

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 731**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009 E 09755847 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2370065**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II y/o un diurético**

30 Prioridad:

**27.11.2008 DE 102008059206**

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

**07.10.2016**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KUHL, ALEXANDER;  
BRENDL, ERICH;  
BRÖCKER, FRANK;  
FUNKE, ADRIAN;  
OHM, ANDREAS;  
KVESIC, DENNIS y  
VOLKMER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 585 731 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

Forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II y/o un diurético

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principios activos de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, caracterizada porque el núcleo es un sistema de liberación osmótico, caracterizada porque la envoltura del sistema de liberación osmótico se compone de acetato de celulosa o de una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol, así como caracterizada adicionalmente porque nifedipino o nisoldipino se encuentran en el núcleo y el antagonista de angiotensina II y/o el diurético en un revestimiento de manto en torno al núcleo y caracterizada porque el revestimiento de manto contiene al menos un polímero formador de película adecuado para la liberación rápida de principios activos, en donde el polímero formador de película es polialcohol vinílico parcialmente hidrolizado y caracterizada adicionalmente porque se liberan al menos un 85 % de nifedipino o nisoldipino (referido a la cantidad total declarada del principio activo respectivo) en un periodo de tiempo de 24 horas, del 5 al 17% de nifedipino o nisoldipino en el periodo de 4 horas y del 43 al 80 % de nifedipino o nisoldipino en el periodo de 12 horas según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (aparato de palas) y al menos el 60% del antagonista de angiotensina II y/o del diurético (referido a la cantidad total declarada del principio activo respectivo) en el periodo de 30 minutos según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (aparato de palas) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de medio adecuado, así como a procedimientos para su preparación, su uso como medicamento, así como a su uso para la profilaxis, profilaxis secundaria o tratamiento de enfermedades.

10 El objetivo principal de la terapia farmacológica de hipertensión es controlar la presión sanguínea con el fin de evitar secuelas tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y lesiones en los órganos finales. El ajuste inicial de pacientes que sufren de hipertensión se inicia generalmente con una monoterapia de un preparado contra la hipertensión (European Society of Hypertension Guidelines 2007, Joint National Committee VII (JNC VII) Guidelines, Japanese Society of Hypertension (JSH) Guidelines). Se espera que, cuando se usan monoterapias con preparados contra la hipertensión, un número de pacientes no logre la presión sanguínea objetivo requerida, tal como se describe en las directrices internacionales. En los Estados Unidos de América, aproximadamente el 33 % de los pacientes de hipertensión que se ajustan a monoterapia se reajustan a una segunda línea de terapia dentro del primer año.

15 Los antagonistas de calcio tales como, por ejemplo, nifedipino y nisoldipino se usan, como principios activos establecidos, exitosamente en terapia de hipertensión. Los ejemplos mostrados son familiares para la persona experta en la técnica y se describen en la bibliografía relevante. A través del efecto directo en los vasos sanguíneos arteriales, éstos reducen la presión sanguínea de forma fidedigna en una gran proporción de pacientes. Sin embargo, provocan un incremento en la presión de filtración en el riñón por dilatación preferencial de las arteriolas aferentes. En el caso de un riñón dañado previamente, esto puede conducir a un estrés incrementado en el aparato de filtración y se puede manifestar por proteinuria en pacientes. Este efecto se puede evitar por adición de una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista de angiotensina II. Antagonistas de angiotensina II adecuados son todos los antagonistas de angiotensina II conocidos tales como, por ejemplo, azilsartán, candesartán, embursartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán, valsartán u olmesartán. Los ejemplos mostrados son familiares para la persona experta en la técnica y se describen en la bibliografía relevante. Dado que los antagonistas de angiotensina II tienen también un efecto dilatador en la región de la arteriola eferente, la administración adicional de estas sustancias puede evitar el incremento indeseado en la presión de filtración.

20 Como se desvela en Hayashi K; Nagahama T, Oka K, Epstein M, Sarute T: Disparate effects of calcium antagonists on renal microcirculation. *Hypertens Res* 1996; 19: 31-36, la combinación de nifedipino o nisoldipino con un antagonista de angiotensina II provoca una reducción muy buena en la presión sanguínea conjuntamente con una carga reducida del riñón. Esto representa un avance terapéutico considerable. Es adicionalmente posible, mediante la combinación, reducir también otros efectos secundarios tales como los edemas periféricos que tienen lugar con antagonistas de calcio, y la estimulación, causada por liberación refleja de noradrenalina, del sistema nervioso simpático. Además, resultados de estudios recientes (ACCOMPLISH; American Cardiology Congress Jamerson KA, y col. 31 de marzo de 2008; Chicago, IL.) muestran que son ventajosas combinaciones fijas no sólo con respecto a velocidades de control de presión sanguínea sino, cuando se usa un antagonista de calcio, también con respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

25 En casos de enfermedades que requieren tratamiento durante un periodo prolongado, o para la profilaxis a largo plazo de enfermedades, es deseable mantener la frecuencia de ingesta de medicamentos tan baja como sea posible. Esto no sólo es más cómodo para el paciente, sino que también incrementa la fiabilidad del tratamiento reduciendo las desventajas de la ingesta irregular. La reducción deseada en la frecuencia de ingesta, por ejemplo de una administración de dos veces al día a una vez al día, se puede lograr prolongando los niveles de plasma terapéuticamente eficaces mediante la liberación modificada de principios activos de las formas de dosificación.

30 Después de la ingesta de formas de dosificación con liberación de principios activos modificada es adicionalmente posible reducir, nivelando la evolución de los niveles plasmáticos (minimizando la denominada relación de picos-depresiones), es decir evitando las concentraciones altas de principio activo en plasma que se observan frecuentemente después de administración de formas farmacéuticas de liberación rápida, la aparición de efectos secundarios indeseados correlacionados con los picos de concentración.

35 Es ventajoso especialmente para la terapia a largo plazo o para la profilaxis a largo plazo y para la profilaxis secundaria de enfermedades cardiovasculares tener los principios activos disponibles en una forma que, mediante una liberación modificada de principios activos, dé como resultado una reducción en la relación picos-depresiones y haga posible la administración una vez al día.

En el desarrollo de las formulaciones, se deben tener en cuenta también las propiedades fisicoquímicas y biológicas

de los principios activos, por ejemplo la solubilidad en agua relativamente baja de nifedipino (aprox. 9 mg/l) y la semivida en plasma de aproximadamente 2 horas. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas especiales en las que el nifedipino y/o el nisoldipino sufren una liberación modificada, teniendo en cuenta sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, son necesarias para la administración deseada una vez al día.

5 Los antagonistas de angiotensina II en forma de sus productos comerciales se comercializan todos como formulaciones de liberación rápida (liberación inmediata (IR)) debido a que, a pesar de su semivida en plasma dominante corta, sus efectos persisten durante más de 24 horas. Así es deseable proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda al menos un antagonista de angiotensina II y nifedipino o nisoldipino, en la que el antagonista de angiotensina II se libere rápidamente y el difedipino o el nisoldipino se libere en forma modificada.

10 En vista de las propiedades biológicas de nifedipino y/o nisoldipino y de los antagonistas de angiotensina II, es crucial que ambos principios activos se absorban desde las secciones bajas del intestino sin pérdida significativa de biodisponibilidad. Éste es el caso con sólo aproximadamente el 30-50 % de todos los principios activos, y por lo tanto la selección apropiada de los principios activos de combinación es crucialmente importante para desarrollar un producto de combinación de IR/liberación lenta.

15 Los diuréticos son medicamentos que se usan para eliminar agua del cuerpo humano o animal. En parte, también se incrementa la eliminación de sales. Esto da como resultado una reducción del volumen de plasma y de la resistencia periférica. Los diuréticos se usan principalmente para bajar la presión sanguínea. Hay diversos tipos de diuréticos. Inhibidores de carboanhidrasa (acetazolamida): bloqueo de secreción protónica y reabsorción de bicarbonato sólido, principalmente en el túbulo proximal. Actualmente el uso se limita casi exclusivamente a oftalmología para el tratamiento de glaucomas. Diuréticos de asa (furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, piretanida): inhibición reversible de un sistema vehículo de Na/2Cl/K en el miembro ascendente grueso del asa de Henle. Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno): bloqueo de los canales de Na en el túbulo distal final y en el tubo colector, inhibición de la reabsorción de Na, como consecuencia secreción de K reducida. Antagonistas de aldosterona (espironolactona, canreonato de potasio, eplerenona): unión competitiva en el receptor de aldosterona, como consecuencia inhibición de la reabsorción de Na y de secreción de K, que se usan en el caso ascitis asociada con cirrosis del hígado como compuesto terapéutico adicional en caso de insuficiencia cardíaca crónica. Diuréticos de tiazida y diuréticos de otras sulfonamidas (hidroclorotiazida (=HCTZ), clorotiazida, clortalidona, xipamida, indapamida, mefrusida): inhibición reversible del cotransporte de Na-Cl en el túbulo distal temprano (luminal), inhibición de carboanhidrasa, reducción de GFR, hidroclorotiazida que se usa frecuentemente en combinación con agentes antihipertensión. La adición de un diurético tal como, por ejemplo, HCTZ en monoterapia potencia la acción hipotensora de la combinación.

20 Se conocen combinaciones de un diurético y antagonistas de angiotensina II por la persona experta en la técnica, por ejemplo a partir del documento EP 1 306 088 B (candesartán y furosemida), pero también las siguientes combinaciones de dosis fija para tratar presión sanguínea alta tales como, por ejemplo, Hyzaar® (= losartán potasio más HCTZ) de Merck, Co-Diovan® (= valsartán más HCTZ) de Novartis o Micardis Plus® de Boehringer (= telmisartán más HCTZ).

25 Las combinaciones de un antagonista de angiotensina II y, por una parte, bloqueantes de canales de calcio o, por otra, diuréticos se conocen por el experto en la técnica, por ejemplo del documento WO 92/10097. Se describen explícitamente las combinaciones de eprosartán y nifedipino y eprosartán e hidroclorotiazida. Se desvelan específicamente comprimidos y cápsulas de gelatina dura de liberación rápida.

30 Las formas de dosificación que liberan los compuestos activos nifedipino o nisoldipino en combinación con un antagonista de angiotensina II en forma modificada/retardada y su preparación se describen, por ejemplo, en el documento WO 2007/003330. En estas formulaciones, tanto nifedipino como el antagonista de angiotensina II se liberan de forma retardada.

35 Los diuréticos tienen semividas en plasma y efectos de diversas duraciones; sin embargo, la mayoría están, como productos comerciales, comercializados como formulaciones de liberación inmediata (IR) para tomarse una vez al día. Así es deseable proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda al menos un antagonista de angiotensina II y/o un diurético y nifedipino o nisoldipino, en la que el antagonista de angiotensina II y/o el diurético se libere rápidamente y el nifedipino o el nisoldipino se libere en forma modificada.

40 Se conocen diversos procedimientos para producir formas de dosificación farmacéutica con liberación modificada; véase, por ejemplo, B. Lippold en "Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment" Editores U. Gundert-Remy y H. Möller, Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges., 1989, 39-57.

45 Las formas de dosificación que liberan el principio activo nifedipino o nisoldipino en forma modificada/retardada y su preparación se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0 299 211, EP 0 386 440, EP 0 776 660 y WO 2003/080057.

50 Las formas de dosificación particularmente adecuadas con liberación modificada/retardada del principio activo nifedipino o nisoldipino se basan en sistemas de liberación osmótica. En éstos, los núcleos, por ejemplo cápsulas o comprimidos, preferentemente comprimidos, están rodeados por una membrana semipermeable que tiene al menos un orificio. La membrana permeable a agua es impermeable para componentes del núcleo, pero permite entrar al agua al sistema desde fuera por ósmosis. El agua que ha penetrado dentro se libera después por la presión osmótica resultante el principio activo en forma disuelta o suspendida por el/los orificio(s) de la membrana. La liberación total de principios activos y la velocidad de liberación se puede controlar sustancialmente por medio del grosor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número y tamaño del/de los orificios. Se describen ventajas, aspectos de la formulación, formas de uso e información sobre procedimientos de producción, desvelados entre otras en las siguientes publicaciones:

- Santus, G., Baker, R.W., "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", Journal of Controlled Release 35 (1995), 1-21
  - Verma, R.K., Mishra, B., Garg, S., "Osmotically controlled oral drug delivery", Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (7), 695-708 (2000)
- 5     • Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S., "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems", Journal of Controlled Release 79 (2002), 7-27
- Verma, R.K., Arora, S., Garg, S., "Osmotic pumps in drug delivery", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 21 (6) (2004), 477-520
  - Documentos US 4.327.725, US 4.765.989, US 20030161882, EP 1 024 793.
- 10    Se conocen asimismo sistemas de liberación osmótica revestidos. Así, el documento EP 0 339 811 describe un sistema de liberación osmótica constituido por un revestimiento de acetato de celulosa que comprende nifedipino y un agente hinchable en el núcleo y está rodeado por un revestimiento de manto de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) que tiene un grosor de capa de 0,0025 cm. Los documentos US 4.948.592, WO 93/03711 y WO 93/00071 describen sistemas de liberación osmótica que comprenden una proporción de principio activo en el núcleo con un perfil de liberación retardado y una proporción del mismo principio activo en el revestimiento de manto que puede liberarse directamente. A este respecto, los revestimientos en manto comprenden en cada caso sólo una pequeña parte de la cantidad total del principio activo requerido para actividad farmacéutica. Las combinaciones de principios activos que tienen diversos principios activos o revestimientos en manto que comprenden antagonista de angiotensina II y/o un diurético no están descritas.
- 15
- 20    Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica estable que comprenda nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, en la que el antagonista de angiotensina II y/o el diurético se liberen rápidamente (IR) y nifedipino o nisoldipino se libere de forma retardada y que así corresponda al comportamiento de liberación de las formulaciones individuales conocidas.
- 25    Sorprendentemente, con la presente invención es posible proporcionar una forma de dosificación farmacéutica estable que comprende un antagonista de angiotensina II y/o un diurético en una cantidad suficiente para su acción farmacéutica, en la que el antagonista de angiotensina II y/o el diurético se libera rápidamente, y que comprende nifedipino o nisoldipino, donde el nifedipino o nisoldipino puede liberarse en una manera controlada (modificada). Para asegurar la liberación rápida del antagonista de angiotensina II y/o del diurético, es necesario incorporarlo dentro de la capa de manto exterior de la forma de dosificación. Debido a la cantidad de principio activo requerida, esto requiere una capa de manto mucho más gruesa que las capas de película conocidas hasta la fecha de sistemas de liberación osmótica, que no comprenden ningún principio activo. Así, el comportamiento de la capa de manto exterior está fuertemente influenciado por las propiedades del principio activo usado. Especialmente en el caso de sistemas de liberación de principio activo osmóticos basados en acetato de celulosa, la aplicación de capas gruesas es crítica debido a la superficie regular e hidrófoba. Además, la invención sorprendentemente supera el problema general de coherencia pobre de capas gruesas, y la capa de manto no se observa que se desescame. Se cumple también el requerimiento para proporcionar formas de dosificación uniformes con respecto a la cantidad de principio activo en la capa de manto (uniformidad de contenido). Esto es más difícil cuanto más gruesa sea la capa de manto, dado que las variaciones usualmente se incrementan con capas de grosor creciente. Además, las capas de manto grueso requieren tiempos de procesamiento largo en condiciones de humedad-calor, que pueden acelerar las reacciones de descomposición química del principio activo en la capa de manto. Sorprendentemente, la forma de dosificación de acuerdo con la invención logra un comportamiento de liberación de principio activo que corresponde aproximadamente al de las formulaciones individuales conocidas, es decir liberación rápida (IR) de los antagonistas de angiotensina II y/o de los diuréticos y liberación controlada (modificada, retardada) de nifedipino o nisoldipino. Por consiguiente, las formas de dosificación de acuerdo con la invención se puede considerar que son biológicamente equivalentes a formulaciones individuales conocidas de la misma dosis. Además, la estabilidad del antagonista de angiotensina II y/o del diurético durante el procedimiento de dispersión de acuerdo con la preparación de la invención está, sorprendentemente, asegurada.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50    Un objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principio activo de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético y al menos un polímero formador de película, caracterizado porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II y/o el diurético está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo.
- Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el polímero formador de película es alcohol polivinílico hidrolizado parcialmente.
- 55    Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el polímero formador de película usado es una preparación comercialmente disponible, un "revestimiento finalizado" que ya comprende excipientes farmacéuticos adicionales y que simplemente se disuelve en agua.
- Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el polímero formador de película usado es Opadry II 85F19250 Clear (revestimiento finalizado basado en Colorcon PVA) de la composición: alcohol polivinílico hidrolizado parcialmente, talco, polietilenglicol (PEG 3350), polisorbato 80 (Tween 80).
- 60    Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principio activo de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y al menos un polímero formador de película, caracterizado porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo.
- Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principio

activo de nifedipino o nisoldipino y al menos un diurético y al menos un polímero formador de película, caracterizado porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el diurético está localizado en un revestimiento de manto alrededor del núcleo.

- 5 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principio activo de nifedipino o nisoldipino, un antagonista de angiotensina II y al menos un diurético y al menos un polímero formador de película, caracterizado porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y el antagonista de angiotensina II y el diurético están localizados en un revestimiento de manto alrededor del núcleo.

La forma de dosificación según la invención se caracteriza porque la liberación de nifedipino o nisoldipino está retardada y el antagonista de angiotensina II o el diurético se libera rápidamente.

- 10 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque la forma de dosificación farmacéutica es sólida, se administra oralmente y está construida sobre la base de un sistema de liberación de principio activo osmótico.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque los principios activos están presentes en forma cristalina o predominantemente cristalina.

- 15 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque los principios activos están presentes en forma micronizada.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque los principios activos están presentes en forma total o parcialmente amorfa.

- 20 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque se usan nifedipino o nisoldipino en una dosis mínima de 5 mg y una dosis máxima de 90 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el nifedipino se usa en una dosis mínima de 10 mg y una dosis máxima de 60 mg y el nisoldipino se usa en una dosis mínima de 5 mg y en una dosis máxima de 30 mg.

- 25 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el nifedipino se usa en una dosis de 20 mg, 30 mg o 60 mg y el nisoldipino se usa en una dosis mínima de 5 mg y en una dosis máxima de 30 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque se usan nifedipino o nisoldipino en una dosis mínima de 10 mg y una dosis máxima de 40 mg.

- 30 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II es azilsartán, candesartán, losartán, telmisartán, irbesartán, embursartán, eprosartán, valsartán u olmesartán o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II es candesartán, olmesartán o telmisartán o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II es candesartán o telmisartán o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II es candesartán cilexetil.

- 40 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II usado es candesartán o un profármaco del mismo en una dosis de 4-16 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II usado es candesartán o un profármaco del mismo en una dosis de 2-32 mg.

- 45 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II usado es candesartán o un profármaco del mismo en una dosis de 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II usado es candesartán o un profármaco del mismo en una dosis de 4-16 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II usado es olmesartán o un profármaco del mismo en una dosis de 5-40 mg.

- 50 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque olmesartán o un profármaco del mismo se usa en una dosis de 10 a 40 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II usado es telmisartán en una dosis de 10 a 80 mg.

- 55 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque telmisartán se usa en una dosis de 10 a 40 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque telmisartán se usa en una dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque losartán se usa en una dosis de 25 a 100 mg.

5 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque losartán se usa en una dosis de 40 a 60 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque irbesartán se usa en una dosis de 50 a 500 mg.

10 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque irbesartán se usa en una dosis de 75 a 300 mg.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el diurético es hidroclorotiazida, clortalidona, mefrusida, piretanida o indapamida.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el diurético es hidroclorotiazida o clortalidona.

15 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica constituida por un sistema de cámara única osmótico.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica constituida por un sistema de cámara única osmótico que comprende

un núcleo, que comprende

- 20
- 5 al 50 % del principio activo nifedipino o nisoldipino,
  - goma xantana del 10 al 50 %,
  - 5 al 40 % de un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo,

y también un revestimiento constituido por un material permeable a agua que es impermeable para los componentes del núcleo y tiene al menos un orificio.

25 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende adicionalmente cloruro de sodio en el núcleo como un aditivo activo osmóticamente.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende adicionalmente cloruro de sodio en el núcleo como un aditivo osmóticamente activo en una cantidad de hasta el 30 %, basado en el peso total de los ingredientes del núcleo interno.

30 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el revestimiento consta de acetato de celulosa o de una mezcla de acetato de celulosa y de polietilenglicol.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar un sistema de cámara individual osmótico, caracterizado porque los componentes del núcleo se mezclan unos con otros, se granulan y se comprimen, el núcleo resultante se cubre con un revestimiento y, por último, el revestimiento se provee de uno o más orificios.

35 Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar un sistema de cámara simple osmótico, caracterizado porque se lleva a cabo una granulación húmeda.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica constituida por un sistema de dos cámaras osmótico.

40 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica constituida por un sistema de dos cámaras osmótico que comprende

un núcleo que tiene una capa de principio activo, que comprende

- 5 al 50 % del principio activo nifedipino o nisoldipino,
- 40 al 95 % de uno o más polímeros osmóticamente activo(s),

y una capa de ósmosis, que comprende

- 45
- 40 al 95 % de uno o más polímeros osmóticamente activo(s),
  - 5 al 40 % de un aditivo osmóticamente activo,

y también un revestimiento constituido por un material permeable a agua que es impermeable para los componentes del núcleo y tiene al menos un orificio.

50 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende adicionalmente cloruro de sodio en el núcleo como un aditivo activo osmóticamente.

Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende en el núcleo en la capa de principio activo óxido de polietileno que tiene una viscosidad de 40 a 100 mPa·s (solución acuosa al 5 %, 25 °C) como polímero osmóticamente activo y en el núcleo en la capa de ósmosis óxido de polietileno que tiene una viscosidad de 5000 a 8000 mPa·s (solución acuosa al 1 %, 25 °C) como polímero osmóticamente activo.

- 5 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada porque el revestimiento está constituido por acetato de celulosa o por una mezcla de acetato de celulosa y de polietilenglicol.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para preparar un sistema de dos cámaras osmótico, caracterizado porque

- los componentes de la capa de principio activo se mezclan y granulan y
- 10
- los componentes de la capa de ósmosis se mezclan y granulan,
  - ambos grupos de gránulos se comprimen después en una prensa de comprimidos de bicapa para dar un comprimido de dos capas,
  - el núcleo interno resultante se recubre después con el revestimiento y
  - el revestimiento se provee, en el lado del principio activo, de uno o más orificios.

- 15 Otro objetivo de la invención es un procedimiento para preparar un sistema de dos cámaras osmótico, caracterizado porque los componentes de la capa del principio activo se someten a granulación seca.

Otro objeto de la invención es un medicamento que comprende una forma de dosificación farmacéutica.

Otro objetivo de la invención es el uso de una forma de dosificación farmacéutica para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades.

- 20 Otro objetivo de la invención es el uso de una forma de dosificación farmacéutica para preparar un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades.

Otro objetivo de la invención es el uso para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Otro objetivo de la invención es el uso para la profilaxis, profilaxis secundaria y/o tratamiento de hipertensión.

- 25 Otro objetivo de la invención es el uso de nifedipino o nisoldipino y un antagonista de angiotensina II y/o un diurético para preparar una forma de dosificación farmacéutica.

Otro objeto de la invención es la forma de dosificación farmacéutica dentro de la que, además de nifedipino o nisoldipino y del antagonista de angiotensina II, está incorporado un principio activo antihipertensor adicional.

- 30 Otro objeto de la invención es la forma de dosificación farmacéutica a la que, además de nifedipino o nisoldipino y del antagonista de angiotensina II, se incorpora un diurético.

Otro objeto de la invención es la forma de dosificación farmacéutica donde se usa hidroclorotiazida.

El núcleo de la forma de dosificación farmacéutica según la invención es un sistema de liberación de principio activo osmótico, que está recubierto por el revestimiento de manto de acuerdo con la invención que contiene al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético. Por consiguiente un objeto preferente de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principios activos de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo de un sistema de liberación de principios activos osmótico y el antagonista de angiotensina II y/o el diurético está localizado en un revestimiento de manto en la parte de arriba del sistema de liberación de principios activos osmótico.

- 40 Otro objeto de la invención es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principios activos de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, caracterizada porque el nifedipino o el nisoldipino está localizado en el núcleo y se libera en una manera controlada (modificada) y el antagonista de angiotensina II y/o el diurético está localizado en un revestimiento de manto y se libera rápidamente en el cuerpo.

- 45 Como antagonistas de angiotensina II preferentes se usan azilsartán, candesartán, losartán, telmisartán, irbesartán, embursartán, eprosartán, valsartán u olmesartán, de modo particularmente preferente candesartán, olmesartán o telmisartán, de modo muy particularmente preferente candesartán o telmisartán, o profármacos de los mismos. El término "profármacos" incluye compuestos que pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos pero se convierten (por ejemplo mediante metabolismo o hidrólisis) durante su tiempo de residencia en el cuerpo en los compuestos que se usan según la invención. Un profármaco de candesartán es, por ejemplo, candesartán cilexetil. Éste y ejemplos adicionales de profármacos adecuados se divulgan en *J. Med. Chem.* 6 de agosto de **1993**; 36 (16): 2343-9. Un profármaco de olmesartán es, por ejemplo, olmesartán medoxomil. Los sartanos mencionados pueden también estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo potasio de losartán y mesilato de eprosartán. En una realización particularmente preferente, se hace uso del antagonista de angiotensina II candesartán cilexetil.

Como diuréticos preferentes pueden mencionarse inhibidores de carboanhidrasa tales como, por ejemplo,

5 acetazolamida, diclorfenamida y metazolamida, o diuréticos de asa tales como, por ejemplo, furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico y piretanida, o diuréticos ahorradores de potasio tales como, por ejemplo, amilorida y triamtereno, o antagonistas de aldosterona tales como, por ejemplo, espironolactona, canreonato de potasio y eplerenona, o diuréticos de tiazida y otros diuréticos de sulfonamida tales como, por ejemplo, hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, metolazona, mefruside e indapamida. Se pueden mencionar de modo particularmente preferente hidroclorotiazida, clortalidona, mefruside, piretanida e indapamida. De modo muy particularmente preferente se usan hidroclorotiazida o clortalidona.

10 La forma de dosificación según la invención comprende preferentemente nifedipino o nisoldipino en dosificaciones desde 5 hasta 90 mg, en el caso de nifedipino preferentemente en dosificaciones desde 10 hasta 60 mg, de modo particularmente preferente en dosificaciones de 20, 30 o 60 mg, en el caso de nisoldipino preferentemente en dosificaciones desde 5 hasta 30 mg, y al menos un antagonista de angiotensina II en dosificaciones desde 2 hasta 500 mg, preferentemente candesartán, de modo particularmente preferente candesartán cilexetil en dosificaciones desde 2 hasta 40 mg, preferentemente desde 4 hasta 32 mg, de modo particularmente preferente en dosificaciones de 4, 8, 16 o 32 mg, también preferentemente olmesartán, de modo particularmente preferente olmesartán medoxomil en una dosificación desde 5 hasta 40 mg, preferentemente desde 10 hasta 40 mg, también preferentemente telmisartán en una dosificación desde 10 hasta 80 mg, de modo particularmente preferente en una dosificación de 20, 40 u 80 mg, también preferentemente losartán en una dosificación desde 25 hasta 100 mg, preferentemente desde 40 hasta 60 mg, también preferentemente azilsartán en una dosificación desde 20 hasta 80 mg, también preferentemente valsartán en una dosificación desde 40 hasta 320 mg, preferentemente desde 80 hasta 160 mg, también preferentemente irbesartán en una dosificación desde 50 hasta 500 mg, preferentemente desde 75 hasta 300 mg, también preferentemente eprosartán en una dosificación desde 300 hasta 600 mg, y/o al menos un diurético en dosificaciones desde 0,5 hasta 500 mg, preferentemente hidroclorotiazida (HCT, HCTZ) en dosificaciones desde 12,5 hasta 25 mg, también preferentemente clortalidona en dosificaciones desde 12,5 mg hasta 50 mg, también preferentemente metolazona en dosificaciones desde 5 hasta 10 mg, también preferentemente espironolactona en dosificaciones desde 25 hasta 100 mg, también preferentemente furosemida en dosificaciones desde 20 hasta 80 mg, también preferentemente mefruside en una dosificación de 12,5 mg, también preferentemente piretanida en dosificaciones desde 3 hasta 6 mg, también preferentemente indapamida en dosificaciones desde 0,5 hasta 5 mg.

30 Las combinaciones de dosificaciones particularmente preferentes son todas las 87 combinaciones posibles de nifedipino en dosis de 20 mg, 30 mg y 60 mg con candesartán cilexetil en dosis de 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg y/o un diurético seleccionado de hidroclorotiazida en dosis de 12,5 mg y 25 mg y clortalidona en dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg.

Estas combinaciones posibles están ilustradas en las tablas siguientes (todos los datos en mg):

Tabla a) Combinaciones de dos principios activos

N.º	Nifedipino	Candesartán cilexetil	Hidroclorotiazida	Cortalidona
1	20	4		
2	20	8		
3	20	16		
4	20	32		
5	20		12,5	
6	20		25	
7	20			12,5
8	20			25
9	20			50
10	30	4		
11	30	8		

35



(continuación)

12	30	16		
13	30	32		
14	30		12,5	
15	30		25	
16	30			12,5
17	30			25
18	30			50
19	60	4		
20	60	8		
21	60	16		
22	60	32		
23	60		12,5	
24	60		25	
25	60			12,5
26	60			25
27	60			50

Tabla b) Combinaciones de tres principios activos

N.º	Nifedipino	Candesartán cilexetil	Hidroclorotiazida	Cortalidona
28	20	4	12,5	
29	20	4	25	
30	20	4		12,5
31	20	4		25
32	20	4		50
33	20	8	12,5	
34	20	8	25	
35	20	8		12,5
36	20	8		25
37	20	8		50
38	20	16	12,5	
39	20	16	25	
40	20	16		12,5
41	20	16		25
42	20	16		50

ES 2 585 731 T3

(continuación)

43	20	32	12,5	
44	20	32	25	
45	20	32		12,5
46	20	32		25
47	20	32		50
48	30	4	12,5	
49	30	4	25	
50	30	4		12,5
51	30	4		25
52	30	4		50
53	30	8	12,5	
54	30	8	25	
55	30	8		12,5
56	30	8		25
57	30	8		50
58	30	16	12,5	
59	30	16	25	
60	30	16		12,5
61	30	16		25
62	30	16		50
63	30	32	12,5	
64	30	32	25	
65	30	32		12,5
66	30	32		25
67	30	32		50
68	60	4	12,5	
69	60	4	25	
70	60	4		12,5
71	60	4		25
72	60	4		50
73	60	8	12,5	
74	60	8	25	
75	60	8		12,5
76	60	8		25

(continuación)

77	60	8		50
78	60	16	12,5	
79	60	16	25	
80	60	16		12,5
81	60	16		25
82	60	16		50
83	60	32	12,5	
84	60	32	25	
85	60	32		12,5
86	60	32		25
87	60	32		50

5 Otras combinaciones de dosificación particularmente preferidas son todas las posibles combinaciones de dos componentes y tres componentes de nifedipino en dosis de 20 mg, 30 mg y 60 mg con telmisartán en dosis de 20 mg, 40 mg, 80 mg y/o un diurético seleccionado de hidroclorotiazida en dosis de 12,5 mg y 25 mg y clortalidona en dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg.

10 Preferentemente, la cantidad completa de principio activo de nifedipino o nisoldipino está localizada en el núcleo, preferentemente en el núcleo del sistema de liberación osmótica, y la cantidad completa de antagonista de angiotensina II y/o de principio activo diurético está localizada en el revestimiento de manto. En realizaciones que comprenden un antagonista de angiotensina II y un diurético en el revestimiento de manto, el antagonista de angiotensina II y el diurético pueden estar localizados en la misma capa del revestimiento de manto o en capas separadas, aplicadas en sucesión, del revestimiento de manto.

15 Puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades mencionados, en particular en función del peso corporal y del tipo de vía de administración, del comportamiento individual en relación al medicamento, la naturaleza de su formulación y el punto temporal o intervalo durante el que tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser adecuado manejarse con menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos el límite superior mencionado tiene que excederse.

20 Otro objeto de la invención son formas sólidas de dosificación farmacéutica que se administran oralmente y comprenden una combinación de principios activos de nifedipino o nisoldipino con un antagonista de angiotensina II y/o un diurético para administrar una vez al día basado en sistemas de liberación osmótica, caracterizada porque al menos el 85 % del nifedipino o nisoldipino (basado en la cantidad total declarada del principio activo en cuestión) se libera durante un periodo de tiempo de 24 horas, preferentemente del 5 al 17 % del nifedipino o nisoldipino en 4 horas y del 43 al 80 % del nifedipino o nisoldipino en 12 horas según el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de palas) a 100 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 con adición de laurilsulfato sódico al 1 % a 37 °C y al menos el 70 % del antagonista de angiotensina II y/o el diurético (basado en la cantidad total declarada del principio activo en cuestión) se liberan en 30 minutos según el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de palas) a 75 revoluciones por minuto en 1000 ml de un medio adecuado, por ejemplo tampón fosfato a 37 °C.

30 Otro objeto de la invención son formas de dosificación farmacéutica sólidas que se administran oralmente y comprenden una combinación de principios activos para administrar una vez cada día, de nifedipino o nisoldipino con un antagonista de angiotensina II y/o un diurético, basado en sistemas de liberación osmótica, caracterizada porque al menos el 85 % del nifedipino o nisoldipino (basado en la cantidad total declarada del principio activo en cuestión) se libera durante un periodo de tiempo de 24 horas, preferentemente del 5 al 17 % del nifedipino o nisoldipino en 4 horas y del 43 al 80 %, de modo particularmente preferente del 45 al 75 %, del nifedipino o nisoldipino en 12 horas, y también al menos el 60 %, preferentemente al menos el 70 %, de modo particularmente preferente al menos el 80 %, del antagonista de angiotensina II y/o el diurético (basado en la cantidad total declarada del principio activo en cuestión) se liberan en 30 minutos según el procedimiento de liberación de USP usando aparato 2 (de palas) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de un medio adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,0) con adición de lauril sulfato sódico al 1,0 % o tampón fosfato de pH 6,8 con adición de lauril sulfato sódico al 1,0 % a 37 °C.

45 Es conocido para la persona experta en la técnica que las condiciones del ensayo de liberación tienen que adaptarse a las solubilidades del principio activo. Para formulaciones que comprenden nifedipino y candesartán cilexetil, el ensayo de disolución in vitro se lleva a cabo preferentemente, por ejemplo, para ambos principios activos simultáneamente según el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de palas), a 75 revoluciones en 900 ml de un medio adecuado a 37 °C, donde el medio adecuado está seleccionado de ácido clorhídrico 0,1 N (pH

1,0), ácido clorhídrico 0,01 N (pH 2,0), tampón de acetato de pH 4,5, tampón de fosfato de pH 6,5, tampón de fosfato de pH 6,8 y tampón de fosfato de pH 8,0, con adición en cada caso de laurilsulfato sódico 0,6 – 1,0 % o de polisorbato 20 (Tween 20) al 0,6-1,0 %. Es particularmente preferente el ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,0) con adición de laurilsulfato sódico al 1,0 %.

5 Otro objeto de la invención son formas sólidas de dosificación farmacéutica que se administran oralmente y comprenden una combinación de principios activos para administrar una vez cada día, de nifedipino con candesartán cilexetil y, si es apropiado, un diurético, basado en sistemas de liberación osmótica, caracterizadas porque al menos el 85 % del nifedipino (basado en la cantidad total de nifedipino declarada) se libera durante un periodo de 24 horas, del 5 al 17 % del nifedipino en 4 horas y del 45 al 75 % del nifedipino en 12 horas, y además al menos el 70 % del candesartán cilexetil (basado en la cantidad total declarada de candesartán cilexetil) se libera en 30 minutos de acuerdo con el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de palas) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,0) con adición de laurilsulfato sódico al 1,0 % a 37 °C.

15 Otro objeto de la invención son formas sólidas de dosificación farmacéutica que se administran oralmente y comprenden una combinación de principios activos para administrar una vez cada día, de nifedipino con telmisartán y, si es apropiado, un diurético, basado en sistemas de liberación osmótica, caracterizada porque al menos el 85 % del nifedipino (basado en la cantidad total de nifedipino declarada) se libera durante un periodo de 24 horas, del 5 al 17 % del nifedipino en 4 horas y del 43 al 80 % del nifedipino en 12 horas, y además al menos el 60 % del telmisartán (basado en la cantidad total declarada de telmisartán) se libera en 30 minutos de acuerdo con el procedimiento de liberación de USP usando un aparato 2 (de palas) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón acetato de pH 4,5 con adición de laurilsulfato sódico al 0,6 % a 37 °C.

25 Otro objeto de la invención son formas sólidas de dosificación farmacéutica que se administran oralmente y comprenden una combinación de principio activo para administrar una vez cada día, de nifedipino o nisoldipino con un antagonista de angiotensina II y/o un diurético, basado en sistemas de liberación osmótica, caracterizados porque el perfil de liberación de nifedipino difiere por menos de 30 minutos, preferentemente menos de 15 minutos, de modo particularmente preferente por menos de 5 minutos, del perfil de liberación de nifedipino en formulaciones de Adalat® GITS de la misma dosificación y del mismo perfil de liberación del antagonista de angiotensina II y/o del diurético por menos de 10 minutos, preferentemente menos de 5 minutos, del perfil de liberación del antagonista de angiotensina II en la formulación comercializada de la misma dosis correspondiente con el principio activo, tal como, por ejemplo, candesartán cilexetil en Atacand® o Blopress®, o telmisartán en Kinzalmono® o Micardis®, o hidrocortizida en Esidrix®.

35 Los principios activos en las formas de dosificación farmacéutica según la invención pueden presentarse en forma cristalina o en forma amorfa no cristalina o en mezclas que tienen partes de principio activo cristalinas y amorfas. Algunos principios activos pueden estar presentes en diversas modificaciones cristalinas. En principio, las formas de dosificación farmacéutica según la invención pueden comprender los principios activos en todas las formas cristalinas posibles. Se sabe, por ejemplo, que candesartán cilexetil tiene lugar en modificación I o de tipo C (consultar documento EP 0 459 136 B1). Además, se sabe que hay otras modificaciones de cristal de candesartán cilexetil (véase, por ejemplo, el documento WO 2008/035360 A). Candesartán cilexetil se usa preferentemente en modificación 1 de cristal. Telmisartán, además, se conoce por tener una modificación B de cristal polimórfico (véase el documento WO 00/43370 A).

40 Para lograr una distribución del principio activo que sea tan uniforme como sea posible, se usa el principio activo para las formas de dosificación según la invención en un tamaño de partícula tan pequeño como sea posible. La persona experta en la técnica está familiarizada con procedimientos para reducir el tamaño de la partícula. De entre éstos, se da preferencia en particular a molienda fina usando un molino de propulsión de aire (micronización). Usando este procedimiento de molienda, es normalmente posible lograr distribuciones de tamaño de partícula caracterizadas por un valor  $X_{50}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menos y por un valor  $X_{90}$  de 30  $\mu\text{m}$  o menos.

50 Si las formas de dosificación según la invención comprenden los principios activos en forma cristalina, se usan, en una realización preferida de la presente invención, en forma micronizada, que tiene preferentemente un diámetro de partícula promedio de menos de 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente de menos de 5  $\mu\text{m}$ , de modo particularmente preferente de menos de 3  $\mu\text{m}$ . Aquí, nifedipino o nisoldipino preferentemente tiene un tamaño de partícula promedio  $X_{50}$  desde 2 hasta 6  $\mu\text{m}$  y un valor  $X_{90}$  (parte del 90 %) de menos de 12  $\mu\text{m}$ . Candesartán cilexetil preferentemente tiene un tamaño de partícula promedio  $X_{50}$  desde 0,5 hasta 8  $\mu\text{m}$ , preferentemente desde 1 hasta 5  $\mu\text{m}$ , y un valor  $X_{90}$  (parte del 90 %) de menos de 20  $\mu\text{m}$ , preferentemente menos de 10  $\mu\text{m}$ . Los valores de  $X_{50}$  y  $X_{90}$  siempre se refieren a la distribución de tamaño de partículas, determinada por difracción de láser y establecida como distribución de volumen.

55 Tanto los sistemas de cámara única (bomba osmótica elemental) como los sistemas de dos cámaras (sistemas de empujar y tirar) son adecuados para el sistema de liberación de principios activos osmótico.

60 El revestimiento del sistema de liberación de principios activos osmótico consiste, tanto en el sistema de cámara única como en el sistema de dos cámaras, en un material permeable a agua que es impermeable para los componentes del núcleo interno. Tales materiales de revestimiento se conocen en principio y se describen por ejemplo en el documento EP 024 793 B1, páginas 3-4, la revelación de lo cual se incorpora en el presente documento por referencia. Se usan preferentemente como material de revestimiento según la invención acetato de celulosa o mezclas de acetato de celulosa y polietilenglicol.

65 En el sistema de cámara única osmótico, el núcleo interno comprende preferentemente nifedipino o nisoldipino desde el 5 hasta el 50 %, xantana desde el 10 al 50 % y desde el 5 al 40 % de un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, donde, si es apropiado, la diferencia al 100 % se prepara por uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo constituido por polímeros hinchables hidrófilos adicionales, aditivos osmóticamente activos y excipientes farmacéuticamente habituales. La suma de los ingredientes del núcleo interno es el 100 %, y los datos

en % están basados en cada caso en la masa total del núcleo interno.

El sistema de cámara única osmótico comprende como uno de los ingredientes esenciales del núcleo interno el polímero hinchable en agua hidrófilo xantán. Este es un heteropolisacárido aniónico que es obtenible comercialmente, por ejemplo bajo el nombre Rhodigel<sup>®</sup> (producido por Rhodia). Está presente en una cantidad desde el 10 hasta el 50 %, preferentemente desde el 20 hasta el 40 %, basada en la masa total de los ingredientes del núcleo interno.

Un ingrediente esencial adicional del núcleo interno es el copolímero vinilpirrolidona-acetato de vinilo. Este copolímero se conoce per se y se puede producir con cualesquiera relaciones de mezcla de monómeros deseados. El Kollidon<sup>®</sup> VA64 comercialmente disponible (producido por BASF) que se usa preferentemente es, por ejemplo, un copolímero 60:40. Ello tiene generalmente un peso molecular promedio Mp, determinado por medidas de dispersión luminosa, de aproximadamente 45.000 a aproximadamente 70.000. La cantidad del copolímero vinilpirrolidona-acetato de vinilo en el núcleo interno es 5 al 40 %, preferentemente 15 al 25 %, basada en la masa total de los ingredientes del núcleo interno.

Los polímeros hinchables hidrófilos que están adicionalmente presentes si es apropiado en el núcleo interno son, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón de carboximetil sodio, ácidos poliacrílicos y sales de los mismos.

Aditivos activos osmóticamente que están presentes, si es apropiado, adicionalmente en el núcleo interno son, por ejemplo, todas las sustancias solubles en agua aceptables para usar en farmacia, tales como, por ejemplo, los excipientes solubles en agua mencionados en las farmacopeas o en "Hager" y "Remington Pharmaceutical Science". Es posible en particular usar sales solubles en agua de ácidos inorgánicos u orgánicos o de sustancias orgánicas no iónicas con alta solubilidad en agua, tales como, por ejemplo, carbohidratos, especialmente azúcares, alcoholes de azúcares o aminoácidos. Por ejemplo, los aditivos osmóticamente activos se pueden seleccionar de sales inorgánicas tales como cloruros, sulfatos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, y fosfatos, hidrógenofosfatos o dihidrógenofosfatos, acetatos, succinatos, benzoatos, citratos o ascorbatos de los mismos. Es además posible usar pentosas tales como arabinosa, ribosa o xilosa, hexosas tales como glucosa, fructosa, galactosa o manosa, disacáridos tales como sacarosa, maltosa o lactosa o trisacáridos tales como rafinosa. Los aminoácidos solubles en agua incluyen glicina, leucina, alanina o metionina. El cloruro de sodio se usa de modo particularmente preferente según la invención. Los aditivos osmóticamente activos están preferentemente presentes en una cantidad de hasta el 30 % basada en la masa total de los ingredientes del núcleo interno.

Los excipientes farmacéuticamente usuales que están adicionalmente presentes si es apropiado en el núcleo interno son, por ejemplo, sustancias tampón tales como bicarbonato de sodio, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes humectantes tales como laurilsulfato sódico o reguladores de flujo tales como dióxido de silicio coloidal y estabilizadores tales como antioxidantes.

Para preparar el sistema de cámara única osmótico, es posible, por ejemplo, mezclar los componentes del núcleo interno que comprenden nifedipino o nisoldipino, para someterlos, si es apropiado, a granulación húmeda o seca, preferentemente húmeda, y después a compresión, y se recubre el núcleo interno resultante con el revestimiento, que se provee de uno o más orificios.

En el sistema osmótico de dos cámaras, el núcleo interno consta de dos capas, una capa de principio activo y una capa de ósmosis. Un sistema osmótico de dos cámaras de este tipo se describe en detalle por ejemplo en el documento DE 34 17 113 C 2, la revelación del cual se incorpora en el presente documento por referencia.

La capa de principio activo comprende preferentemente nifedipino o nisoldipino desde el 5 hasta el 50 %, preferentemente desde el 10 hasta el 45 %, además preferentemente desde el 10 hasta el 40 %, además preferentemente desde el 10 hasta el 30 %, además de modo particularmente preferente desde el 15 hasta el 25 %, especialmente preferentemente desde el 18 al 22 %, muy de modo particularmente preferente al 20 %, y desde el 40 hasta el 95 %, preferentemente desde el 50 hasta el 85 %, además preferentemente desde el 55 hasta el 85 %, además preferentemente desde el 60 hasta el 85 %, además muy de modo particularmente preferente desde el 65 hasta el 85 %, especialmente preferentemente desde el 70 al 80 %, de uno o más polímeros osmóticamente activos, preferentemente óxido de polietileno de viscosidad media (40 a 100 mPa·s; solución acuosa al 5 %, 25 °C), y la capa de ósmosis comprende preferentemente desde el 40 hasta el 90 %, preferentemente desde el 50 hasta el 80 %, además preferentemente desde el 55 hasta el 75 %, además preferentemente desde el 55 hasta el 70 %, especialmente desde el 60 hasta el 67 %, de uno o más polímeros osmóticamente activos, preferentemente óxido de polietileno de viscosidad alta (5.000 a 8.000 mPa·s; solución acuosa al 1 %, 25 °C), y del 5 al 40 %, preferentemente del 10 al 40 %, además preferentemente del 15 al 40 %, además preferentemente del 20 al 40 %, especialmente preferentemente del 20 al 35 %, de un aditivo osmóticamente activo, donde la diferencia al 100 % en las capas individuales independientemente unas de otras se prepara en cada caso por uno o más ingredientes adicionales en forma de productos auxiliares habituales farmacéuticos. Los datos en % están basados en cada caso en la masa total de la capa de núcleo interno en particular.

Los aditivos habituales farmacéuticamente activos que se usan en el núcleo interno del sistema de dos cámaras osmótico pueden, además, ser los mismos que en el caso del sistema de cámara única descrito anteriormente. A este respecto se prefiere cloruro de sodio.

Los excipientes osmóticamente activos que se usan en el núcleo interno del sistema de dos cámaras osmótico pueden ser los mismos que en el caso del sistema de cámara única descrito anteriormente. Se da preferencia en esta conexión a aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes humectantes tales como laurilsulfato sódico o reguladores de

flujo tales como dióxido de silicio finamente dividido, un pigmento colorante tal como óxido de hierro en una de las dos capas para diferenciar la capa activa de la capa de ósmosis, y estabilizadores/antioxidantes en la capa del principio activo.

5 Para preparar el sistema osmótico de dos cámaras, es posible, por ejemplo, mezclar los componentes de la capa del principio activo que comprende nifedipino o nisoldipino y someterlos a granulación húmeda o seca, preferentemente seca, mezclar y granular los componentes de la capa de ósmosis y después comprimir ambos grupos de gránulos en una prensa de comprimidos bicapa para dar un comprimido bicapa. El núcleo interno resultante se provee después de un revestimiento. El revestimiento se provee, en el lado del principio activo, de uno o más orificios. Alternativamente, la provisión de uno o más orificios en esta etapa de procedimiento puede ser prescindible. En éste caso, solamente después de que se ha realizado el revestimiento con uno o más revestimientos de mantos adicionales, se proveen ambas capas de comprimido de un orificio que se extiende en cada caso del exterior al núcleo interno, es decir extendiéndose a través de los revestimientos de manto y del revestimiento.

10 En una realización preferente de la presente invención, tanto los componentes de la capa de principio activo como los componentes de la capa de ósmosis se someten cada uno a granulación, en particular por medio de granulación de rodillo, en la producción del sistema de dos cámaras osmótico.

15 Se da la preferencia según la invención, debido a las propiedades fisicoquímicas de la combinación del principio activo, a los sistemas osmóticos de dos cámaras (sistemas de empujar y tirar) en los que la capa de principio activo y la capa de ósmosis están separadas, a modo de ejemplo y ventajosamente formulados como comprimido de dos capas. Aquí, las ventajas comparadas con sistemas de cámara única son la velocidad de liberación más uniforme durante un periodo más largo, y además la posibilidad de reducir el exceso requerido sistémicamente del principio activo.

20 El revestimiento de manto de las formas de dosificación según la invención comprende al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético y al menos un polímero formador de película. El polímero formador de película se puede elegir de tal forma que sea adecuado para la liberación rápida de principios activos. En realizaciones que comprenden un antagonista de angiotensina II y un diurético en el revestimiento de manto, el antagonista de angiotensina II y el diurético pueden localizarse en la misma capa de revestimiento o en capas de revestimiento separadas, aplicadas en sucesión.

Como polímero que forma la película se usa alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

30 Se da además preferencia en particular a las preparaciones comercialmente disponibles a continuación, los denominados "revestimientos finalizados" que ya comprenden excipientes farmacéuticos adicionales y simplemente se disuelven en agua.

- Composición de blanco Kollicoat IR (revestimiento finalizado basado en PVA-co-PEG de BASF con pigmento blanco), composición: Kollicoat IR (PVA-co-PEG), Kollidon VA64 (copovidona), caolín, laurilsulfato sódico, dióxido de titanio.
- 35 • Sepifilm IR Incoloro (revestimiento finalizado basado en PVA-co-PEG SEPPIC sin pigmentos), composición: Kollicoat IR (PVA-co-PEG), povidona, caolín, polietilenglicol (PEG 400).
- Opadry II 85F19250 Clear (revestimiento basado en PVA de Colorcon), composición: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, polietilenglicol (PEG 3350), polisorbato 80 (Tween 80). Este revestimiento finalizado es particularmente preferente.
- 40 • Opadry II 85F28393 (revestimiento basado en PVA de Colorcon), composición: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, polietilenglicol (PEG 3350), dióxido de titanio.

El revestimiento de manto puede prepararse también a partir de los componentes individuales, por ejemplo a partir de las siguientes preparaciones comercialmente disponibles: Kollicoat IR de BASF (PVA-co-PEG), Kollidon VA64 BASF (copovidona), Merck Emprove (PVA).

45 El revestimiento de manto puede comprender excipientes adicionales tales como, por ejemplo, agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato sódico, compuestos de amonio cuaternario, lecitina (en particular lecitina de soja), polisorbatos (en particular Polisorbat 80, sinónimo de Tween 80)), pigmentos (por ejemplo dióxido de titanio, talco), pigmentos de colores (por ejemplo rojo, amarillo o negro de óxido de hierro o mezclas de los mismos), agentes de liberación (por ejemplo caolín, talco, sílice finamente dividida, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol), y/o plastificantes (por ejemplo polietilenglicol (en particular polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350), polipropilenglicol, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de trietilo).

50 En el revestimiento de manto, la proporción de antagonista de angiotensina II, si es apropiado conjuntamente con la proporción de diurético, es desde el 10 hasta el 50 %, preferentemente desde el 15 hasta el 40 %, preferentemente desde el 10 hasta el 40 %, de modo particularmente preferente desde el 20 hasta el 40 %, además preferentemente desde el 20 hasta el 45 %, de modo particularmente preferente desde el 25 hasta el 45 %, de modo particularmente preferente desde el 30 hasta el 45 %, la proporción de polímero formador de película es desde el 20 al 75 %, preferentemente desde el 25 hasta el 60 %, de modo particularmente preferente desde el 30 hasta el 45 %, la proporción del pigmento es desde el 0 hasta el 20 %, la proporción del agente humectante es desde el 0 hasta el 3 %, preferentemente desde el 1 hasta el 2 %, basada en el peso seco del revestimiento de manto. Cuando se usan los revestimientos finalizados, la proporción de antagonista de angiotensina II, si es apropiada conjuntamente con la proporción de diurético, es desde el 10 hasta el 50 %, preferentemente desde el 15 hasta el 40 %, preferentemente desde el 10 hasta el 40 %, de modo particularmente preferente desde el 20 hasta el 40 %, además preferentemente desde el 20 hasta el 45 %, de modo particularmente preferente desde el 25 hasta el 45 %, de modo particularmente preferente desde el 30 hasta el 45

- 5 % , muy de modo particularmente preferente el 20, 30, 33, 40 % o el 45 % , de modo particularmente preferente el 40 % , y la proporción de revestimientos finalizados es desde el 50 hasta el 90 % , preferentemente desde el 50 hasta el 80 % , preferentemente desde el 50 hasta el 75 % , preferentemente desde el 55 hasta el 70 % , preferentemente el 60, 67, 70 o el 80 % , de modo particularmente preferente 60 % . Aquí , los porcentajes para el revestimiento de manto hacen referencia al revestimiento de principio activo sin revestimiento colorante alguno que puede estar presente.
- La proporción de revestimiento de manto sin revestimiento colorante alguno que puede estar presente en la forma de dosificación según la invención es desde el 5 hasta el 100 % , preferentemente desde el 5 hasta el 80 % , de modo particularmente preferente desde el 10 hasta el 50 % , además de modo particularmente preferente , por ejemplo , aproximadamente más del 10 % , 15 % , 20 % , 30 % , 40 % o del 50 % , basada en el peso del núcleo.
- 10 Basada en el peso total de la forma de dosificación , la proporción de revestimiento de manto sin revestimiento colorante alguno que puede estar presente en la forma de dosificación según la invención es desde el 4 hasta el 50 % , preferentemente desde el 5 hasta el 45 % , de modo particularmente preferente desde el 9 hasta el 33 % , además de modo particularmente preferente , por ejemplo , aproximadamente más del 10 % , 15 % , 20 % , 25 % , 30 % o del 33 % .
- 15 El peso del revestimiento de manto en la forma de dosificación según la invención es generalmente desde 10 hasta 300 mg , preferentemente desde 20 hasta 300 mg , preferentemente desde 25 hasta 250 mg , de modo particularmente preferente desde 50 hasta 200 mg , además de modo particularmente preferente desde 100 mg hasta 150 mg . Si sólo está presente un principio activo en la capa de principios activos , el peso del revestimiento de manto en la forma de dosificación según la invención es desde 10 hasta 300 mg , preferentemente desde 10 hasta 250 mg , preferentemente desde 10 hasta 150 mg , de modo particularmente preferente desde 10 hasta 100 mg , además de modo particularmente preferente desde 10 mg hasta 80 mg . Si están presentes dos principios activos en la capa de principios activos , el peso del revestimiento de manto en la forma de dosificación según la invención es desde 10 hasta 300 mg , preferentemente desde 20 hasta 250 mg , preferentemente desde 30 hasta 200 mg , de modo particularmente preferente desde 40 hasta 200 mg , además de modo particularmente preferente desde 40 mg hasta 150 mg . Aquí , el peso del revestimiento de manto comprende sólo aquel del revestimiento de principios activos , sin revestimiento colorante alguno que puede estar presente.
- 20 El grosor del revestimiento de manto es desde 25 hasta 1500 µm , preferentemente desde 50 hasta 1500 µm , de modo particularmente preferente desde 50 hasta 1200 µm , además de modo particularmente preferente desde 75 hasta 1200 µm , muy de modo particularmente preferente desde 100 hasta 1000 µm , además de modo particularmente preferente más de 25 µm , 50 µm , 75 µm , 100 µm , 150 µm , 200 µm , 250 µm .
- 25 La forma de dosificación según la invención cumple los requerimientos de farmacopea de uniformidad de contenido (por ejemplo según el documento USP 31 , Uniformity of dosage units) . Aquí , el valor de aceptación es menos del 15 % y la desviación estándar en porcentaje del antagonista de angiotensina II y/o el contenido de diurético en el revestimiento de manto es menos del 6,25 % , preferentemente menos del 6 % , de modo particularmente preferente menos del 5 % para dosis individuales de n=10 , o menos del 7,5 % , preferentemente menos del 6 % , de modo particularmente preferente menos del 5 % para dosis individuales de n=10 . Aquí , el contenido promedio de antagonista de angiotensina II y/o diurético en el revestimiento de manto , calculado a partir de los contenidos individuales determinados de n=10 o de n=30 , es del 95 hasta el 105 % , preferentemente desde el 97 hasta el 103 % , de modo particularmente preferente desde el 98,5 hasta el 101,5 % basada en el contenido específico de los comprimidos.
- 30 En el ensayo de abrasión (por ejemplo de acuerdo con el documento USP 31 <1216> Tablet Friability) , la forma de dosificación según la invención muestra una abrasión muy baja de menos del 0,5 % , preferentemente de menos del 0,1 % , de modo particularmente preferente de menos del 0,01 % , o incluso abrasión no medible , basada en el peso de la forma de dosificación.
- 35 La forma de dosificación según la invención mostró en el ensayo de resistencia a la rotura , usando un instrumento adecuado para poner a prueba a los comprimidos (por ejemplo Tipo 6D o Tipo 8M de Schleuniger , Dr. Schleuniger Pharmatron AG , Solothurn , Suiza) , una resistencia a rotura mayor de 200 N , preferentemente mayor de 300 N . En una realización particularmente preferida , durante el ensayo de resistencia a rotura no hay ni ruptura ni desescamación del revestimiento de manto , sino como mucho una deformación plástica ligera , de hasta 449 N .
- 40 En el ensayo de disgregación (por ejemplo según el documento USP 31 <701> Disintegration) , usando agua purificada como medio a 37 °C , el revestimiento de manto de la forma de dosificación según la invención puede separarse completamente del núcleo en un periodo de 40 minutos , preferentemente en 25 minutos , de modo particularmente preferente en 10 minutos .
- 45 En el ensayo de disolución in vitro , la forma de dosificación según la invención libera al menos el 85 % del nifedipino o del nisoldipino (basado en la cantidad total declarada del principio activo en cuestión) durante un periodo de al menos 4 y como mucho 24 horas , preferentemente desde el 5 hasta el 17 % del nifedipino o del nisoldipino en 4 horas y del 43 al 80 % , de modo particularmente preferente del 45 al 75 % del nifedipino o del nisoldipino en 12 horas . Además , en el ensayo de disolución in vitro , la forma de dosificación según la invención libera al menos el 60 % , preferentemente el 70 % , de modo particularmente preferente al menos el 80 % del antagonista de angiotensina II y/o del diurético (basada en la cantidad total declarada del principio activo en cuestión) durante un periodo de 30 minutos . El ensayo de disolución in vitro se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento de liberación de USP usando el aparato 2 (de paletas) , a 50 hasta 100 revoluciones , preferentemente 75 o 100 revoluciones , en 900 a 1000 ml de un medio adecuado a 37 °C . Dependiendo de la solubilidad de los principios activos , se puede seleccionar el medio adecuado , por ejemplo , del grupo constituido por ácido clorhídrico 0,1 N (pH 1,0) , ácido clorhídrico 0,01 N (pH 2,0) , tampón de acetato a pH 4,5 , tampón fosfato a pH 4,5 , tampón fosfato a pH 6,8 y tampón fosfato a pH 8,0 con laurilsulfato sódico al 0-1 % o polisorbato 20 al 0-1 % (Tween 20) , preferentemente laurilsulfato sódico al 0,4-1,0 % , añadido . El ensayo de disolución in vitro se puede llevar a cabo simultáneamente en el mismo
- 50
- 55
- 60
- 65

medio para todos los principios activos presentes en una formulación, o independientemente en medios diferentes para los principios activos individuales.

Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para preparar una forma de dosificación según la invención que comprende un sistema de liberación de principios activos osmótico como núcleo, y una capa de manto, donde, para aplicar el revestimiento de manto, los núcleos, por ejemplo 800 g, se añaden a un revestidor de tambor que tiene una capacidad nominal de material de alimentación de 1 kg, y se pulveriza una suspensión de revestimiento acuoso, por ejemplo 1600 g, que comprende al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, al menos un polímero formador de película y, si es apropiado, compuestos auxiliares adicionales. La temperatura del aire entrante es desde 40 hasta 70 °C, preferentemente desde 55 hasta 65 °C, de modo particularmente preferente 60 °C, por ejemplo a una cantidad de aire entrante de aproximadamente 120 m<sup>3</sup>/h y una velocidad de tambor desde 10 hasta 18 rpm, preferentemente desde 12 hasta 15 rpm. La tobera de pulverizador usada puede, por ejemplo, ser una tobera a chorro circular que tiene un diámetro desde 0,8 a 1,2 mm o una tobera a chorro plano operada a una presión de atomizador desde 160.000 hasta 220.000 pascales (desde 1,6 hasta 2,2 bar). Una velocidad de pulverizador inicial de, por ejemplo, 4 g/min se puede incrementar durante el procedimiento de pulverización continuamente o en etapas discretas, por ejemplo cada 10 a 30 minutos en etapas de, por ejemplo, en cada caso 1 g/min o en cada caso el 10 % de la velocidad de pulverizador real, hasta 18 g/min. Después de que haya terminado el procedimiento de pulverización, por ejemplo después de 180 a 240 minutos, los comprimidos pueden, sin ninguna pulverización, pulirse, por ejemplo durante 5 a 60 minutos, preferentemente 10 a 30 minutos, o hasta enfriamiento completo a temperatura ambiente en el tambor con rotación discontinua o continua del tambor, preferentemente rotación continua a una velocidad del tambor de 6 a 15 rpm. Para revestidores de tambores mayores o menores, los parámetros del procedimiento se pueden adaptar apropiadamente. Los parámetros del procedimiento para revestidores de tambor de diversos tamaños se describen en una manera ejemplar en los Ejemplos 2, 9 y 13.

Preferentemente, la tobera del pulverizador se une a un brazo de pulverizador durante el procedimiento de pulverización para asegurar pulverización óptima del principio activo.

La suspensión de revestimiento acuosa comprende preferentemente aproximadamente de 20 a aproximadamente 30 %, de modo particularmente preferente el 25-30 %, de sólidos, basado en el peso total de la suspensión de revestimiento.

El punto final del procedimiento de pulverización se puede determinar de diversas maneras. Por un lado, puede determinarse la cantidad de suspensión de revestimiento que hay que pulverizar; a este respecto, debe considerarse una pérdida de pulverizador típica de aproximadamente el 5 al 20 %, preferentemente 10 – 15 %. Por otro lado, el punto final puede determinarse también por controles dentro del procedimiento de los comprimidos que hay que recubrir. Para este fin, se retiran comprimidos a intervalos definidos, preferentemente en el contexto de un control dentro del procedimiento en línea durante el procedimiento de pulverización, y su grosor de capa o el contenido en principio activo de la capa de revestimiento se determina pesando y/o por procedimientos espectroscópicos tales como, por ejemplo, espectroscopia de NIR, de Raman o de terahertz. Basándose en los valores de control dentro del procedimiento obtenidos, el procedimiento de pulverización se termina en el punto exacto donde se alcanza la cantidad específica que hay que aplicar. En principio, los procedimientos espectroscópicos mencionados son también adecuados para un control de procedimiento en línea. En este caso, se ajusta una sonda espectroscópica dentro de un revestidor de tambor de tal forma que durante el procedimiento de pulverización se puedan medir comprimidos individuales continuamente sin ser necesario eliminarlos del recubridor de tambor.

Si se requiere, se puede aplicar al revestimiento de manto de la forma de dosificación según la invención un revestimiento adicional sin principio activo, por ejemplo un revestimiento fotoprotector y/o colorante. Los excipientes adecuados para este propósito son, en principio, los mismos excipientes que los usados para el revestimiento de manto. Los materiales adecuados para este propósito son en particular polímeros tales como alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, donde sea apropiado en combinación con plastificantes adecuados tales como, por ejemplo, polietilenglicol y pigmentos tales como, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro.

Se da preferencia en particular a las siguientes preparaciones disponibles comercialmente, "revestimientos finalizados" que ya comprenden excipientes farmacéuticos adicionales y que simplemente se disuelven en agua, tales como, por ejemplo, Opadry II 85F230009 Orange (revestimiento finalizado basado en PVA de Colorcon), composición: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, polietilenglicol (PEG 3350), dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y polisorbato 80 (Tween 80).

Otro objeto de la presente invención son medicamentos orales, que se administran una vez cada día y comprenden una forma de dosificación según la invención.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de la forma de dosificación según la invención para la profilaxis, profilaxis secundaria o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo presión sanguínea alta.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de la forma de dosificación según la invención para preparar un medicamento para la profilaxis, profilaxis secundaria o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo presión sanguínea alta, infarto de miocardio, reinfarto, angina de pecho, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca crónica, ataques isquémicos transitorios o agresión.

La combinación de nifedipino o nisoldipino con un antagonista de angiotensina-II y un diurético es particularmente adecuada para tratar pacientes donde la monoterapia o la combinación dual no han conducido a la disminución deseada de la presión sanguínea. Los pacientes resistentes a terapia son frecuentemente aquellos pacientes donde un control adecuado de la presión sanguínea es de particular importancia. Tanto los antagonistas de calcio como los diuréticos pertenecen a los medicamentos que bajan la presión sanguínea independientemente del sistema renina/angiotensina; sin embargo, difieren en su mecanismo de acción. Los antagonistas de calcio son



5 vasodilatadores principales que tienen una acción natriurética débil, mientras que lo contrario es cierto para los diuréticos (tiazidas). Si el sistema renina/angiotensina está inhibido, la acción de los diuréticos es aditiva a aquella de los antagonistas de calcio. Sorprendentemente, los autores de la presente invención fueron capaces de mostrar que la combinación de tres componentes descrita anteriormente condujo a un control adecuado de presión sanguínea incluso en pacientes resistentes a terapia.

Más adelante, la invención se explica mediante los ejemplos de realización preferentes; sin embargo, la invención no se limita a estos ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades dadas se refieren a porcentaje en peso.

**Parte experimental**

10 Ejemplo 1: sistema de liberación osmótica (sistema de dos cámaras)

composición del núcleo en mg/núcleo (contenido declarado = 30 mg de nifedipino)

Capa de principio activo:

	nifedipino, micronizado	33,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	8,2 mg
15	óxido de polietileno (peso molecular 200.000)	122,2 mg
	estearato de magnesio	0,4 mg
	Suma:	163,8 mg

Capa de ósmosis:

	hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	4,1 mg
20	cloruro de sodio	23,9 mg
	óxido de polietileno (peso molecular 5000000)	52,9 mg
	rojo de óxido de hierro	0,8 mg
	estearato de magnesio	0,2 mg
	Suma:	81,9 mg

25 Revestimiento (membrana osmótica)

	acetato de celulosa	32,3 mg
	polietilenglicol 3350	1,7 mg
	Suma:	34,0 mg

Preparación:

30 Los componentes de la capa de principio activo se mezclaron y sometieron a granulación seca. Los componentes de la capa de ósmosis, también, se mezclaron y sometieron a granulación seca. En una prensa de comprimidos bicapa, se comprimieron ambos grupos de gránulos dando un comprimido bicapa. Los comprimidos se recubrieron con una solución de acetato de celulosa y polietilenglicol en acetona y se secaron.

35 Cada comprimido se proporcionó después con un orificio lateral de un diámetro de 0,9 mm en el principio activo usando un haz láser.

Los núcleos obtenidos en esta manera después del procedimiento tenían un diámetro de 8,8 mm, una altura de 4,6 mm y un peso de 276,6 mg ± 4,8 mg.

Ejemplo 1a: sistema de liberación osmótica (sistema de dos cámaras)

Composición del núcleo en mg/núcleo (contenido declarado = 60 mg de nifedipino)

40 Capa de principio activo:

	nifedipino, micronizado	66,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	16,4 mg
	óxido de polietileno (peso molecular 200000)	244,4 mg
	estearato de magnesio	0,8 mg
45	Suma:	327,6 mg

Capa de ósmosis:

	hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	8,2 mg
	cloruro de sodio	47,8 mg
	óxido de polietileno (peso molecular 5000000)	105,8 mg
5	rojo de óxido de hierro	1,6 mg
	estearato de magnesio	0,4 mg
	Suma:	163,8 mg

Revestimiento (membrana osmótica)

	acetato de celulosa	38,0 mg
10	polietilenglicol 3350	2,0 mg
	Suma:	40,0 mg

Preparación: análoga al Ejemplo 1

Los núcleos obtenidos en esta manera después del procedimiento tuvieron un diámetro de 10,6 mm, una altura de 6,4 mm y un peso de 531,0 mg ± 3,9 mg.

15 Ejemplo 1b: Sistema de liberación osmótica (sistema de dos cámaras)

Composición del núcleo en mg/núcleo (contenido declarado = 20 mg de nifedipino)

Capa de principio activo:

	nifedipino, micronizado	22,0 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	5,5 mg
20	óxido de polietileno (peso molecular 200000)	81,5 mg
	estearato de magnesio	0,3 mg
	Suma:	109,3 mg

Capa de ósmosis:

	hidroxipropilmetilcelulosa (5 cp)	3,6 mg
25	cloruro de sodio	21,2 mg
	óxido de polietileno (peso molecular 5.000.000)	47,0 mg
	rojo de óxido de hierro	0,7 mg
	estearato de magnesio	0,2 mg
	Suma:	72,7 mg

30 Revestimiento (membrana osmótica)

	acetato de celulosa	33,2 mg
	polietilenglicol 3350	1,7 mg
	Suma:	34,9 mg

Preparación: análoga al Ejemplo 1

35 Los núcleos obtenidos en esta manera después del procedimiento tuvieron un diámetro de 8,3 mm, una altura de 4,2 mm y un peso de 216,0 mg ± 3,9 mg.

Ejemplo 2: Núcleos revestidos

Preparación:

40 Se reconstituyeron 500 g de la mezcla de revestimiento finalizada Opadry II 85G25457 de Colorcon, comprendiendo una proporción alta de partículas de óxido de hierro rojo, según las instrucciones del fabricante, agitando la mezcla de revestimiento finalizada en 2000 ml de agua purificada con la ayuda de un agitador de propulsor, seguido por agitación durante otros 45 minutos (suspensión de revestimiento).

5 Se introdujeron 810,5 g (corresponden a 2930 artículos) de núcleos según el Ejemplo 1 (contenido declarado = 30 mg de nifedipino) dentro de un Revestidor Glatt GC300 y se precalentaron a una temperatura del aire entrante de 60 °C, una cantidad de aire entrante de 120 m³/h y una velocidad del tambor de 10 rpm (revoluciones por minuto). Los parámetros temperatura de aire entrante (60 °C), cantidad de aire entrante (120 m³/h) y velocidad de tambor (10 rpm) se mantuvieron durante el procedimiento de revestimiento completo.

Se usó una tobera de pulverizador redonda que tiene un diámetro de 0,8 mm a una presión de atomizador de 160.000 pascales (1,6 bar) para la pulverización de la suspensión de revestimiento, en la que, durante el procedimiento de revestimiento entero, el brazo de pulverizador móvil se ajustó en cada caso de tal forma que se obtuvo una pintura de pulverizador homogénea.

10 Usando una velocidad de pulverizador que se incrementó gradualmente durante la duración de los procedimientos de revestimiento, la suspensión de revestimiento se aplicó a los núcleos, inicialmente a 6 g/min y finalmente a 16 g/min, usando las siguientes etapas:

Tiempo [min]	Velocidad de pulverizador [g/min]
0 – 40	6
40 – 50	7
50 – 70	8
70 – 80	9
80 – 90	10
90 – 100	11
100 – 130	12
130 – 140	13
140 – 150	14
150 – 160	15
160 – 210	16

15 El tiempo de pulverización total fue de 210 minutos. Sin pulverización adicional alguna, los comprimidos se pulieron durante 10 minutos adicionales en el tambor.

Antes del procedimiento de revestimiento, en diversos puntos temporales durante el procedimiento de revestimiento e inmediatamente después del procedimiento de revestimiento, se tomaron las muestras de los comprimidos y se determinó el incremento de peso.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo [min]	Peso [mg]	Desviación estándar [mg]
0	276,6	4,8
30	298,5	4,8
60	311,0	5,3

20

(continuación)

90	326,3	6,8
120	351,6	9,1
150	380,4	8,4
180	414,4	10,9
210	446,1	12,2

Por consiguiente, los comprimidos resultantes tuvieron un peso de 446,1 mg  $\pm$  12,2 mg. Esto corresponde a 170 mg de revestimiento aplicado.

5 Los comprimidos obtenidos tuvieron un diámetro de 10,3 mm y una altura de 6,0 mm. Se examinó una sección cruzada de un comprimido bajo un microscopio óptico directo. El núcleo GITS, constituido por el comprimido bicapa que tiene revestimiento de acetato de celulosa de un grosor de aproximadamente 0,13 mm se recubrió con una capa roja uniformemente, lisa de un grosor de aproximadamente 0,7 mm.

10 Los comprimidos obtenidos se examinaron con un instrumento para examinar la resistencia a la rotura (Tipo 6D de Schleuniger, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza). A la máxima fuerza posible de 449 N, no hubo nada de ruptura del comprimido, sino sólo una ligera deformación plástica en el revestimiento de película.

Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de abrasión de acuerdo con el documento USP 31 (<1216> Tablet Friability). No se observó ninguna abrasión.

15 Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo del tiempo de descomposición de acuerdo con el documento USP 31 (<701> Disintegration) usando agua purificada como medio a 37 °C y realizando seguimiento constantemente. Después de como mucho 25 minutos, el revestimiento de película se separó completamente.

20 Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de liberación de acuerdo con USP 31 (<711> Dissolution) aparato 2 (aparato de palas) a 50 rpm (revoluciones por minuto) y 1000 ml de agua purificada como medio a 37 °C y se observaron constantemente. Después de como mucho 25 minutos, el revestimiento de película se separó completamente.

#### Ejemplo 3: Sistema de liberación osmótica con capa de manto que comprende telmisartán

Se suspende homogéneamente telmisartán al 30 % (basado en el contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento) en una suspensión de revestimiento basada en un derivado de alcohol polivinílico.

25 Se introduce un número de núcleos de acuerdo con el Ejemplo 1, 1a o 1b dentro de un revestidor de tambor, de tal modo que el revestidor está cargado con aproximadamente el 75 % del tamaño de lote típico. De acuerdo con el Ejemplo 2, la suspensión de revestimiento que comprende telmisartán se aplica sobre estos núcleos hasta que el peso total de los comprimidos corresponde a aproximadamente el 125 % de un tamaño de lote típico en el revestidor.

#### Ejemplo 4: Sistema de liberación osmótica con capa de manto que comprende candesartán

30 Se suspende homogéneamente candesartán cilexetil al 20 % (basado en el contenido en sólidos de la suspensión de revestimiento) en una suspensión de revestimiento basada en un derivado de alcohol polivinílico.

35 Se introduce un número de núcleos de acuerdo con el Ejemplo 1, 1a o 1b dentro de un revestidor de tambor, de tal modo que el revestidor está cargado con aproximadamente el 80 % del tamaño de lote típico. De acuerdo con el Ejemplo 2, la suspensión de revestimiento que comprende candesartán cilexetil se aplica sobre estos núcleos hasta que el peso total de los comprimidos corresponde a aproximadamente el 120 % de un tamaño de lote típico en el revestidor.

#### Ejemplo 5: ejemplos de composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + telmisartán

Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, 2 y 3, con cantidades y concentraciones adaptadas.

40

Formulación	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i	5j	5K	5l
Capa de principio activo:												
Nifedipino, micronizado	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	66,0	66,0
HMPC (5 cp)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	16,4	16,4
PEO 2000000	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	244,4	244,4
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,8
Capa de ósmosis:												
HMPC (5 cp)	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	8,2	8,2
Cloruro de sodio	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	47,8	47,8
PEO 5000000	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	105,8	105,8
Rojo de óxido de hierro	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,6	1,6
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4
Membrana osmótica												
Acetato de celulosa	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	33,2	33,2	38,0	38,0
PEG 3350	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	2,0	2,0
Revestimiento de principio activo												
Telmisartán, micronizado	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Rojo de óxido de hierro	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Kollocoat IR	53,5	51,4			116,0	99,1						
Kollidon VA 64	7,5	5,7			16,0	11,0						
Dióxido de titanio	12,0	11,8			22,7	22,7						
Caolín	13,4	13,4			26,0	25,9						
Laurilsulfato sódico	2,0	1,7			4,0	3,3						
Sepifilm IR incoloro			84,0				162,0					
Opadry II 85F28393				84,0				162,0	84,0	121,5	84,0	189,0

Ejemplo 6: ejemplos de composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + candesartán cilexetil

Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, 2 y 4, con cantidad y concentraciones adaptadas.

Formulación	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i	6j	6k	6l
<u>Capa de principio activo:</u>												
Nilecipino, micronizada	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	66,0	66,0
HMPC (5 cp)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	16,4	16,4
PEO 200000	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	244,4	244,4
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,8
<u>Capa de ósmosis:</u>												
HMPC (5 cp)	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	8,2	8,2
Cloruro de sodio	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	47,8	47,8
PEO 5000000	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	105,8	105,8
Rojo de óxido de hierro	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,6	1,6
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4
<u>Membrana osmótica</u>												
acetato de celulosa	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	33,2	33,2	38,0	38,0
PEG 3350	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	2,0	2,0
<u>Revestimiento de principio activo</u>												
Candesartán micronizado	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Rojo de óxido de hierro	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Kollicoat IR	10,7	12,2			85,6	80,8						
Kollidon VA 64	1,5	1,4			12,0	9,0						
Dióxido de titanio		2,8				18,5						
Caolín	2,4	3,2			19,2	21,1						
Laurilsulfato sódico	0,4	0,4			3,2	2,6						
Sepifilm IR incoloro			20,0				132,0					
Opadry II 85F28393				20,0				132,0	20,0	99,0	20,0	132,0

Ejemplo 7: ejemplos de composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + telmisartán + HCT

Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, 2 y 3, con cantidad y concentraciones adaptadas.



Formulación	7a	7b	7c	7d	7e	7f	7g	7h	7i	7j	7k	7l
<b>Capa de principio activo:</b>												
Nifedipino, micronizado	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	66,0	66,0
HMPc (5 op)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	16,4	16,4
PEO 200000	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	244,4	244,4
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,8
<b>Capa de ósmosis:</b>												
HMPc (5 op)	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	8,2	8,2
Cloruro de sodio	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	47,8	47,8
PEO 5000000	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	105,8	105,8
Rojo de óxido de hierro	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,6	1,6
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4
<b>Membrana osmótica</b>												
Acetato de celulosa	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	33,2	33,2	38,0	38,0
PEG 3350	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	2,0	2,0
<b>Revestimiento de principio activo</b>												
Telmisartán, micronizado	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	80,0	40,0	80,0
Hidroclo- tizida, micronizada	12,5	12,5	12,5	12,5	25,0	25,0	25,0	25,0	12,5	12,5	12,5	25,0
Rojo de óxido de hierro	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Kollicoat IR	116,0	99,1			16,0	99,1						
Kollidon VA 64	16,0	11,0			16,0	11,0						
Dióxido de titanio		22,7				22,7						
Caolín	26,0	25,9			26,0	25,9						
Laurilsulfato sódico	4,0	3,3			4,0	3,3						
Seppifilm IR incoloro			162,0				162,0					
Opadry II 85F28393				162,0				162,0	121,5	121,5	89,0	189,0

Ejemplo 8: ejemplos de composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + candesartán cilexetil + HCT

Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, 2 y 4, con cantidad y concentraciones adaptadas.

Formulación	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h	8i	8j	8k	8l
<u>Capa de principio activo:</u>												
Nifedipino, micronizado	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	66,0	66,0
HMPC (5 cp)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	16,4	16,4
PEO 200000	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	244,4	244,4
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,8
<u>Capa de ósmosis:</u>												
HMPC (5 cp)	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	8,2	8,2
cloruro de sodio	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	47,8	47,8
PEO 5000000	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	105,8	105,8
Rojo de óxido de hierro	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,6	1,6
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4
<u>Membrana osmótica</u>												
Acetato de celulosa	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	32,3	33,2	33,2	38,0	38,0
PEG 3350	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	2,0	2,0
<u>Revestimiento de principio activo</u>												
Candesartán micronizado	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	16,0	8,0	16,0
Hidrocloreto de hidrocloruro-tiazida, micronizada	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Rojo de óxido de hierro	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Kollicoat IR	85,6	80,8			85,6	80,8						
Kollidon VA 64	12,0	9,0			12,0	9,0						
Dióxido de titanio		18,5				18,5						
Caolín	19,2	21,1			19,2	21,1						
Laurilsulfato sódico	3,2	2,6			3,2	2,6						
Sepifilm IR incoloro			132,0				132,0					
Opadry II 85F28393				132,0				132,0	99,0	99,0	132,0	132,0

Ejemplo 9: Preparación de sistemas de liberación osmótica que comprenden 60 mg de nifedipino con una capa de manto que comprende 32 mg de candesartán cilexetil y revestimiento de colorante

Para preparar la suspensión de revestimiento, se suspendieron 240 g de candesartán cilexetil micronizado (que tiene una distribución de tamaños de partículas descrita por  $X_{50} < 3 \mu\text{m}$  y  $X_{90} < 7 \mu\text{m}$ ) en 1440 g de agua purificada usando un agitador de propulsor. Después de la adición de 360 g del revestimiento finalizado Opadry II 85F19250 Clear y de agitación adicional durante aproximadamente 45 minutos, se obtuvo una suspensión homogénea.

Se introdujeron 3 kg de núcleos de acuerdo con el Ejemplo 1a dentro de un revestidor de tambor BFC 5 de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh, provisto con el tambor pequeño no dividido y con un brazo de pulverizador que tiene dos toberas de pulverizador y precalentado a una temperatura de aire entrante de 60 °C, una cantidad de aire entrante de 160 m<sup>3</sup>/h y una velocidad de tambor de 18 rpm (revoluciones por minuto). Los parámetros temperatura de aire entrante (60 °C), cantidad de aire entrante (160 m<sup>3</sup>/h) y velocidad de tambor (18 rpm) se mantuvieron durante todo el procedimiento de revestimiento.

Para pulverizar la suspensión de revestimiento, se hizo uso de dos toberas que con un diámetro de 1,0 mm, con las que se obtuvieron conos de pulverizados elipsoidales usando una presión de pulverizador de 0,8 bar y una presión de formación 0,7 bar. Durante el procedimiento de revestimiento completo, el brazo de pulverizador se ajustó de tal forma que se obtuvo una pintura de pulverizador homogénea.

Usando una velocidad de pulverización que se incrementó gradualmente a lo largo de la duración del procedimiento de revestimiento, la suspensión de revestimiento se aplicó a los núcleos, durante la primera hora a 8 g/min y a partir de la segunda hora en adelante a 12 g/min.

El tiempo de pulverización total fue aproximadamente 150 minutos. Sin pulverización adicional alguna, los comprimidos se pulieron después durante 30 minutos adicionales en el tambor a una velocidad de tambor de 12 rpm.

Antes del procedimiento de revestimiento, en diversos puntos temporales durante el procedimiento de revestimiento e inmediatamente después del procedimiento de revestimiento, se tomaron las muestras de los comprimidos y se determinó en incremento de peso. El punto final del procedimiento de pulverización se determinó por el incremento de peso.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tiempo [min]	Peso [mg]	Desviación estándar [mg]
0	531,0	3,9
30	544,8	4,1
60	558,3	4,6
90	572,9	3,4
120	593,2	6,4
150	612,6	6,5

Por consiguiente, los comprimidos resultantes tuvieron un peso de 612,6 mg  $\pm$  6,5 mg. Esto corresponde a un revestimiento aplicado teórico de aproximadamente 81,6 mg. Los comprimidos obtenidos tuvieron un diámetro de 10,9 mm y una altura de 7,0 mm. Los comprimidos obtenidos tuvieron una superficie lisa, ligeramente brillante.

La resistencia a fractura de los comprimidos obtenidos se examinó con un instrumento (Tipo 6D de Schleuniger, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza). Sólo fuerzas de más de 400 N causaron que se rompiesen los comprimidos.

Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de abrasión de acuerdo con el documento USP 31 (<1216> Tablet Friability). No se observó ninguna abrasión.

Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo del tiempo de descomposición de acuerdo con el documento USP 31 (<701> Disintegration) usando agua purificada como medio a 37 °C y realizando un seguimiento constantemente. Después de como mucho 10 minutos, el revestimiento de película se separó completamente.

Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de liberación de acuerdo con el aparato 2 (aparato de palas) del documento USP 31 (<711> Dissolution) a 75 rpm (revoluciones por minuto) y 900 ml de tampón acetato de pH 4,5 con adición de 0,6 % de laurilsulfato sódico como medio a 37 °C. El contenido en principio activo en el medio de liberación se determinó por HPLC usando detección de UV. Después de 30 minutos, se había liberado al menos el 80 % del candesartán cilexetil (valor más bajo de 12 valores individuales). La liberación de nifedipino fue del 10 % (media de 6 valores individuales, intervalo de los valores individuales: 7–12 %) después de 4 horas, del 52 % (45–56 %) después de 12 horas y del 98 % (91–100 %) después de 24 horas.

Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de liberación de acuerdo con el aparato 2 (aparato de palas) del documento USP 31 (<711> Dissolution) a 75 rpm (revoluciones por minuto) y 900 ml de ácido clorhídrico al 0,1 N (pH 1,0) con adición de 0,6 % de laurilsulfato sódico como medio a 37 °C. El contenido en principio activo en el

medio de liberación se determinó por HPLC usando detección de UV. Después de 30 minutos, se había liberado al menos el 88 % del candesartán cilexetil (valor más bajo de 6 valores individuales).

5 De 10 comprimidos seleccionados al azar a partir de los comprimidos obtenidos, el contenido individual de candesartán cilexetil se determinó en cada caso por HPLC usando detección UV. La media del contenido individual fue 32,0 mg a una desviación típica del 5,0 %, basada en la media. La prueba para la uniformidad de contenido dio como resultado un valor de aceptación del 12,1 %.

10 Para la aplicación de un revestimiento colorante adicional, se introdujeron 3,065 kg de los comprimidos dentro de un tambor de revestimiento de BFC 5 de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh y se precalentaron a una temperatura de aire entrante de 60 °C, una cantidad de aire entrante de 160 m<sup>3</sup>/h y una velocidad de tambor de 18 rpm (revoluciones por minuto). Los parámetros temperatura de aire entrante (60 °C), cantidad de aire entrante (160 m<sup>3</sup>/h) y velocidad de tambor (18 rpm) se mantuvieron durante el procedimiento de revestimiento completo. Para pulverizar la suspensión de revestimiento, se hizo uso de dos toberas con un diámetro de 1,0 mm, con las que se obtuvieron conos de pulverización elipsoidales usando una presión de pulverizador de 80 kPa (0,8 bar) y una presión de formación de 70 kPa (0,7 bar). Durante el procedimiento de revestimiento completo, el brazo de pulverizador se ajustó de tal forma que se obtuvo una pintura de pulverizador homogénea.

20 Se preparó la suspensión de revestimiento dispersando 165 g del revestimiento finalizado Opadry II 85F230009 en 495 g de agua purificada. Se aplicaron 444 g de la suspensión de revestimiento colorante resultante sobre los comprimidos a una velocidad de pulverización de 8 g/min. El tiempo de pulverización total fue aproximadamente 55 minutos. Se determinó el punto final del procedimiento de pulverización por la cantidad especificada de suspensión de revestimiento que hay que pulverizar. Sin pulverización adicional alguna, los comprimidos se pulieron durante 15 minutos adicionales en el tambor.

Los comprimidos revestidos resultantes tienen un peso de 635,7 mg ± 6,7 mg. Esto corresponde a un revestimiento aplicado teórico de aproximadamente 23,1 mg. Los comprimidos revestidos obtenidos tenían un diámetro de 11,0 mm y una altura de 7,1 mm. Los comprimidos revestidos obtenidos tuvieron una superficie lisa, ligeramente brillante.

25 La liberación del principio activo a partir de los comprimidos revestidos se retarda por menos 5 minutos comparada con la liberación de los comprimidos sin revestimiento colorante.

#### Ejemplo 10: Composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + candesartán cilexetil

Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, y 9, con cantidades y concentraciones adaptadas.

Formulación	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g	10h	10i	10j	10k	10l
<b>Capa de principio activo:</b>												
Nifedipino, micronizado	66,0	66,0	66,0	66,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	22,0	22,0
HMPFC (5 cp)	16,4	16,4	16,4	16,4	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	5,5	5,5
PEO 2000000	244,4	244,4	244,4	244,4	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	81,5	81,5
Estearato de magnesio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3
<b>Capa de ósmosis:</b>												
HMPFC (5 cp)	8,2	8,2	8,2	8,2	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	3,6	3,6
Cloruro de sodio	47,8	47,8	47,8	47,8	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	21,2	21,2
PEO 5000000	105,8	105,8	105,8	105,8	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	47,0	47,0
Rojo de óxido de hierro	1,6	1,6	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
<b>Membrana osmótica</b>												
Acetato de celulosa	38,0	38,0	38,0	38,0	32,3	32,3	32,3	32,3	33,2	33,2	33,2	33,2
PEG 3350	2,0	2,0	2,0	2,0	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
<b>Revestimiento de principio activo</b>												
Candosarían cilexetil, micronizado	32,0	16,0	8,0	4,0	32,0	16,0	8,0	4,0	32,0	16,0	8,0	4,0
Opadry II 85F19250	48,0	24,0	12,0	16,0*	48,0	24,0	12,0	16,0*	48,0	24,0	12,0	16,0*
<b>Revestimiento colorante</b>												
Opadry II 85F230009	20,0	20,0	20,0	20,0	16,0	16,0	16,0	16,0	14,0	14,0	14,0	14,0

\* con una composición idéntica en lo demás, la cantidad de revestimiento finalizado se puede variar entre 6,0 y 16,0 mg.

Ejemplo 11: ejemplos de composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + candesartán cilexetil + un diurético, seleccionado del grupo constituido por clortalidona e hidroclorotiazida, en los que los principios activos están presentes conjuntamente en un revestimiento de manto.

5 Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, y 9, con cantidades y concentraciones adaptadas.

Formulación	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g	11h	11i	11j	11k	11l
Capa de principio activo:												
Nifedipino , micronizado	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	66,0	66,0
HMPC (5 cp)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	16,4	16,4
PEO 2000000	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	244,4	244,4
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,8
Capa de ósmosis:												
HMPC (5 cp)	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	8,2	8,2
Cloruro de sodio	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	47,8	47,8
PEO 5000000	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	105,8	105,8
Rojo de óxido de hierro	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,6	1,6
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4
Membrana osmótica												
Acetato de celulosa	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	33,2	33,2	38,0	38,0
PEG 3350	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	1,7	1,7	2,0	2,0
Revestimiento de principio activo												
Candesartán micronizado	8,0	8,0	16,0	32,0	8,0	8,0	16,0	32,0	4,0	4,0	32,0	32,0
hidrocloro-liazida, micronizada	12,5	25,0	25,0	25,0					12,5		25,0	
Clortalidona, micronizada					12,5	25,0	25,0	50,0		12,5		50,0
Opadry II 85F19250	30,75	49,5	61,5	85,5	30,75	49,5	61,5	123,0	24,75	24,75	85,5	123,0
Revestimiento colorante												
Opadry II 85F230009	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	14,0	14,0	20,0	20,0



Ejemplo 12: ejemplos de composiciones de comprimidos que comprenden nifedipino + candesartán cilexetil + un diurético, seleccionado del grupo constituido por clortalidona e hidroclorotiazida, en los que los principios activos están presentes conjuntamente en capas separadas aplicadas en sucesión.

5 Todos los datos están en mg, preparación según Ejemplo 1, 1a, 1b, y 9, con cantidades y concentraciones adaptadas.

Formulación	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g	12h	12i	12j	12k	12l
<u>Capa de principio activo:</u>												
Nifedipino, micronizado	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	66,0	66,0
HMPC (5 op)	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	5,5	5,5	16,4	16,4
PEO 200000	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	122,2	81,5	81,5	244,4	244,4
Estearato de magnesio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,8	0,8
<u>Capa de ósmosis:</u>												
HMPC (5 op)	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	3,6	3,6	8,2	8,2
Cloruro de sodio	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	21,2	21,2	47,8	47,8
PEO 5000000	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	52,9	47,0	47,0	105,8	105,8
Rojo de óxido de hierro	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,6	1,6
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4
<u>Membrana osmótica</u>												
Acetato de celulosa	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	33,2	33,2	38,0	38,0
PEG 3350	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	23,9	1,7	1,7	2,0	2,0
<u>Revestimiento de principio activo 1*</u>												
Camdesartán cilxetil, micronizado	8,0	8,0	16,0	16,0	16,0	8,0	16,0	16,0	4,0	4,0	32,0	32,0
Opadry II 85F19250	12,0	12,0	24,0	24,0	24,0	12,0	24,0	24,0	16,0	16,0	48,0	48,0
<u>Revestimiento de principio activo 2*</u>												
Hidroclo-ro-tiazida, micronizada	12,5	12,5	12,5	25,0	12,5	12,5	12,5	25,0	12,5	12,5	25,0	50,0
Clortalidona, micronizado	18,75	18,75	18,75	37,5	18,75	18,75	18,75	37,5	18,75	18,75	37,5	75,0
Opadry II 85F19250	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	14,0	14,0	20,0	20,0
<u>Revestimiento colorante</u>												
Opadry II 85F230009	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	14,0	14,0	20,0	20,0

\* El orden en el que se aplican las dos capas de revestimiento que comprenden principio activo se puede invertir.

Ejemplo 13: Preparación de sistema de liberación osmótica que comprende 20 mg de nifedipino que tienen una capa de manto que comprende 70 mg de telmisartán.

5 Para preparar la suspensión de revestimiento, se suspendieron 264 g de telmisartán micronizado (que tiene una distribución de tamaños de partículas descrita por  $X_{50} < 2 \mu\text{m}$  y  $X_{90} < 5 \mu\text{m}$ ) en 1584 g de agua purificada usando un agitador de propulsor. Después de adición de 396 g del revestimiento finalizado Opadry II 85F19250 Clear y de agitación adicional durante aproximadamente 45 minutos, se obtuvo una suspensión homogénea.

10 Se introdujeron 700 g (corresponden a 3240 artículos) de núcleos según el Ejemplo 1c (contenido declarado = 20 mg de nifedipino) dentro de un Revestidor Glatt GC300 y se precalentaron a una temperatura del aire entrante de 60 °C, una cantidad de aire entrante de 120 m<sup>3</sup>/h y una velocidad del tambor de 16 rpm (rotaciones por minuto). Los parámetros temperatura de aire entrante (60 °C), cantidad de aire entrante (120 m<sup>3</sup>/h) y velocidad de tambor (16 rpm) se mantuvieron durante el procedimiento de revestimiento completo.

15 Se eligió una tobera de pulverizador redonda que tiene un diámetro de 0,8 mm a una presión de atomizador de 1,6 bar para pulverización en la suspensión de revestimiento, en la que, durante el procedimiento de revestimiento entero, el brazo de pulverizador móvil se ajustó en cada caso de tal forma que se obtuvo una pintura de pulverizador homogénea.

Usando una velocidad de pulverización que se incrementa gradualmente durante la duración del procedimiento de revestimiento, la suspensión de revestimiento se aplicó a los núcleos, durante la primera hora a 3,5 g/min y a partir de la segunda hora en adelante a 7 g/min.

20 El tiempo de dispersión total fue de 300 minutos. Sin pulverización adicional alguna, los comprimidos se disolvieron en el agua y se pulieron durante 10 minutos adicionales en el tambor.

Antes del procedimiento de revestimiento, en diversos puntos temporales durante el procedimiento de revestimiento e inmediatamente después del procedimiento de revestimiento, se tomaron muestras de los comprimidos y se determinó el incremento de peso. El punto final del procedimiento de pulverización se determinó por el incremento de peso.

25 Los comprimidos resultantes tuvieron un peso de 389,5 mg ± 8,1 mg. Esto corresponde a un revestimiento aplicado teórico de aproximadamente 173,5 mg. Los comprimidos obtenidos tuvieron un diámetro de 9,9 mm y una altura de 5,8 mm. Los comprimidos obtenidos tuvieron una superficie lisa.

Los controles dentro del procedimiento dieron los siguientes resultados:

Tiempo [min]	Peso [mg]	Desviación estándar [mg]
0	216,0	3,9
30	226,9	4,3
60	238,2	4,1
90	255,5	6,3
120	274,0	5,2
150	290,9	3,7
180	309,5	6,8
210	331,8	8,0
240	350,1	7,2
270	373,6	7,9
300	389,5	8,1

30 La resistencia a fractura de 10 de los comprimidos obtenidos se examinó con un instrumento (Tipo 6D de Schleuniger, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza). La resistencia a fractura promedio fue 320 N, los valores individuales medidos estuvieron entre 280 y 390 N.

Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de abrasión de acuerdo con el documento USP 31 (<1216> Tablet Friability). No se observó ninguna abrasión.

35 Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo del tiempo de descomposición de acuerdo con el documento USP 31 (<701> Disintegration) usando agua purificada como medio a 37 °C y realizando seguimiento constantemente. Después de como mucho 27 minutos, el revestimiento de película se separó completamente.

40 Los comprimidos obtenidos se sometieron al ensayo de liberación de acuerdo con el aparato 2 (aparato de palas) del documento USP 31 (<711> Dissolution) a 75 rpm (revoluciones por minuto) y 900 ml de tampón acetato de pH 4,5 con adición de 0,6 % de laurilsulfato sódico como medio a 37 °C. Se examinaron 6 comprimidos. El contenido en

principio activo en el medio de liberación se determinó por HPLC usando detección de UV. Después de 30 minutos, se hubo liberado en promedio el 65 % de telmisartán; después de 60 minutos, el telmisartán se hubo liberado completamente desde todos los comprimidos. La liberación de nifedipino es el 10 % después de 4 horas, el 55 % después de 12 horas y el 90 % después de 24 horas.

- 5 De 10 comprimidos seleccionados al azar a partir de los comprimidos obtenidos, el contenido individual de telmisartán se determinó en cada caso por HPLC usando detección UV. La media del contenido individual fue 70,0 mg a una desviación estándar del 5,7 %, basada en la media. En la prueba para la uniformidad de contenido, esto dio como resultado un valor de aceptación del 13,7 %.

## REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende una combinación de principios activos de nifedipino o nisoldipino y al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, **caracterizada porque** el núcleo es un sistema de liberación osmótico, **caracterizada porque** la envoltura del sistema de liberación osmótico se compone de acetato de celulosa o de una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol, así como caracterizada adicionalmente porque nifedipino o nisoldipino se encuentran en el núcleo y el antagonista de angiotensina II y/o el diurético en un revestimiento de manto en torno al núcleo y **caracterizada porque** el revestimiento de manto contiene al menos un polímero formador de película adecuado para la liberación rápida de principios activos, en donde el polímero formador de película es polialcohol vinílico parcialmente hidrolizado y **caracterizada adicionalmente porque** se liberan al menos el 85 % de nifedipino o nisoldipino (referido a la cantidad total declarada del principio activo respectivo) en un periodo de tiempo de 24 horas, del 5 al 17% de nifedipino o nisoldipino en el periodo de 4 horas y del 43 al 80 % de nifedipino o nisoldipino en el periodo de 12 horas según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (aparato de palas) y al menos el 60% del antagonista de angiotensina II y/o del diurético (referido a la cantidad total declarada del principio activo respectivo) en el periodo de 30 minutos según el procedimiento de liberación USP con el aparato 2 (aparato de palas) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de medio adecuado.
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el antagonista de angiotensina II está seleccionado del grupo de candesartán, losartán, telmisartán, irbesartán, embursartán, eprosartán, valsartán u olmesartán, usándose candesartán en forma de candesartán cilexetil y olmesartán en forma de olmesartán medoxomil.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el antagonista de angiotensina II está seleccionado del grupo de azilsartán, candesartán, losartán, telmisartán, irbesartán, embursartán, eprosartán, valsartán u olmesartán, usándose candesartán en forma de candesartán cilexetil y olmesartán en forma de olmesartán medoxomil.
4. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el diurético está seleccionado del grupo constituido por acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, piretanida, amilorida, triamtereno, espironolactona, canrenoato de potasio, eplerenona, hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, metolazona, mefrusida e indapamida.
5. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque se usa nifedipino o nisoldipino en una dosis mínima de 5 mg y una dosis máxima de 90 mg y el antagonista de angiotensina II se usa en una dosis mínima de 2 mg y en una dosis máxima de 500 mg y/o el diurético se usa en una dosis mínima de 0,5 mg y una dosis máxima de 500 mg.
6. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque en el revestimiento de manto la proporción de antagonista de angiotensina II y/o diurético es desde el 10 hasta el 50 %, basado en el peso en seco del revestimiento de manto.
7. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el peso del revestimiento de manto en la forma de dosificación según la invención es de 20 a 300 mg.
8. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el grosor del revestimiento de manto es de 50 a 1500  $\mu\text{m}$ .
9. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II es candesartán.
10. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el antagonista de angiotensina II es candesartán cilexetil.
11. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 20 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 4 mg.
12. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 20 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 8 mg.
13. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 20 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 16 mg.
14. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 20 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 32 mg.
15. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 30 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 4 mg.
16. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 30 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 8 mg.
17. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 30 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 16 mg.
18. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 30 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 32 mg.

19. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 60 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 4 mg.
20. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 60 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 8 mg.
- 5 21. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 60 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 16 mg.
22. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque nifedipino está contenido en una cantidad de 60 mg y porque candesartán cilexetil está contenido en una cantidad de 32 mg.
- 10 23. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque el sistema de liberación osmótico es un sistema de una cámara osmótico.
24. Forma de dosificación farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque el sistema de liberación osmótico es un sistema de dos cámaras osmótico.
25. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 24, caracterizada porque el sistema de liberación osmótico es un sistema de dos cámaras osmótico que comprende
- 15 un núcleo que tiene una capa de principio activo, que comprende
- del 5 al 50 % del principio activo nifedipino o nisoldipino,
  - del 40 al 95 % de uno o más polímeros osmóticamente activo(s),
- y una capa de ósmosis, que comprende
- del 40 al 95 % de uno o más polímeros osmóticamente activo(s),
- 20 • del 5 al 40 % de un aditivo osmóticamente activo,
- y también un revestimiento constituido por un material permeable a agua que es impermeable para los componentes del núcleo y tiene al menos un orificio.
- 25 26. Procedimiento para preparar una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado porque una suspensión de revestimiento acuoso que comprende al menos un antagonista de angiotensina II y/o al menos un diurético, al menos un polímero formador de película y, dado el caso, coadyuvantes adicionales, se pulverizan sobre los núcleos a una temperatura de aire entrante de 40 a 70 °C.