

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 777**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2009 E 09838901 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2413931**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende amlodipino y losartán y procedimiento para producir la misma**

30 Prioridad:

**23.01.2009 KR 20090005840**

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

**26.08.2016**

73 Titular/es:

**HANMI HOLDINGS 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 y  
YIM, HO TAEK**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 580 777 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 y procedimiento para producir la misma

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un método para preparar la misma.

**Antecedentes de la invención**

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

Los fármacos antihipertensores destacados incluyen diuréticos, agentes simpaticolíticos y vasodilatadores. Los vasodilatadores son los fármacos antihipertensores más ampliamente recetados, y se dividen en varios grupos según su acción farmacológica que incluyen inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas del receptor de angiotensina II y bloqueantes de los canales de calcio.

20 Amlodipino es el nombre genérico de 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 se comercializa actualmente como Novase (marca comercial). El amlodipino es un bloqueante de los canales de calcio de acción prolongada que es útil en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como agina, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

25 Losartán es el nombre genérico de 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 potásico está disponible comercialmente como Cozaar (marca comercial). El losartán bloquea la interacción de la angiotensina II y su receptor, y se usa principalmente para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastorno circulatorio periférico isquémico, isquemia miocárdica (angina de pecho), neuropatía diabética y glaucoma, y también para prevenir la progresión de insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio.

30 El documento WO 2008/069612 A1 (D1) enseña una preparación de combinación que comprende amlodipino y losartán. El documento WO 2005/070463 (D2) da a conocer una preparación de combinación para administración oral que comprende camsilato de amlodipino, simvastatina y un agente estabilizante. El documento WO 2008/044862 A1 (D3) se refiere a una preparación combinada para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares basándose en la teoría de cronoterapia, y da a conocer una preparación de combinación funcional  
35 que comprende un bloqueante de los canales de calcio basado en dihidropiridina y un bloqueante del receptor de angiotensina-2 (ARB), en el que se libera rápidamente el ARB mientras se libera el bloqueante de los canales de calcio de dihidropiridina tras un lapso de tiempo.

40 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 desarrollado una composición combinada de amlodipino-losartán de este tipo que tiene propiedades físicas y químicas optimizadas.

**Sumario de la invención**

45 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica sólida que contiene amlodipino y losartán, que muestra altas velocidades de disolución de amlodipino y losartán incluso en condiciones de pH bajo y estabilidad de almacenamiento mejorada.

Según la presente invención, se proporcionan las siguientes realizaciones tal como se define en los puntos 1-5:

50 1. Una composición farmacéutica sólida que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en la que tanto amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en forma de gránulos separados entre sí, y la composición comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que oscila entre el 3 y el 25% en peso basado en el peso total de la composición, en la que la velocidad de disolución de amlodipino medida mediante el método de paletas de la USP, 50 rpm a 37°C, es del 80% o más de la misma en 30 minutos en un intervalo de pH de 1,0 a 2,0.

2. La composición para su uso según el punto 1, que comprende losartán o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que oscila entre el 5 y el 22,3% en peso basado en el peso total de la composición.
3. La composición para su uso según el punto 1, en la que una sal farmacéuticamente aceptable de amlodipino es camsilato de amlodipino.
- 5 4. 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, vena profunda, hipertrofia cardiaca, infarto cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio.
5. Un método para preparar la composición del punto 1, que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí, que comprende las etapas de: a) granular y secar una mezcla de losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener gránulos de losartán; b) granular y secar una mezcla de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener gránulos de amlodipino; y c) mezclar los gránulos de losartán obtenidos en la etapa a) con los gránulos de amlodipino obtenidos en la etapa b).

10 Se da a conocer en el presente documento una composición farmacéutica sólida para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición comprende amlodipino y losartán, preferiblemente, de forma separada entre sí, más preferiblemente, en forma de gránulos separados entre sí. Además, controlar la cantidad de losartán conduce a velocidades de disolución de amlodipino y losartán optimizadas en la composición.

#### 15 Breve descripción de los dibujos

20 Lo anterior y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se considera conjuntamente con los dibujos adjuntos que muestran respectivamente:

Figura 1: velocidades de disolución de amlodipino en HCl 0,01 N (pH 2,0) observadas para los comprimidos preparados en el ejemplo 1 y en el ejemplo comparativo 1, y en el comprimido Amodipin (marca comercial) (ejemplo de prueba 1);

Figura 2: velocidades de disolución de amlodipino en HCl 0,01 N (pH 2,0) observadas para los comprimidos preparados en los ejemplos 1 a 4 (ejemplo de prueba 2);

Figura 3: velocidades de disolución de amlodipino en jugo gástrico artificial (pH 1,2) así como en HCl 0,01 N (pH 2,0) observadas para los comprimidos preparados en los ejemplos 1, 3 y 7, y en los ejemplos comparativos 1 y 2 (ejemplo de prueba 3);

Figura 4: velocidades de disolución de amlodipino en HCl 0,01 N (pH 2,0) observadas para los comprimidos preparados en los ejemplos 4 a 6 y en el ejemplo comparativo 2 (ejemplo de prueba 4); y

Figura 5: velocidades de disolución de losartán en jugo gástrico artificial (pH 1,2) así como en HCl 0,01 N (pH 2,0) observadas para los comprimidos preparados en los ejemplos 1, 3 y 7, en los ejemplo comparativos 1 y 2, y en el comprimido Cozaar (marca comercial) (ejemplo de prueba 5).

#### 35 Descripción detallada de la invención

La composición farmacéutica sólida de la presente invención que comprende amlodipino y losartán muestra altas velocidades de disolución de amlodipino y losartán incluso a un pH bajo, logrando de este modo efectos preventivos o terapéuticos mejorados para trastornos cardiovasculares, en comparación con formulaciones individuales convencionales, minimizando los efectos adversos de los dos fármacos.

El amlodipino usado en la presente invención puede ser una de 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 ellas. Entre estas sales, se prefieren el besilato y el camsilato de amlodipino, y se prefiere más el camsilato de amlodipino. Además, el amlodipino usado en la presente invención puede ser un racemato de amlodipino y S-amlodipino.

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

50 En la composición inventiva, pueden usarse amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades que se corresponden con una razón en peso en el intervalo de 1:2,5 a 1:20, preferiblemente de 1:5 a 1:10.

La composición inventiva puede proporcionar efectos preventivos o terapéuticos mejorados para trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, hipertensión, vasoespasma arterial, vena profunda, hipertrofia cardiaca, infarto cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio.

5 Cuando se prepara la formulación combinada de amlodipino y losartán mezclando simplemente los dos fármacos, se produce gelificación de losartán de manera desventajosa. El losartán se disuelve fácilmente en agua purificada o se libera muy bien a un pH relativamente alto (por ejemplo, pH 6,8), pero se libera muy lentamente a un pH bajo (por ejemplo, pH 2,0 o pH 1,2) a causa de su gelificación. En el caso de Cozaar (marca comercial), una preparación de losartán disponible comercialmente, la velocidad de disolución de losartán es inferior al 30% del mismo en 30 minutos en un intervalo de pH de 1,2 a 2,0. En la formulación combinada de amlodipino y losartán, el amlodipino  
10 puede bloquearse en el interior de la formulación debido a la gelificación de losartán.

Además, la formulación combinada preparada mezclando simplemente amlodipino y losartán tiene una estabilidad en almacenamiento muy baja principalmente debido a una reacción química no deseada entre amlodipino, losartán y excipientes.

15 Con el fin de superar los problemas mencionados anteriormente tales como la gelificación de losartán y el descenso de la estabilidad, la formulación combinada de amlodipino y losartán debe prepararse separando físicamente amlodipino de losartán.

Para separar físicamente amlodipino de losartán para preparar la formulación combinada, puede prepararse un comprimido de dos capas formulando gránulos de amlodipino separados para dar un comprimido, mezclando el comprimido con una mezcla que comprende losartán, y formulando la mezcla resultante para dar un comprimido de dos capas. Sin embargo, este método tiene varios problemas ya que requiere una máquina de prensado de comprimidos de dos capas específica, frecuentemente se produce una desviación de masa doble y se reduce la productividad debido a un descenso de la velocidad de preparación de comprimidos. Por consiguiente, existe la necesidad de un estudio para desarrollar una composición farmacéutica que pueda formularse mediante una máquina de prensado de comprimidos general y un método para preparar los mismos.  
20

25 Además se da a conocer en el presente documento una formulación combinada de amlodipino y losartán en la que el contacto entre los dos fármacos se minimiza separando físicamente amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y granulándolos de manera separada. Por consiguiente, preferiblemente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí.

30 Según una realización de la presente invención, la formulación combinada de amlodipino-losartán en la que se separan entre sí formas granuladas de amlodipino y losartán puede prepararse mediante un método que comprende las etapas de (1) granular amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respectivamente, para obtener gránulos separados respectivos; y (2) mezclar los gránulos. La formulación combinada inventiva preparada mediante el método anterior no sufre descenso de estabilidad a causa de que el mezclado de los gránulos de amlodipino y losartán minimiza la dimensión del contacto entre los dos fármacos debido a las áreas superficiales específicas reducidas de los gránulos y alrededor de los fármacos respectivos con los excipientes usados. Las formulaciones combinadas de los ejemplos 1 a 7 preparados mediante este método muestran una velocidad de disolución de amlodipino aumentada (véase la figura 1), y también muestran una alta estabilidad de amlodipino (véase la tabla 2), en comparación con la formulación combinada del ejemplo comparativo 1, que es un comprimido obtenido mezclando simplemente amlodipino y losartán.  
35  
40

La composición inventiva 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 arábiga). También, la composición inventiva puede comprender además lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.  
45

No obstante, la composición farmacéutica sólida que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí todavía implica el riesgo de que se libere losartán de manera no satisfactoria en condiciones de pH bajo debido a su gelificación. Se espera que este problema dé lugar significativamente efectos no deseados sobre la biodisponibilidad de la formulación ya que la formulación se expone en primer lugar al jugo gástrico ácido que tiene un valor de pH bajo cuando se administra por vía oral. Por consiguiente, considerando que el pH en el estómago de un adulto normal está en un intervalo de 1,0 a 3,5 y que la  $C_{m\acute{a}x}$  de losartán se reduce en aproximadamente el 10% tras la absorción del alimento, es necesario realizar un esfuerzo para desarrollar una formulación que pueda mostrar una alta velocidad de disolución de losartán a lo largo del intervalo de pH normal en el estómago, es decir, pH de 1,0 a 3,5.  
50  
55

Los presentes inventores han encontrado que las velocidades de disolución de amlodipino y losartán dependen

enormemente de la cantidad de losartán usada, especialmente, a un pH bajo. Por tanto, la presente invención también incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica sólida con la cantidad de losartán específica que muestra velocidades de disolución optimizadas de amlodipino y losartán.

5 La composición inventiva que comprende amlodipino y losartán que muestra altas velocidades de disolución de amlodipino y losartán a un valor de pH que oscila entre 1,0 y 2,0, que se corresponde con el del estómago de un adulto normal, contiene losartán en una cantidad que oscila, preferiblemente, entre el 3 y el 25% en peso, más preferiblemente, entre el 5 y el 22,3% en peso basado en el peso total de la composición. Cuando la cantidad de losartán es del 25% en peso o menos, las velocidades de disolución tanto de amlodipino como losartán a un pH bajo aumentan. Específicamente, amlodipino en la formulación combinada que contiene losartán en una cantidad del 25% en peso o menos se libera muy bien incluso en condiciones de pH bajo y, en particular, una formulación de este tipo puede cumplir los criterios de disolución de amlodipino, es decir, el 80% o más de la misma en 30 minutos a pH 1,0~2,0 (véanse las figuras 2 a 4). Además, la formulación combinada que contiene losartán en una cantidad del 25% en peso o menos muestra una velocidad de disolución de losartán significativamente alta en condiciones de pH bajo en comparación con el comprimido Cozaar (marca comercial), la formulación individual de losartán convencional (véase la figura 5). Por consiguiente, se espera que la formulación combinada inventiva pueda mostrar biodisponibilidades de amlodipino y losartán notablemente altas. Mientras que, cuando la cantidad de losartán es inferior al 3% en peso, el tamaño global de la formulación es demasiado grande, lo que deteriora la conformidad del paciente.

20 Según otra realización de la presente invención, la presente invención también incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica sólida que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí, y contiene losartán en una cantidad que oscila entre el 3 y el 25% en peso basado en el peso total de la composición.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende una forma granulada de losartán de la que el porcentaje de gránulos finos que pasan a través de una malla de 75  $\mu\text{m}$  es inferior al 50%, preferiblemente inferior al 25%, más preferiblemente inferior al 10%.

25 Con respecto a esto, los presentes inventores han encontrado que, aparte de la cantidad de losartán usada global, las velocidades de disolución de amlodipino y losartán dependen significativamente del tamaño de partícula de los gránulos de losartán, especialmente, a un pH bajo. Más específicamente, han encontrado que la reducción de la razón parcial de gránulos finos en los gránulos de losartán da como resultado una mejora de las velocidades de disolución de amlodipino y losartán.

30 Por tanto, según la presente invención se incluye una composición farmacéutica sólida que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí, en la que, en una parte de gránulos de losartán, el porcentaje de gránulos finos que pasan a través de una malla de 75  $\mu\text{m}$  es inferior al 50%.

35 La composición inventiva puede comprender además un agente estabilizante tal como un antioxidante que funciona para mejorar la estabilidad de amlodipino frente a la reacción no deseada con otros excipientes farmacéuticamente aceptables durante un procedimiento de combinación, y frente a la deformación de amlodipino por luz o humedad con el paso del tiempo. Los ejemplos representativos de los antioxidantes usados en la presente invención incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico, ácido ascorbilpalmítico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), piro-sulfito de sodio y una mezcla de los mismos. Entre los antioxidantes anteriores, el hidroxitolueno butilado es el más preferido en la presente invención.

40 Según aún otra realización de la presente invención, la presente invención también incluye dentro de su alcance un método para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí, que comprende las etapas de:

- a) granular y secar una mezcla de losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener gránulos de losartán;
- 45 b) granular y secar una mezcla de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener gránulos de amlodipino; y
- c) mezclar los gránulos de losartán obtenidos en la etapa a) con los gránulos de amlodipino obtenidos en la etapa b).

50 En el proceso de granulación de etapa a) o b), pueden usarse técnicas de granulación en húmedo o granulación en seco convencionales.

La composición de la presente invención puede administrarse en forma de un comprimido, una cápsula o multipartículas a través de diversas vías de administración oral incluyendo cavidad oral, boca y zona sublingual. Sin embargo, se entiende que la vía de administración de la composición inventiva debe determinarse por el médico encargado basándose en los síntomas y requisitos del paciente.

55 La composición inventiva puede formularse preferiblemente en forma de comprimido. Preferiblemente, un

5 comprimido de este tipo obtenido a partir de la composición inventiva puede tener una capa de recubrimiento exterior, y la capa de recubrimiento puede consistir en uno cualquiera de los compuestos de alto peso molecular convencionales que pueden formar el recubrimiento pelicular. Se debe reducir la cantidad del recubrimiento a un mínimo para una administración fácil y para la eficacia de fabricación, y puede estar en un intervalo de aproximadamente el 1 al 10% en peso, de manera preferible de aproximadamente el 3 al 5% en peso, basado en el peso total de la formulación. Este recubrimiento puede llevarse a cabo según uno cualquiera de los métodos de recubrimiento de comprimidos convencionales. El comprimido que tiene la composición anterior, preparado mediante el método anterior es muy estable en condiciones de almacenamiento convencionales, y frente a luz y humedad.

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

10 Ejemplo 1: Preparación del comprimido combinado - (1)

-Parte de gránulos de losartán-	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	175,0 mg
crospovidona	12,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
hidroxitolueno butilado	0,1 mg
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes-	
estearato de magnesio	3,0 mg
-Parte de recubrimiento-	
hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

15 Los ingredientes de la parte de gránulos de losartán se granularon en seco usando un compactador de rodillo para preparar la parte de gránulos de losartán que tenía gránulos finos que pasaron a través de una malla de 75  $\mu\text{m}$  en una cantidad del 20% en peso o menos. Los componentes de la parte de gránulos de amlodipino se granularon en húmedo usando 65,0 mg/comprimido de agua purificada, se hicieron pasar a través de una malla y se secaron para preparar la parte de gránulos de amlodipino que tenía las cantidades especificadas de los componentes. La parte de gránulos de amlodipino se mezcló con la parte de gránulos de losartán usando una mezcladora durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió un lubricante de estearato de magnesio a la misma según las cantidades correspondientes y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla resultante se formuló para dar un comprimido y el comprimido formulado se recubrió usando una composición de recubrimiento que tenía las cantidades especificadas de los componentes de la parte de recubrimiento para obtener un comprimido combinado. El comprimido combinado contiene 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán, en el que la cantidad de losartán corresponde a aproximadamente el 12,5% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento.

20 Ejemplo 2: Preparación del comprimido combinado - (II)

-Parte de gránulos de losartán-	
losartán potásico	50,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	175,0 mg
crospovidona	12,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
hidroxitolueno butilado	0,1 mg
dihidrogenofosfato de calcio	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
agua purificada	(65,0 mg)

-Lubricantes- estearato de magnesio	3,0 mg
--	--------

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de dihidrogenofosfato de calcio en vez de celulosa microcristalina en cada una de las partes de gránulos de losartán y amlodipino. El comprimido combinado contiene 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán, en el que la cantidad de losartán corresponde a aproximadamente el 12,5% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento.

5 Ejemplo 3: Preparación del comprimido combinado - (III)

-Parte de gránulos de losartán- losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	175,0 mg
crospovidona	12,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino- camsilato de amlodipino	15,68 mg (10 mg de amlodipino)
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
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes- estearato de magnesio	3,0 mg
-Parte de recubrimiento- hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de cantidades dobles de cada uno de amlodipino e hidroxitolueno butilado. El comprimido combinado contiene 10 mg de amlodipino y 50 mg de losartán, en el que la cantidad de losartán corresponde a aproximadamente el 12,3% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento.

10 Ejemplo 4: Preparación del comprimido combinado - (IV)

-Parte de gránulos de losartán- losartán potásico	100,0 mg
celulosa microcristalina	350,0 mg
crospovidona	24,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino- camsilato de amlodipino	15,68 mg (10 mg de amlodipino)
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
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes- estearato de magnesio	5,0 mg
-Parte de recubrimiento- hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 3 excepto por el uso de cantidades dobles de cada uno de los componentes de la parte de gránulos de losartán y 5 mg de estearato de magnesio. El comprimido combinado contiene 10 mg de amlodipino y 100 mg de losartán, en el que la cantidad de losartán corresponde a aproximadamente el 15,5% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento.

5 Ejemplo 5: Preparación del comprimido combinado - (V)

-Parte de gránulos de losartán-	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	25,0 mg
crospovidona	12,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
hidroxitolueno butilado	0,1 mg
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes-	
estearato de magnesio	3,0 mg
-Parte de recubrimiento-	
hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

Se preparó un comprimido combinado que comprendía losartán en una cantidad de aproximadamente el 20% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de los componentes en cantidades especificadas tal como se describió anteriormente.

Ejemplo 6: Preparación del comprimido combinado - (VI)

-Parte de gránulos de losartán-	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	350,0 mg
crospovidona	24,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
hidroxitolueno butilado	0,1 mg
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes-	
estearato de magnesio	5,0 mg
-Parte de recubrimiento-	
hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

10 Se preparó un comprimido combinado que comprendía losartán en una cantidad de aproximadamente el 8,5% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de los componentes en cantidades especificadas tal como se describió anteriormente.

Ejemplo 7: Preparación del comprimido combinado - (VII)

-Parte de gránulos de losartán-	
losartán potásico	50,0 mg
crospovidona	12,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
hidroxitolueno butilado	0,1 mg
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes-	
estearato de magnesio	3,0 mg
-Parte de recubrimiento-	
hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

Se preparó un comprimido combinado que comprendía losartán en una cantidad de aproximadamente el 22,2% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de los componentes en cantidades especificadas tal como se describió anteriormente.

5 Ejemplo comparativo 1: Preparación del comprimido por compresión directa que comprende una mezcla simple de amlodipino y losartán

-Parte de mezclado-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	150,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	60,0 mg
glicolato sódico de almidón	24,0 mg
polivinilpirrolidona	3,0 mg
-Lubricantes-	
estearato de magnesio	2,0 mg

Todos los ingredientes se mezclaron entre sí según las cantidades correspondientes, y la mezcla resultante se formuló para dar un comprimido por compresión directa. El comprimido por compresión directa contiene 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán, en el que la cantidad de losartán corresponde a aproximadamente el 16,8% del peso del comprimido.

10

Ejemplo comparativo 2: Preparación del comprimido combinado - (VIII)

-Parte de gránulos de losartán-	
losartán potásico	100,0 mg
celulosa microcristalina	38,0 mg
crospovidona	12,0 mg
-Parte de gránulos de amlodipino-	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
hidroxitolueno butilado	0,1 mg
celulosa microcristalina	90,0 mg
manitol	40,0 mg
glicolato sódico de almidón	17,0 mg
polivinilpirrolidona	5,0 mg
agua purificada	(65,0 mg)
-Lubricantes-	
estearato de magnesio	3,0 mg

-Parte de recubrimiento-	
hipromelosa	8,0 mg
hidroxipropilcelulosa	2,0 mg
dióxido de titanio	2,0 mg
talco	0,1 mg
etanol	(200,0 mg)
agua purificada	(50,0 mg)

Se preparó un comprimido combinado que comprendía losartán en una cantidad de aproximadamente el 32,0% del peso del comprimido exceptuando la parte de recubrimiento repitiendo el procedimiento del ejemplo 1 excepto por el uso de los componentes en cantidades especificadas tal como se describió anteriormente.

5 A continuación en el presente documento se muestran en la tabla 1 las propiedades de las formulaciones según los ejemplos 1 a 7 y los ejemplos comparativos 1 y 2.

Tabla 1

	Peso de la formulación (mg)	Cantidad de losartán (mg)	Porcentaje en peso de losartán (%)	Tipo de formulación
Ejemplo 1	400	50	12,5	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)
Ejemplo 2	400	50	12,5	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (no recubierto)
Ejemplo 3	408	50	12,3	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)
Ejemplo 4	647	100	15,5	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)
Ejemplo 5	250	50	20,0	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)
Ejemplo 6	589	50	8,5	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)
Ejemplo 7	225	50	22,2	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)
Ejemplo comparativo 1	297	50	16,8	Comprimido que comprende la mezcla de losartán y amlodipino (no recubierto)
Ejemplo comparativo 2	313	100	32,0	Comprimido que comprende los gránulos separados de losartán y amlodipino (recubierto)

Ejemplo de prueba 1: Prueba de disolución de amlodipino

10 El comprimido combinado que contiene 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán obtenido en el ejemplo 1, el comprimido preparado por compresión directa que comprende la mezcla de losartán y amlodipino obtenido en el ejemplo comparativo 1, y Amodipin (marca comercial) como formulación de camsilato de amlodipino, se sometieron independientemente a una prueba de disolución del fármaco en las siguientes condiciones.

-Condiciones de prueba-

Efluente: 500 ml de HCl 0,01 N (pH 2,0)

Sistema de prueba de disolución: método de paletas de la USP, 75 rpm

15 Temperatura: 37°C

-Condiciones analíticas-

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

Fase móvil: una mezcla de metanol y dihidrogenofosfato de potasio 0,03 M (600:400, v/v)

Detector: espectrofotómetro ultravioleta (350 nm)

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

Volumen de inyección: 20 µl

5 -Criterios de velocidad de disolución-

más del 80% a los 30 minutos

-Resultados-

10 Tal como se muestra en la figura 1, el comprimido combinado preparado usando los gránulos separados de amlodipino y losartán según el ejemplo 1 mostró una velocidad de disolución de amlodipino mayor en dos veces o más que la del comprimido por compresión directa obtenido en el ejemplo comparativo 1. Además, la velocidad de disolución del comprimido preparado en el ejemplo comparativo 1 no satisfizo los criterios requeridos, mientras que la del comprimido del ejemplo 1 cumplió los criterios.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de disolución de amlodipino para las formulaciones de los ejemplos 1 a 4

15 Se sometió cada uno de los comprimidos combinados de los ejemplos 1 a 4 a prueba de disolución de fármaco en las mismas condiciones analíticas y de prueba del ejemplo de prueba 1.

-Resultados-

20 Tal como puede observarse en la figura 3, los comprimidos combinados obtenidos en los ejemplos 2 a 4 mostraron velocidades de disolución de amlodipino estables y altas, similares a las del comprimido del ejemplo 1 en HCl 0,01 N (pH 2,0). Se confirma a partir del resultado, que los comprimidos combinados muestran velocidades de disolución de amlodipino estables y altas independientemente del tipo de excipiente, y la cantidad de amlodipino o la parte de gránulos de losartán, solo si el porcentaje en peso de losartán en el comprimido combinado no va más allá de un nivel apropiado.

Ejemplo de prueba 3: Prueba de disolución de amlodipino para las formulaciones de los ejemplos 1, 3 y 7, y los ejemplos comparativos 1 y 2

25 Se sometió cada uno de los comprimidos preparados en los ejemplos 1, 3 y 7, y los ejemplos comparativos 1 y 2 a una prueba de disolución de fármaco en las mismas condiciones analíticas y de prueba del ejemplo de prueba 1.

-Condiciones de prueba-

Efluente: 900 ml de jugo gástrico artificial (pH 1,2) o HCl 0,01 N (pH 2,0)

Sistema de prueba de disolución: método de paletas de la USP, 50 rpm

30 Temperatura: 37°C

-Resultados-

El sistema de prueba de disolución anterior (método de paletas de la USP, 50 rpm) es el más ampliamente usado para evaluar la velocidad de disolución de fármaco para las formulaciones orales, y el efluente usado (el jugo gástrico artificial (pH 1,2) o HCl 0,01 N (pH 2,0)) tiene un pH similar al del tracto gastrointestinal.

35 Tal como se muestra en la figura 3, los comprimidos combinados obtenidos en los ejemplos 1, 3 y 7 mostraron velocidades de disolución de amlodipino incluso mayores que las de los comprimidos obtenidos en los ejemplos comparativos 1 y 2. El resultado sugiere que la velocidad de disolución a los 30 min de la formulación, que contiene gránulos separados de losartán y amlodipino y comprende losartán en una cantidad del 25% en peso o menos, fue del 80% o más a pH bajo (pH 1,2 y pH 2), lo que cumple los criterios.

40 Ejemplo de prueba 4: Prueba de disolución de amlodipino para las formulaciones de los ejemplos 4 a 6 y el ejemplo comparativo 2

Se sometió cada uno de los comprimidos combinados obtenidos en los ejemplos 4 a 6 y el ejemplo comparativo 2 a una prueba de disolución de fármaco en las mismas condiciones analíticas y de prueba del ejemplo de prueba 1.

-Resultados-

45 Tal como se muestra en la figura 4, las velocidades de disolución de los comprimidos combinados obtenidos en los ejemplos 4 a 6 a los 30 minutos fueron del 80% o más, lo que era idéntico al resultado del ejemplo de prueba 3.

Ejemplo de prueba 5: Prueba de disolución de losartán para las formulaciones de los ejemplos 1, 3 y 7, y los ejemplos comparativos 1 y 2

Se sometió cada uno de los comprimidos obtenidos en los ejemplos 1, 3 y 7, los ejemplos comparativos 1 y 2, y Cozaar (marca comercial) a una prueba de disolución de fármaco en las siguientes condiciones.

5 -Condiciones de prueba-

Efluente: 900 ml de jugo gástrico artificial (pH 1,2) o HCl 0,01 N (pH 2,0)

Sistema de prueba de disolución: método de paletas de la USP, 50 rpm

Temperatura: 37°C

-Condiciones analíticas-

10 Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm) cargada con gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía líquida de 5 µm

Fase móvil:

fase móvil A – tampón fosfato:acetonitrilo (850:150, v/v)

fase móvil B – acetonitrilo

15 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

Volumen de inyección: 10 µl

-Resultados-

20 El sistema de prueba de disolución anterior (método de paletas de la USP, 50 rpm) es el más ampliamente usado para evaluar la velocidad de disolución de fármaco para las formulaciones orales, y el efluente usado (el jugo gástrico artificial (pH 1,2) o HCl 0,01 N (pH 2,0)) tiene un pH similar al del tracto gastrointestinal.

25 Tal como se muestra en la figura 5, los comprimidos combinados obtenidos en los ejemplos 1, 3 y 7 mostraron velocidades de disolución de losartán incluso mayores que las de los comprimidos obtenidos en los ejemplos comparativos 1 y 2, y Cozaar (marca comercial) que es una formulación individual de losartán.

Ejemplo de prueba 6: Prueba de estabilidad de amlodipino

Se realizó una prueba de estabilidad para el comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1, que se preparó usando los gránulos separados de amlodipino y losartán, y el comprimido por compresión directa obtenido en el ejemplo comparativo 1 en las siguientes condiciones.

30 Condiciones de incubación: Botella de HDPE a 40°C/humedad relativa del 75%

Tiempo de incubación: 0, 1, 2, 4 y 6 meses

Objeto de la prueba: amlodipino

Condiciones analíticas: las condiciones analíticas del ejemplo 1

Los resultados se muestran en la tabla 2.

35 Tabla 2

Formulación	0	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
Ejemplo 1	100,0%	99,9%	99,6%	99,8%	99,5%
Ejemplo comparativo 1	100,2%	97,8%	94,9%	90,3%	85,7%

Tal como se muestra en la tabla 2, el comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1 mostró una estabilidad de amlodipino mayor en comparación con el comprimido preparado por compresión directa obtenido en el ejemplo comparativo 1.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica sólida que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en la que tanto amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en forma de gránulos separados entre sí, y la composición comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que oscila entre el 3 y el 25% en peso basado en el peso total de la composición, en la que la velocidad de disolución de amlodipino medida mediante el método de paletas de la USP, 50 rpm a 37°C, es del 80% o más de la misma, en 30 minutos y en un intervalo de pH de 1,0 a 2,0.  
5
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende losartán o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que oscila entre el 5 y el 22,3% en peso basado en el peso total de la composición.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que una sal farmacéuticamente aceptable de amlodipino es camsilato de amlodipino.
- 15 4. 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, vasoespasma arterial, vena profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.
5. Método para preparar la composición según la reivindicación 1 que comprende formas granuladas de amlodipino y losartán separadas entre sí, que comprende las etapas de:  
20 a) granular y secar una mezcla de losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener gránulos de losartán;  
b) granular y secar una mezcla de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener gránulos de amlodipino; y  
25 c) mezclar los gránulos de losartán obtenidos en la etapa a) con los gránulos de amlodipino obtenidos en la etapa b).

FIG. 1

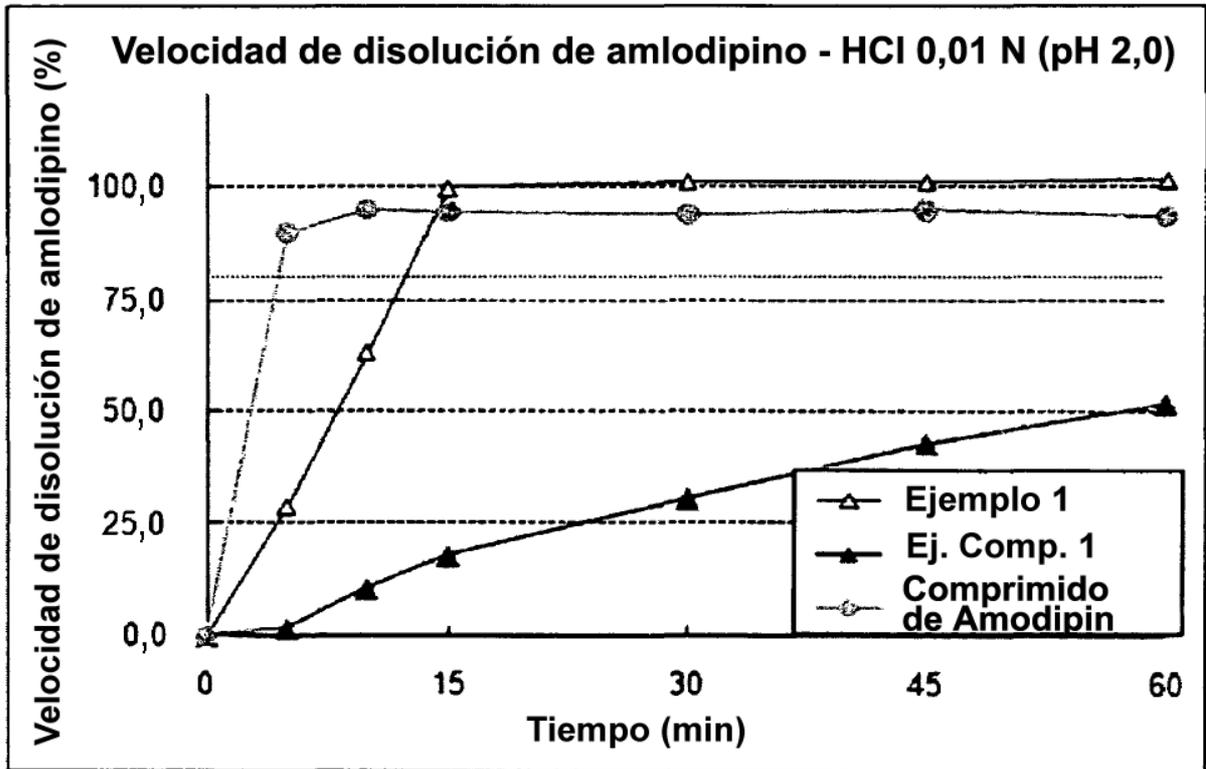


FIG. 2

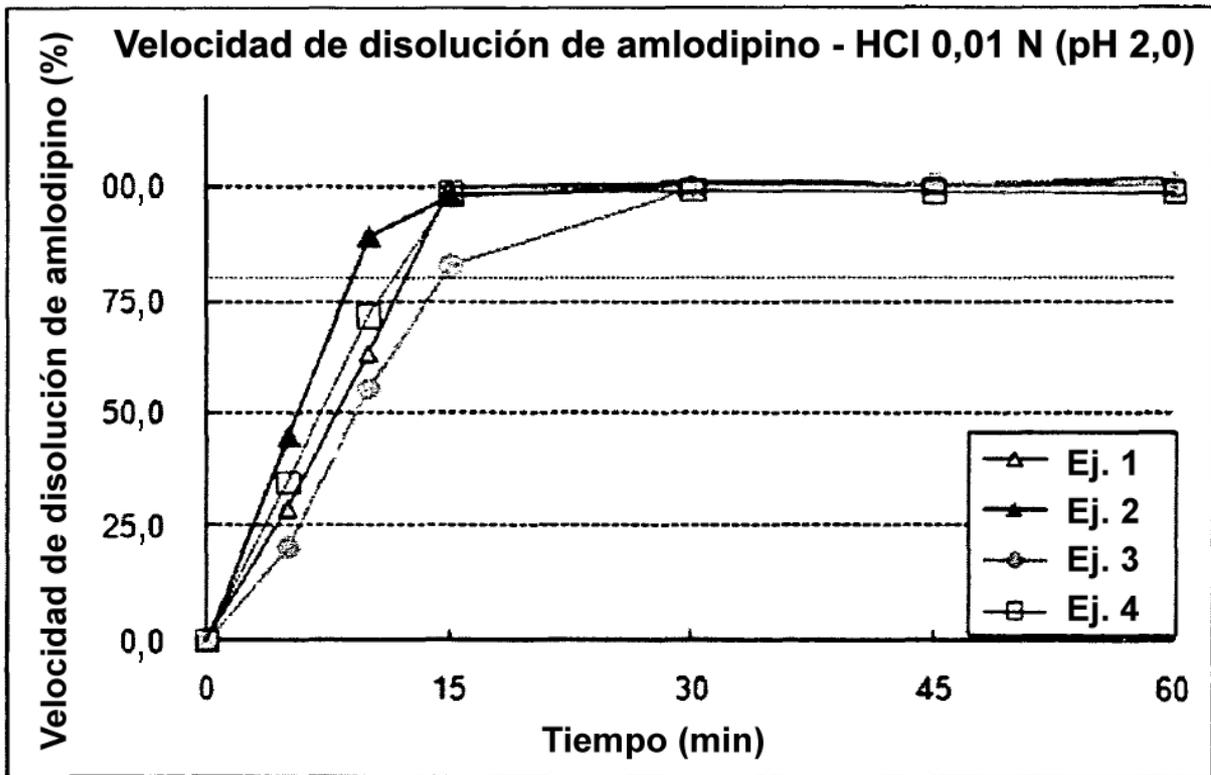


FIG. 3

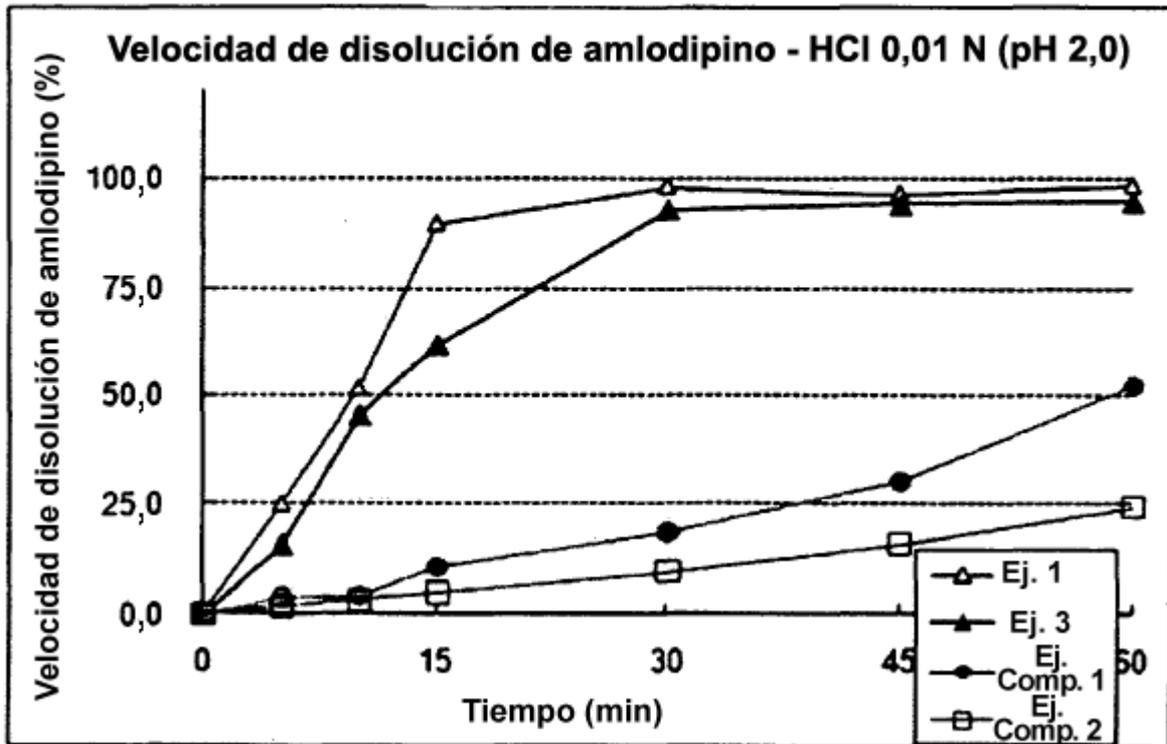
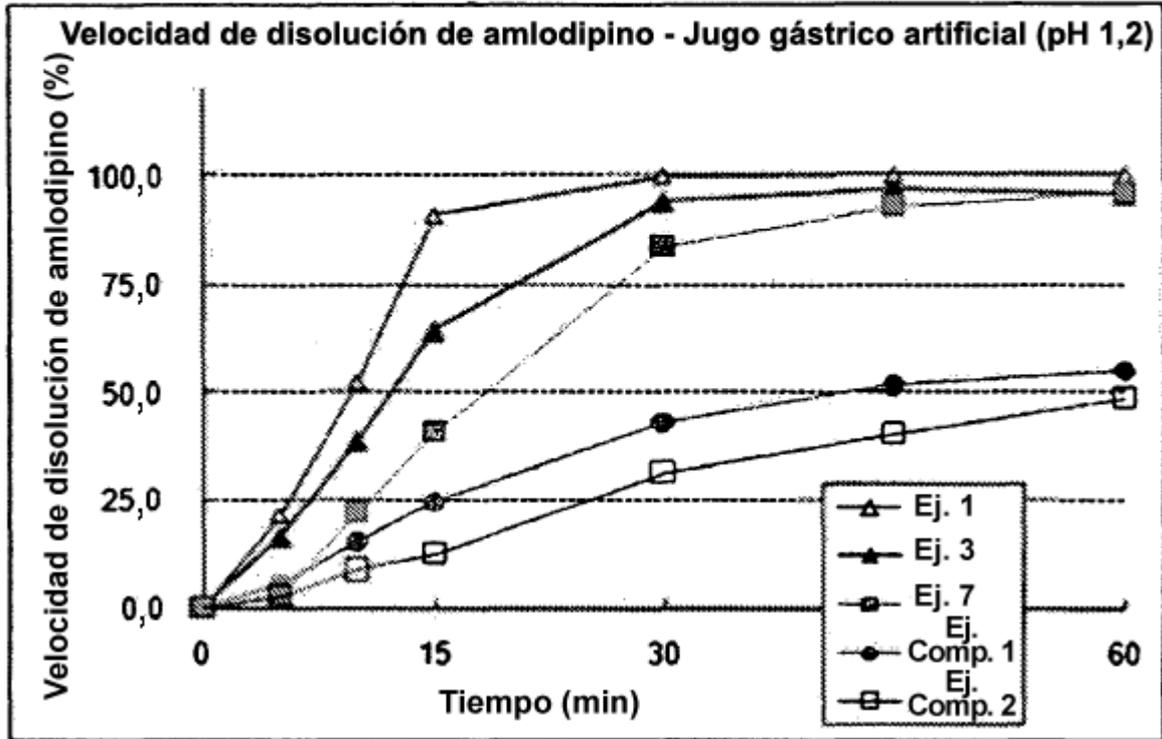


FIG. 4

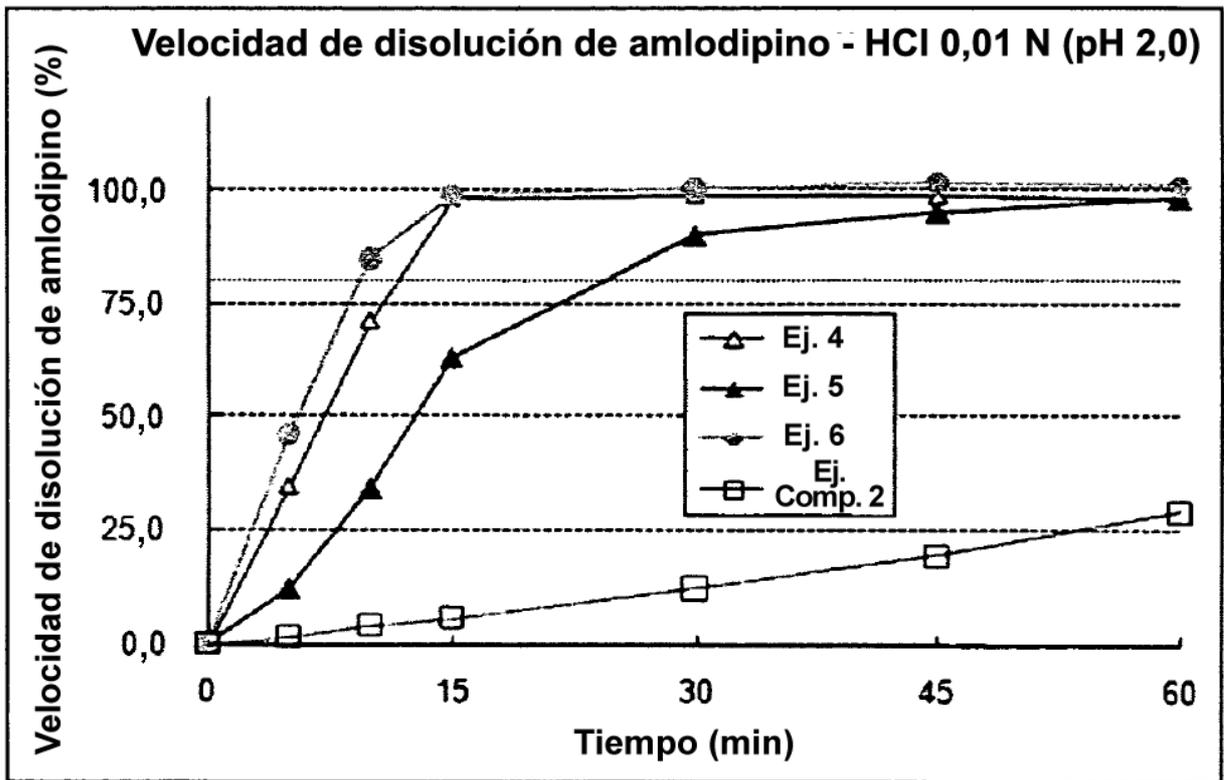


FIG. 5

