapa de
- 1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxi propil metil celulosa;
  - 1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado;
  - 2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina;
  - 3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad;

3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40;

3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado;

4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio;

5) 5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.

13. Uso de Ramipril y besilato de Amlodipino en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial y la prevención de otras enfermedades cardiovasculares tales como el infarto de miocardio, trastornos cerebrovasculares y cardiacos e insuficiencia renal en donde dicho medicamento es una composición sólida estable de dosis fija según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.