

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 116**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2009 E 09838914 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2391348**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende amlodipino y losartán con estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

23.01.2009 KR 20090005840

24.04.2009 KR 20090036011

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

09.10.2014

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,
Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, JAE HYUN;
KIM, KYEONG SOO;
YIM, HO TAEK y
IM, JI HYUN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 505 116 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

Composición farmacéutica sólida que comprende amlodipino y losartán con estabilidad mejorada.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino y losartán, que tiene una estabilidad de almacenamiento mejorada.

Antecedentes de la invención

- 10 En el tratamiento de hipertensión para reducir los riesgos de complicaciones tales como cardiopatías coronarias y enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio, es más importante mantener la tensión arterial dentro de un intervalo normal de manera constante que simplemente disminuir el propio nivel de tensión arterial. Por consiguiente, se requiere que los agentes antihipertensores sean eficaces para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión. Además, la terapia avanzada usando una combinación de dos o más fármacos que tienen diferentes acciones farmacológicas hace posible mejorar los efectos preventivos o terapéuticos, disminuyendo los efectos secundarios que surgen de la administración a largo plazo de un fármaco individual.

- 15 Los fármacos antihipertensores notables incluyen diuréticos, agentes simpaticolíticos y vasodilatadores. Los vasodilatadores son los fármacos antihipertensores prescritos más ampliamente, y se dividen en varios grupos según sus acciones farmacológicas que incluyen inhibidores de ECA (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas del receptor de angiotensina II y bloqueantes de canales de calcio.

- 20 Amlodipino es el nombre genérico para dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5-piridina. El besilato de amlodipino está comercializado actualmente como Novasc (marca comercial). El amlodipino es un bloqueante de canales de calcio de acción prolongada que es útil en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como angina, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

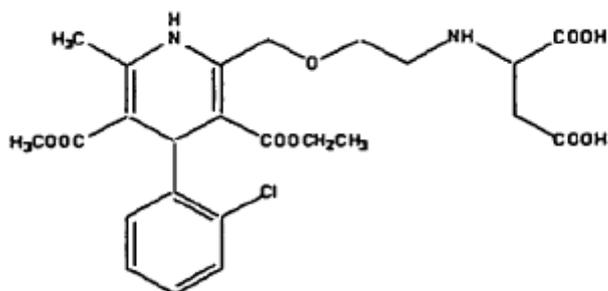
- 25 Losartán es el nombre genérico para 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol, que se ha dado a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.608.075; 5.138.069; y 5.153.197. El losartán potasio está disponible comercialmente como Cozaar (marca comercial). Losartán bloquea la interacción de angiotensina II y su receptor, y se usa principalmente para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastorno circulatorio periférico isquémico, isquemia de miocardio (angina de pecho), neuropatía diabética y glaucoma, y también para prevenir la progresión de insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio.

- 30 El documento WO 2008/044862 da a conocer comprimidos que comprenden amlodipino y losartán en gránulos separados y crospondona como disgregante para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El documento WO 2007/075009 da a conocer comprimidos que comprenden amlodipino y simvastatina en gránulos separados. Los gránulos que comprenden amlodipino comprenden además un agente estabilizante. El documento WO 2008/069612 describe comprimidos que comprenden gránulos de amlodipino y losartán para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

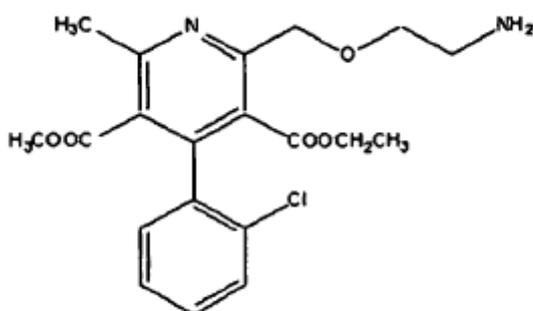
- 35 Los presentes inventores han encontrado que una formulación combinada que comprende amlodipino y losartán que tienen diferentes actividades farmacológicas es útil para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares, y han realizado estudios intensivos sobre una formulación combinada de este tipo. Sin embargo, ha sido difícil lograr el desarrollo de una formulación combinada de amlodipino-losartán estable que puede prepararse de forma fácil y reproducible principalmente debido a las dificultades en la manipulación de los dos fármacos.

- 40 El amlodipino se usa generalmente en la formulación en forma de una sal de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable que es más estable y presenta una mayor solubilidad en agua que una forma de base libre del amlodipino.

- 45 Se notifica que el malato de amlodipino, una de tales sales de adición de ácido de amlodipino, tiende a descomponerse gradualmente con el tiempo tras la formulación para dar aspartato de amlodipino de fórmula (I) o amlo-piridina de fórmula (II), disminuyendo la eficacia de una composición farmacéutica que comprende el mismo (patente estadounidense n.º 6.919.087). Recientemente se ha puesto a disposición para su uso general el besilato de amlodipino que está disponible comercialmente y se da a conocer en el documento EP 244944 (que corresponde a la patente estadounidense n.º 4.879.303), pero también experimenta los problemas mencionados anteriormente tales como descomposición y escasa estabilidad de almacenamiento.



(I)



(II)

5 Los presentes inventores han desarrollado sal de camsilato de amlodipino que presenta propiedades mejoradas en términos de solubilidad y estabilidad que el besilato de amlodipino, y la sal de camsilato está comercializada actualmente como Amodipine (marca comercial). Se ha encontrado, sin embargo, que cuando se formula mediante mezclado simple con losartán, el camsilato de amlodipino presenta una estabilidad de almacenamiento muy escasa probablemente debido a interacciones químicas no deseadas entre el amlodipino, el losartán y los excipientes.

10 Se conoce bien que cuando se calienta en condiciones ácidas, el losartán potasio también se descompone formando productos denominados degradado E o F (véase [Z. Zhao *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 20: 129-136, 1999]). Además, en caso de que el losartán se formule en forma de una formulación combinada mediante mezclado simple con una sal de adición de ácido de amlodipino, el componente ácido de la sal de amlodipino desestabiliza al losartán.

Sumario de la invención

La invención se refiere a las realizaciones tal como se definen en los puntos 1-8 a continuación:

- 15 1. Una composición farmacéutica sólida que comprende formas granulares de amlodipino y losartán que están separadas entre sí, y un agente estabilizante para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en la que el agente estabilizante es un antioxidante, en el que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferol, ácido ascórbico, ácido eritórbico, ácido cítrico, ácido ascorbil-palmitico, ácido etilendiaminatetraacético, piro-sulfito de sodio, y una mezcla de los mismos, en el que el agente estabilizante se usa en una cantidad que oscila entre el 0,005 y el 5% en peso basándose en el peso total de la composición.
- 20 2. La composición para su uso según el punto 1, en la que el antioxidante es un antioxidante neutro.
3. La composición para su uso según el punto 2, en la que el antioxidante neutro es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, o tocoferol.
- 25 4. La composición para su uso según el punto 1, en la que el agente estabilizante está confinado dentro de los gránulos de amlodipino.
5. La composición para su uso según el punto 1, en la que el agente estabilizante se usa en una cantidad que oscila entre el 0,01 y el 1% en peso basándose en el peso total de la composición.
- 30 6. La composición para su uso según el punto 5, en la que el agente estabilizante se usa en una cantidad que oscila entre el 0,02 y el 0,5% en peso basándose en el peso total de la composición.

7. La composición para su uso según el punto 1, en la que los trastornos cardiovasculares se seleccionan del grupo que consiste en angina de pecho, hipertensión, vasoespasmo arterial, venas profundas, hipertrofia cardiaca, infarto cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio.

5 8. La composición para su uso según el punto 1, en la que se usan el amlodipino y el losartán en una razón en peso del intervalo de 1:1 a 1:40.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que contiene amlodipino y losartán, que tiene estabilidad de almacenamiento mejorada debido a la interacción minimizada entre los dos fármacos, amlodipino y losartán.

10 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende formas granulares de amlodipino y losartán que están separadas entre sí, y un agente estabilizante para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares.

Preferiblemente, el agente estabilizante puede ser un antioxidante.

Descripción detallada de la invención

15 La composición farmacéutica sólida de la presente invención que comprende formas de gránulos separados de amlodipino y losartán así como un agente estabilizante tiene la característica de interacción minimizada entre los dos fármacos, lo que conduce a una estabilidad de almacenamiento marcadamente mejorada.

20 El amlodipino usado en la presente invención puede ser una de las diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de amlodipino incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, besilato y camsilato, pero no se limitan a las mismas. Entre estas sales, se prefieren el besilato y camsilato de amlodipino, y se prefiere más el camsilato de amlodipino. Además, el amlodipino usado en la presente invención puede ser amlodipino racémico o S-amlodipino.

El losartán usado en la presente invención puede ser una de las diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables. La sal farmacéuticamente aceptable preferida de losartán es losartán potasio.

25 En la composición de la invención, pueden usarse amlodipino y losartán en cantidades que corresponden a una razón en peso en el intervalo de 1:1 a 1:40, preferiblemente de 1:2 a 1:20.

Cuando la formulación combinada de amlodipino y losartán se prepara mediante mezclado simple de los dos fármacos, se produce la gelificación indeseable de losartán, y el amlodipino puede quedarse atrapado en el interior del gel, haciendo que sea difícil la liberación del amlodipino.

30 Con el fin de superar tal problema de gelificación del losartán, se da a conocer un método que emplea una capa de separación entre amlodipino y losartán en la publicación de solicitud de patente coreana n.º 2008-0052852. Sin embargo, la capa de separación formada mediante este método no mejora significativamente la estabilidad de almacenamiento por el motivo de que se produce una descomposición relativamente rápida del amlodipino debido a la prevención incompleta de la interacción química entre amlodipino o una sal de adición de ácido del mismo y losartán. De hecho, las formulaciones combinadas de los ejemplos comparativos 3 y 4, que se prepararon separando físicamente amlodipino de losartán y granulándolos por separado, generan impurezas relacionadas con la descomposición de amlodipino en cantidades que son de más de 10 veces superiores a las observadas para las formulaciones de sólo amlodipino de los ejemplos comparativos 1 y 2.

40 Para el fin de potenciar la estabilidad de una formulación combinada de amlodipino-losartán, se ha sugerido un método para optimizar el pH de la composición usando un agente acidificante o alcalinizante. Sin embargo, este método tiene el problema de que un pH alto provoca la hidrólisis del resto éster de amlodipino mientras que un pH bajo conduce a la rápida descomposición de losartán. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.919.087 da a conocer el hecho de que una formulación combinada de amlodipino-losartán cuyo pH se ajusta a de 5,5 a 7,0 no presenta suficiente estabilidad.

45 Uno de los métodos para potenciar la estabilidad de una formulación combinada de amlodipino-losartán es recubrir el principio activo con un material de recubrimiento, pero este método requiere un procedimiento de recubrimiento adicional y el uso de una máquina de granulación de lecho fluido. Además, según el método, es difícil preparar de forma reproducible una formulación combinada uniforme.

50 Según una realización preferida, el agente estabilizante de la composición de la invención está confinado en el interior de los gránulos de amlodipino. El agente estabilizante usado en la presente invención funciona potenciando la estabilidad de amlodipino frente a la reacción no deseable con losartán u otros excipientes farmacéuticamente aceptables durante un procedimiento de combinación, y frente a la deformación de amlodipino por la luz, el calor o la humedad con el tiempo. También se espera que el uso del agente estabilizante conduzca a una potenciación de la estabilidad de losartán.

5 El agente estabilizante usado en la presente invención es un antioxidante. Denominados como “antioxidante” son los materiales que funcionan inhibiendo una reacción en cadena de oxidación automática, descomponen peróxidos o inhiben una acción de aceleración de la oxidación por metales. Sorprendentemente se confirma que el uso de un antioxidante da como resultado un aumento significativo de la estabilidad de almacenamiento de la formulación combinada de amlodipino-losartán (véase la tabla 2) por el motivo de que el antioxidante afecta de manera inesperada inhibiendo la promoción de la descomposición de amlodipino por el losartán y reduciendo la generación de impurezas desconocidas relacionadas con el amlodipino.

10 Los ejemplos representativos del antioxidante usado en la presente invención incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, ácido ascórbico, ácido eritórbico, ácido cítrico, ácido ascorbil-palmitico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), piro-sulfito de sodio y una mezcla de los mismos. Entre los antioxidantes anteriores, en la presente invención se prefieren antioxidantes neutros tales como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y tocoferol. Los antioxidantes ácidos y básicos pueden deteriorar menos o más las estabilidades de losartán y amlodipino, respectivamente.

15 El agente estabilizante puede usarse en una cantidad que oscila preferiblemente entre el 0,005 y el 5% en peso, más preferiblemente entre el 0,01 y el 1% en peso, lo más preferiblemente entre el 0,02 y el 0,5% en peso, basándose en el peso total de la composición.

20 La composición de la invención puede comprender portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables en cada uno de los gránulos de amlodipino y losartán. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, manitol, citrato de sodio, fosfato de calcio, glicina, almidón, disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, silicato compuesto y crospovidona) y aglutinantes de granulación (por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica). Además, la composición de la invención puede comprender adicionalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

25 La composición de la invención que comprende el amlodipino y el losartán puede proporcionar efectos preventivos o terapéuticos mejorados para trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, hipertensión, vasoespasma arterial, venas profundas, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.

30 Según una realización preferida, con el fin de confinar el agente estabilizante en el interior de los gránulos de amlodipino, cuando se fabrican los gránulos de amlodipino granulando y secando una mezcla de amlodipino y un excipiente farmacéuticamente aceptable, el agente estabilizante puede añadirse a la mezcla en forma de un polvo o una disolución disuelta en un disolvente. Alternativamente, antes del procedimiento de granulación, puede prepararse un polvo mixto de amlodipino y el agente estabilizante disolviéndolos juntos en un disolvente y entonces secando por pulverización la disolución resultante.

35 En el procedimiento de granulación de cada uno de los gránulos de amlodipino y losartán, pueden usarse técnicas convencionales de granulación por extrusión, granulación por trituración, granulación en seco, granulación de lecho fluido, granulación por electromoción, granulación de lecho fluido electromotriz o granulación por agitación a alta velocidad. Entre estas, se prefieren las técnicas de granulación en seco, granulación de lecho fluido y granulación por agitación a alta velocidad.

40 La composición de la presente invención puede administrarse en forma de un comprimido, una cápsula o múltiples partículas a través de diversas vías de administración oral incluyendo la cavidad oral, la boca y sublingual. Sin embargo, se entiende que la vía de administración de la composición de la invención debe determinarla el doctor al cargo en base a los síntomas y requisitos del paciente.

45 La composición de la invención puede formularse preferiblemente en forma de comprimido. Preferiblemente, un comprimido de este tipo obtenido a partir de la composición de la invención puede tener una capa de recubrimiento externa, y la capa de recubrimiento puede consistir en uno cualquiera de los compuestos de alto peso molecular convencionales que pueden formar el recubrimiento de película. La cantidad de recubrimiento debe reducirse hasta un mínimo para su facilidad de administración y eficacia de fabricación, y puede estar en un intervalo de aproximadamente el 1 al 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 3 al 5% en peso, basándose en el peso total de la formulación. Este recubrimiento puede realizarse según uno cualquiera de los métodos convencionales de recubrimiento de comprimidos. El comprimido que tiene la composición anterior, preparada mediante el método anterior es muy estable en condiciones de almacenamiento convencionales y frente a la luz y la humedad.

50

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: Preparación de comprimido combinado -(I)

- Gránulo de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (amlodipino 5 mg)
hidroxitolueno butilado	0,2 mg

ES 2 505 116 T3

celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
- Gránulo de losartán-	
Losartán potasio	100,0 mg
celulosa microcristalina	150,0 mg
crospovidona	12,0 mg
- Lubricante-	
estearato de magnesio	4,0 mg

5 Se hicieron pasar cada uno de camsilato de amlodipino, celulosa microcristalina, manitol y glicolato sódico de almidón a través de una malla n.º 16 y se mezclaron en un agitador de alta velocidad durante 3 min, se añadió a los mismos una disolución que contenía hidroxitolueno butilado y polivinilpirrolidona en una mezcla de agua purificada y etanol y se agitó durante 5 min. Se rascó el material depositado sobre la pared interior del agitador de alta velocidad y se agitó adicionalmente la mezcla resultante durante 2 min, se secó a 60°C, y se granuló para preparar gránulos de amlodipino que tienen cantidades especificadas de los componentes.

Por otro lado, se mezclaron losartán potasio, celulosa microcristalina y crospovidona y se granularon en seco usando un compactador de rodillos para preparar gránulos de losartán que tienen cantidades especificadas de los componentes.

10 Se mezclaron los gránulos de amlodipino con los gránulos de losartán usando una mezcladora durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a los mismos una cantidad apropiada de estearato de magnesio (lubricante), se mezcló durante 5 min y se formuló la mezcla resultante en forma de un comprimido combinado.

Ejemplo 2: Preparación de comprimido combinado-(II)

15 Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque se usó hidroxitolueno butilado en una cantidad de 1,0 mg.

Ejemplo 3: Preparación de comprimido combinado -(III)

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque se usaron 6,94 mg de besilato de amlodipino (amlodipino 5 mg) en lugar de 7,84 mg de camsilato de amlodipino.

Ejemplo 4: Preparación de comprimido combinado-(IV)

20 Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 3 excepto porque se usó hidroxitolueno butilado en una cantidad de 1,0 mg.

Ejemplo 5: Preparación de comprimido combinado -(V)

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque se usaron 0,5 mg de hidroxianisol butilado en lugar de 0,2 mg de hidroxitolueno butilado.

25 Ejemplo 6: Preparación de comprimido combinado -(VI)

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque se usaron 2,0 mg de tocoferol en lugar de 0,2 mg de hidroxitolueno butilado.

Ejemplo 7: Preparación de comprimido combinado -(VII)

30 Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque se usaron 2,0 mg de ácido eritórbico en lugar de 0,2 mg de hidroxitolueno butilado.

Ejemplo 8: Preparación de comprimido combinado -(VIII)

Se preparó un comprimido combinado recubierto recubriendo el comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1 con una disolución acuosa de Opadry Y-1-7000 (marca comercial).

Ejemplo comparativo1: Preparación de comprimido de sólo amlodipino-(1)

-Gránulo de amlodipino-	
Camsilato de amlodipino	7,84 mg (amlodipino 5 mg)
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg

glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg

-Lubricante-	
Estearato de magnesio	3,0mg

5 Se hicieron pasar cada uno de camsilato de amlodipino, celulosa microcristalina, manitol y glicolato sódico de almidón a través de una malla n.º 16 y se mezclaron en un agitador de alta velocidad durante 3 min, se añadió a los mismos una disolución que contenía polivinilpirrolidona en una mezcla de agua purificada y etanol y se agitó durante 5 min. Se rascó el material depositado sobre la pared interior del agitador de alta velocidad y se agitó adicionalmente la mezcla resultante durante 2 min, se secó a 60°C y se granuló para preparar gránulos de amlodipino que tienen cantidades especificadas de los componentes. Entonces, se mezcló una cantidad apropiada de estearato de magnesio (lubricante) con los gránulos de amlodipino durante 5 min, y se formuló la mezcla resultante en forma de un comprimido.

Ejemplo comparativo 2: Preparación de comprimido de sólo amlodipino-(II)

10 Se preparó un comprimido repitiendo el procedimiento del ejemplo comparativo1 excepto porque se usaron 6,94 mg de besilato de amlodipino (amlodipino 5 mg) en lugar de 7,84 mg de camsilato de amlodipino.

Ejemplo comparativo 3: Preparación de comprimido combinado-(IX)

-Gránulo de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (amlodipino 5 mg)
celulosa microcristalina	90,0 mg
Manitol	40,0 mg
Glicolato sódico de almidón	17,0 mg
Polivinilpirrolidona	5,0 mg

-Gránulo de losartán-	
Losartán potasio	100,0 mg
celulosa microcristalina	150,0 mg
Crospovidona	12,0 mg

-Lubricante-	
estearato de magnesio	4,0 mg

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque no se usó hidroxitolueno butilado.

15 Ejemplo comparativo 4: Preparación de comprimido combinado -(X)

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo comparativo 3 excepto porque se usaron 6,94 mg de besilato de amlodipino (amlodipino 5 mg) en lugar de 7,84 mg de camsilato de amlodipino.

Ejemplo comparativo 5: Preparación de comprimido combinado -(XI)

-Gránulo-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (amlodipino 5 mg)
losartán potasio	100,0 mg
hidroxitolueno butilado	0,2 mg
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg

-Lubricante-	
estearato de magnesio	4,0 mg

20 Se hicieron pasar cada uno de camsilato de amlodipino, losartán potasio, hidroxitolueno butilado, celulosa microcristalina, manitol y glicolato sódico de almidón a través de una malla n.º 16 y se mezclaron en un agitador de alta velocidad durante 3 min, se añadió a los mismos una disolución que contenía polivinilpirrolidona en una mezcla de agua purificada y etanol y se agitó durante 5 min. Se rascó el material depositado sobre la pared interior del agitador de alta velocidad y se agitó adicionalmente la mezcla resultante durante 2 min, se secó a 60°C y se granuló para preparar gránulos que tienen cantidades especificadas de los componentes. Entonces, se mezcló una cantidad apropiada de estearato de magnesio (lubricante) con los gránulos durante 5 min y se formuló la mezcla resultante en forma de un comprimido combinado.

25

ES 2 505 116 T3

A continuación en el presente documento, se muestran las composiciones de formulaciones obtenidas en los ejemplos 1 a 8 y los ejemplos comparativos 1 a 5 en la tabla 1.

Tabla 1

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2	Ej. Comp. 3	Ej. Comp. 4	Ej. Comp. 5
Tipo	Gránulos combinados separados								Formulación individual	Gránulos combinados separados		Gránulos combinados no separados	
(a)	7,84	7,84	-	-	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	-	7,84	-	7,84
(b)	-	-	6,94	6,94	-	-	-	-	-	6,94	-	6,94	-
(c)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
(d)	0,2	1,0	0,2	1,0	-	-	-	0,2	-	-	-	-	0,2
(e)	-	-	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-
(f)	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-	-
(g)	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-
(h)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
(i)	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
(j)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
(k)	100	100	100	100	100	100	100	100	-	-	100	100	100
(l)	150	150	150	150	150	150	150	150	-	-	150	150	-
(m)	15	15	15	15	15	15	15	15	-	-	15	15	-
(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4
(o)	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-

(a) camsilato de amlodipino (b) besilato de amlodipino

5 (c) celulosa microcristalina (d) hidroxitolueno butilado

(e) hidroxianisol butilado (f) tocoferol

(g) ácido eritórico (h) manitol

(i) glicolato sódico de almidón (j) polivinilpirrolidona

(k) losartán potasio (l) celulosa microcristalina

10 (m) crospovidona (n) estearato de magnesio

(o) Opadry Y-1-7000

Ejemplo de prueba 1: Prueba de estabilidad frente a la luz

15 Se realizó una prueba de estabilidad frente a la luz para los comprimidos obtenidos en los ejemplos 1 a 8 y los ejemplos comparativos 1 a 5 midiendo las cantidades de impurezas generadas en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la tabla 2.

-Condiciones de la cámara-

Aparato: Xe-3-HC disponible de Q-Lab Company

Temperatura y humedad: 25°C±2°C / 60%±5% de HR

Iluminación: 0,80 W/m²/nm (1.200.000 lux – directriz ICH), 18,44 h

20 Almacenamiento de la muestra: placa de Petri

-Punto de prueba-

Antes de la prueba y tras exposición a luz de 1.200.000 lux

-Condiciones analíticas (impurezas relacionadas con amlodipino)-

25 Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm) rellena con gel de sílice octadecilsilanizada para cromatografía de líquidos de 5µm

ES 2 505 116 T3

Fase móvil: tampón fosfato: acetonitrilo (58:42, v/v)

Detector: espectrofotómetro ultravioleta (237 nm)

Velocidad de flujo: 1,2 ml/min

Temperatura: 40°C

5 Volumen de inyección: 10 µl

Disolución de extracción: fase móvil

-Condiciones analíticas (impurezas relacionadas con losartán)-

Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm) rellena con gel de sílice octadecilsilanizada para cromatografía de líquidos de 5µm

10 Fase móvil A: tampón fosfato: acetonitrilo (850:150, v/v)

Fase móvil B: acetonitrilo

Sistema de gradiente de concentración

Tiempo (min)	% de fase móvil A	% de fase móvil B
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Detector: espectrofotómetro ultravioleta (250 nm)

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

15 Volumen de inyección: 10 µl

Disolución de extracción: fase móvil

Ejemplo de prueba 2: prueba de estabilidad acelerada

20 Se realizó una prueba de estabilidad acelerada para los comprimidos obtenidos en los ejemplos 1 a 8 y los ejemplos comparativos 1 a 5 midiendo las cantidades de impurezas generadas en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la tabla 2.

-Condiciones de la cámara-

Temperatura: 50°C±2°C

Almacenamiento de muestra: botella de HDPE

-Punto de prueba-

25 Antes de la prueba y tras almacenarse durante 28 días

-Condiciones analíticas-

Idénticas a las del ejemplo de prueba 1

Tabla 2

	Antes de la prueba (% en peso)			Tras la exposición a la luz (Ej. de prueba 1) (% en peso)			Tras almacenarse durante 28 días (Ej. de prueba 2) (% en peso)		
	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)	(a)	(b)	(c)
Ej. 1	N.D.	0,02	0,04	0,11	0,20	0,08	0,03	0,12	0,10
Ej. 2	N.D.	0,01	0,05	0,07	0,15	0,06	0,02	0,08	0,09
Ej. 3	0,01	0,03	0,04	0,33	0,40	0,07	0,10	0,14	0,12
Ej. 4	N.D.	0,04	0,05	0,28	0,30	0,07	0,08	0,10	0,15
Ej. 5	N.D.	0,03	0,06	0,10	0,15	0,08	0,04	0,07	0,09
Ej. 6	N.D.	0,03	0,05	0,17	0,23	0,05	0,07	0,11	0,11
Ej. 7	N.D.	0,02	0,05	0,14	0,19	0,19	0,04	0,08	0,52

ES 2 505 116 T3

Ej. 8	N.D.	0,04	0,07	0,02	0,09	0,08	0,03	0,10	0,18
Ej. comp. 1	N.D.	0,02	-	0,21	0,38	-	N.D.	0,03	-
Ej. comp. 2	N.D.	0,02	-	1,28	1,45	-	N.D.	0,09	-
Ej. comp. 3	N.D.	0,04	0,06	0,86	1,01	0,16	0,15	0,68	0,22
Ej. comp. 4	N.D.	0,03	0,05	3,89	4,13	0,17	0,57	0,65	0,39
Ej. comp. 5	0,04	0,18	0,20	1,09	1,17	0,31	0,59	1,27	0,82

(a) amlo-piridina

(b) impurezas relacionadas con amlodipino

(c) impurezas relacionadas con losartán

5 Tal como puede observarse a partir de la tabla 2, los comprimidos combinados preparados usando el agente estabilizante así como los gránulos separados de amlodipino y losartán según los ejemplos 1 a 8 generaron cantidades incluso más pequeñas de amlo-piridina e impurezas relacionadas con amlodipino y losartán en condiciones de exposición a la luz o de almacenamiento riguroso, presentando de este modo mayor estabilidad de almacenamiento, en comparación con los comprimidos combinados obtenidos en los ejemplos comparativos 3 a 5. Además, algunos comprimidos combinados preparados en los ejemplos generaron cantidades más pequeñas de impurezas, presentando de este modo mayor estabilidad de almacenamiento, incluso en comparación con las formulaciones de sólo amlodipino obtenidas en los ejemplos comparativos 1 y 2.

10 Especialmente, se confirma que los comprimidos preparados en los ejemplos comparativos 3 a 5 no satisfacían los criterios de estabilidad requeridos en la directriz ICH, es decir, generación del 0,5% en peso o menos de impurezas relacionadas con amlodipino en condiciones de almacenamiento a pesar de que se conocieran bien las estructuras de las impurezas.

15 Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debe reconocerse que los expertos en la técnica pueden realizar diversas modificaciones y cambios en la invención que también se encontrarán dentro del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica sólida que comprende formas granulares de amlodipino y losartán que están separadas entre sí, y un agente estabilizante para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en la que el agente estabilizante es un antioxidante, en el que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferol, ácido ascórbico, ácido eritórbico, ácido cítrico, ácido ascorbil-palmitico, ácido etilendiaminatetraacético, piro-sulfito de sodio, y una mezcla de los mismos, en la que el agente estabilizante se usa en una cantidad que oscila entre el 0,005 y el 5% en peso basándose en el peso total de la composición.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el antioxidante es un antioxidante neutro.
3. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que el antioxidante neutro es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado o tocoferol.
- 15 4. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente estabilizante está confinado dentro de los gránulos de amlodipino.
5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente estabilizante se usa en una cantidad que oscila entre el 0,01 y el 1% en peso basándose en el peso total de la composición.
6. Composición para su uso según la reivindicación 5, en la que el agente estabilizante se usa en una cantidad que oscila entre el 0,02 y el 0,5% en peso basándose en el peso total de la composición.
- 20 7. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que los trastornos cardiovasculares se seleccionan del grupo que consiste en angina de pecho, hipertensión, vasoespasmo arterial, venas profundas, hipertrofia cardiaca, infarto cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio.
8. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que se usan amlodipino y losartán en una razón en peso del intervalo de 1:1 a 1:40.