

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 532**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2013 PCT/EP2013/059110**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13167453**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2013 E 13720375 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2846777**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo**

30 Prioridad:

07.05.2012 EP 12167035
18.01.2013 EP 13151946

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2017

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

FUNKE, ADRIAN;
MEYER, GÜNTER;
SMIKALLA, MARTINA;
MEENERS, ANDREAS;
WIRGES, MARKUS;
BROCK, DANIELA;
JUST, SARAH;
KLEINEBUDDE, PETER;
KNOP, KLAUS;
ZEITLER, JOCHEN, AXEL y
BOEGGERING, ROLF-ANTON

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 532 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

Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo

5 La presente invención se refiere a procedimientos de fabricación para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo y, opcionalmente, al menos un diurético, caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]) y, opcionalmente, el diurético se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), y a las formas de dosificación farmacéuticas que se pueden obtener mediante dichos procedimientos.

10 El antagonista del calcio nifedipina, como principio activo establecido, se usa con éxito en el tratamiento de la hipertensión y es conocido, por ejemplo, por el documento GB 1173862.

El antagonista de la angiotensina II candesartán, su profármaco candesartán cilexetilo y su uso medicinal como fármaco antihipertensivo son conocidos por el documento EP 0 459 136.

15 Los diuréticos son medicamentos usados para eliminar agua del organismo humano o animal. En algunos casos, también se aumenta la eliminación de sales. Esto produce una reducción del volumen de plasma y la resistencia periférica. Los diuréticos se emplean principalmente para reducir la presión sanguínea. Hay varios tipos de diuréticos. Los inhibidores de la carboanhidrasa (acetazolamida) bloquean la secreción de protones y la reabsorción de bicarbonato de sodio, principalmente en el túbulo proximal. Hoy en día, su uso se limita casi exclusivamente a la oftalmología para el tratamiento de los glaucomas. Los diuréticos de asa (furosemida, torasemida, bumetanida, ácido etacrínico, piretanida) inhiben reversiblemente un sistema de transporte Na/2Cl/K en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) bloquean los canales de Na en el túbulo distal tardío y en el tubo colector, e inhiben la reabsorción de Na, reduciendo, en consecuencia, la secreción de K. Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, canrenoato de potasio, eplerenona) se unen competitivamente al receptor de aldosterona y, en consecuencia, inhiben la reabsorción del Na y la secreción del K; se usan para la ascitis asociada con la cirrosis hepática y como agente terapéutico adicional para la insuficiencia cardíaca crónica. Los diuréticos tiazídicos y otros diuréticos de sulfonamida (hidroclorotiazida (=HCTZ), clorotiazida, clortalidona, xipamida, indapamida, mefirusida) inhiben reversiblemente el transporte conjunto de Na y Cl en el túbulo distal temprano (luminal), inhiben la carboanhidrasa, reducen el GFR; la hidroclorotiazida se emplea con frecuencia en combinación con agentes antihipertensivos. La adición de un diurético tal como, por ejemplo, HCTZ en monoterapia mejora la acción hipotensora de la combinación.

20

25

30

Las combinaciones de un diurético y antagonistas de la angiotensina II son conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, por el documento EP 1 306 088 B (candesartán y furosemida), pero también son conocidas las siguientes combinaciones de dosis fijas para el tratamiento de la presión sanguínea alta, tales como, por ejemplo, Hyzaar® (= losartán potásico más hidroclorotiazida) de Merck, Co-Diovan® (= valsartán más HCTZ) de Novartis o Micardis Plus® de Boehringer (= telmisartán más HCTZ).

35

En vista de las propiedades biológicas de la nifedipina y/o la nisoldipina y los antagonistas de la angiotensina II, es crucial que ambos principios activos sean absorbidos desde la parte inferior del intestino sin que se produzca una pérdida significativa de la biodisponibilidad. Esto solamente ocurre con aproximadamente el 30-50 % de todos los principios activos, y por lo tanto, la selección adecuada de los principios activos de la combinación es de crucial importancia para el desarrollo de un producto combinado de LI/liberación lenta.

40

Resulta ventajoso, especialmente para la terapia a largo plazo o la profilaxis y la profilaxis secundaria de los trastornos cardiovasculares, que los principios activos estén disponibles en una forma que, a través de una liberación modificada de los principios activos, conduzca a una reducción en la relación de pico-valle y haga posible la administración una vez al día.

45 En el desarrollo de formulaciones, también se deben tener en cuenta las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los principios activos, por ejemplo, la hidrosolubilidad relativamente baja de la nifedipina (aprox. 9 mg/l) y la semivida en plasma de aproximadamente 2 horas. Por consiguiente, se necesitan formulaciones farmacéuticas especiales con las que la nifedipina sufra una liberación modificada, teniendo en cuenta sus propiedades fisicoquímicas y biológicas, para la administración deseada de una vez al día.

50 En el sentido de la presente invención, la expresión "liberación en el organismo de una manera controlada (modificada)" con respecto a la nifedipina significa que se libera el 85 % de la nifedipina (basado en la cantidad declarada de nifedipina) de la forma de dosificación durante un período de al menos 4 y como máximo 24 horas, y menos del 20 % de la nifedipina en 4 horas, y del 43 al 80 %, más preferentemente del 45 al 75 %, en particular preferentemente del 50 al 70 % de la nifedipina en 12 horas en un ensayo de liberación *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando un aparato 2 (paleta) a 100 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 con la adición de laurilsulfato de sodio al 1 % como medio de liberación a 37 °C.

55

En el sentido de la presente invención, la expresión "liberación rápida (liberación inmediata [LI]) en el organismo" con

respecto al candesartán cilexetilo y/o un diurético significa que al menos el 70 %, preferentemente al menos el 80 % del candesartán cilexetilo (basado en la cantidad declarada de candesartán cilexetilo) se disuelve en un período de 60 minutos en un ensayo de disolución *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de disolución USP usando un aparato 2 (paleta) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,5 con la adición de Tween 20 al 0,7 % como medio de disolución a 37 °C.

En el sentido de la presente invención, la expresión "liberación rápida (liberación inmediata [LI]) en el organismo" con respecto a un diurético significa que al menos el 70 %, preferentemente al menos el 80 % del HTCZ (basado en la cantidad declarada de HTCZ) se disuelve en un período de 60 minutos en un ensayo de disolución *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de disolución USP usando un aparato 2 (paleta) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,5 con la adición de Tween 20 al 0,7 % como medio de disolución a 37 °C.

Las combinaciones de un antagonista de la angiotensina II y, en primer lugar, bloqueadores de los canales de calcio o, en segundo lugar, diuréticos son conocidas por el documento WO 92/10097. Se describen explícitamente las combinaciones de eprosartán y nifedipina y eprosartán e hidroclorotiazida. Se desvelan específicamente cápsulas y comprimidos de gelatina dura de liberación rápida.

En el documento EP 0 753 301B, se desvelan combinaciones de candesartán cilexetilo e hidroclorotiazida.

Por ejemplo, en el documento WO 2007/003330, se describen formas de dosificación que liberan los compuestos activos nifedipina o nisoldipina en combinación con un antagonista de la angiotensina II en forma modificada/retardada y su preparación. En dichas formulaciones, tanto la nifedipina como el antagonista de la angiotensina II se liberan de forma retardada.

El documento WO2008/044862 desvela formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una combinación de principios activos de al menos un bloqueador de los canales de calcio y al menos un antagonista de la angiotensina II caracterizada por que el bloqueador de los canales de calcio se libera inmediatamente tras un cierto tiempo de retardo, mientras que el antagonista de la angiotensina II se libera inmediatamente (cronoterapia). Se desvelan explícitamente combinaciones de losartán y amlodipina.

El documento WO2010/060564 desvela formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una combinación de principios activos de nifedipina o nisoldipina y al menos un antagonista de la angiotensina II y/o al menos un diurético, caracterizada por que la nifedipina o la nisoldipina se liberan en el organismo de una manera controlada (modificada) y el antagonista de la angiotensina II y/o el diurético se liberan rápidamente (liberación inmediata [LI]), y también procedimientos para su preparación, su uso como medicamentos y su uso para la profilaxis, la profilaxis secundaria o el tratamiento de trastornos.

Las formas de dosificación particularmente adecuadas con liberación modificada/retardada del principio activo nifedipina se basan en sistemas de liberación osmótica. Preferentemente, en dichos sistemas osmóticos de liberación, los comprimidos de doble capa están rodeados por una membrana semipermeable que tiene al menos un orificio. La membrana permeable al agua es impermeable a los componentes del núcleo, pero permite que el agua entre en el sistema desde fuera por ósmosis. El agua que ha penetrado libera luego, por la presión osmótica resultante, el principio activo en forma disuelta o suspendida desde el/los orificio/s de la membrana.

La liberación total del principio activo y la velocidad de liberación se pueden controlar sustancialmente a través del espesor y de la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número y el tamaño de los orificios. Las ventajas, los aspectos de formulación, las formas de uso y la información sobre los procedimientos de producción se describen, entre otros documentos, en las siguientes publicaciones: US 4.327.725, US 4.765.989, US 20030161882 y EP 1 024 793.

Los sistemas osmóticos de liberación recubiertos son igualmente conocidos. Por lo tanto, el documento EP 0 339 811 describe un sistema osmótico de liberación que consta de un recubrimiento de acetato de celulosa que comprende nifedipina y agente de hinchamiento en el núcleo y que está rodeado por un recubrimiento de tipo manto de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) que tiene un espesor de capa de 0,0025 cm. Los documentos US 4.948.592, WO 93/03711 y WO 93/00071 describen sistemas osmóticos de liberación que comprenden una proporción de principio activo en el núcleo con un perfil de liberación retardada y una proporción del mismo principio activo en el recubrimiento de tipo manto que se puede liberar directamente. En dichos documentos, los recubrimientos de tipo manto comprenden en cada caso solamente una pequeña parte de la cantidad total de principio activo requerida para la actividad farmacéutica. En tal caso, los requisitos de la farmacopea para la uniformidad del contenido de las formas de dosificación se aplican a la cantidad total del principio activo, a la suma de principio activo en el núcleo y en el recubrimiento de tipo manto. Por lo tanto, la variabilidad del contenido total de principio activo está en algún punto entre la variabilidad normalmente baja de los comprimidos preparados por compresión y la variabilidad normalmente alta de los productos preparados mediante recubrimiento de película.

Cuando se requiere una liberación rápida de un segundo principio activo, es necesario incorporar toda la cantidad del segundo principio activo a la capa del manto exterior de la forma de dosificación. En tales casos, es decir, los recubrimientos de tipo manto que contienen la cantidad total de un principio activo (recubrimientos activos), los requisitos de la farmacopea para la uniformidad del contenido de las formas de dosificación se aplican únicamente a

la cantidad de principio activo del recubrimiento de tipo manto.

Es bien conocido por los expertos en la materia que los procedimientos farmacéuticos de recubrimiento con película normalmente dan lugar a una mayor variabilidad con respecto a la masa del recubrimiento de película en comparación, por ejemplo, con los procedimientos de formación de comprimidos con respecto a la masa de los núcleos de los comprimidos. Esto se debe principalmente al hecho de que el recubrimiento con película es un procedimiento discontinuo. En un procedimiento de formación de comprimidos, cada comprimido se produce en las mismas condiciones y, por tanto, la variabilidad de la masa del comprimido es, por lo general, baja, es decir, las desviaciones estándar relativas de la masa del comprimido normalmente son inferiores al 3 %, en la mayoría de los casos incluso inferiores al 1,5 %. En un procedimiento farmacéutico de recubrimiento con película, se recubre un lote completo de comprimidos durante un tiempo limitado y la masa del recubrimiento de película aplicada a cada comprimido depende de la frecuencia y de cuánto tiempo se exponen los comprimidos específicos a la zona de pulverización. Por esa razón, la variabilidad de la masa del recubrimiento de película normalmente es alta, es decir, las desviaciones estándar relativas de la masa del recubrimiento de película son generalmente superiores al 5 % y, por lo general, superiores al 7,5 % y, a menudo incluso superiores al 15 %. Como los recubrimientos de película solamente se suelen usar por razones estéticas (por ejemplo, de color y de superficie lisa), la alta variabilidad no se considera fundamental para la calidad. Ocurre lo mismo cuando los recubrimientos de película se usan para proteger el comprimido de los efectos ambientales; en tales casos, el único requisito es que todos los comprimidos estén suficientemente protegidos. En el caso de los recubrimientos de liberación modificada, es necesario controlar la masa del recubrimiento de película de modo que la variabilidad del perfil de liberación del fármaco sea aceptable. En general, esto se puede lograr a pesar de la alta variabilidad típica de la masa del recubrimiento de película, pues la sensibilidad de la variabilidad del perfil de liberación con respecto a la variabilidad del recubrimiento de película es inferior a la proporcional.

Además, es bien conocido por los expertos en la materia que los procedimientos farmacéuticos de recubrimiento con película, por lo general, presentan una cierta pérdida de la suspensión de recubrimiento durante la pulverización, es decir, una parte pequeña, pero variable y difícilmente predecible, de la suspensión de recubrimiento pulverizada se deposita en la superficie del tambor de recubrimiento o se elimina con el aire de salida en lugar de depositarse en los comprimidos. En el caso de los recubrimientos de película cosméticos y de protección, normalmente, tales pérdidas son compensadas por excedentes predefinidos de, por ejemplo, el 5-15 %. También en el caso de los recubrimientos de liberación modificada, los excedentes se establecen bien para compensar las pérdidas durante la pulverización cuando la sensibilidad del perfil de liberación con respecto a la masa total del recubrimiento de película es inferior a la proporcional.

Sin embargo, en el caso de los recubrimientos activos (y especialmente si el principio activo es el único presente en el recubrimiento activo), la variabilidad inherente del procedimiento de recubrimiento y la baja previsibilidad de las pérdidas por la pulverización durante la fabricación está en conflicto con los requisitos de la farmacopea para la uniformidad del contenido. Por otra parte, recientemente, los requisitos de la farmacopea se han vuelto aún más estrictos.

Los desafíos en el desarrollo de combinaciones de dosis fijas usando la tecnología de recubrimiento activo se describen en Desai y col., "Pharmaceutical Development Fundamentals: Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms.", *Pharmaceutical Development and Technology*, 1-12 (2012). Chen y col., "Modeling of pan coating process: Prediction of tablet content uniformity and determination of critical process parameters", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99, 3213-24 (2010) proporcionan una visión general sobre los factores que influyen en la uniformidad del recubrimiento. Cabe señalar que, de acuerdo con estas predicciones, solamente se logra una uniformidad del recubrimiento aceptable tras tiempos de pulverización indeseablemente largos tales como, por ejemplo, de hasta 1.200 min, es decir, 20 horas. En el documento US 2005/0214373 A1, US 2005/0266080 A1 y el documento WO 2012/031124 A2, se proporcionan ejemplos específicos de aplicaciones de recubrimientos activos en relación con los principios activos seleccionados, los polímeros de recubrimiento específicos y los núcleos de los comprimidos específicos por recubrir. En los mismos, no se proporcionan directrices generales sobre cómo optimizar las condiciones del procedimiento con el fin de mejorar los procedimientos de recubrimiento activo con respecto a la uniformidad del contenido ni la determinación del punto final del recubrimiento. Por otra parte, la eficacia del recubrimiento se considera un desafío específico en los procedimientos de recubrimiento activo; por ejemplo, Wang y col., "An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process", *International Journal of Pharmaceutics* 427, 163-169 (2012), describen medios para optimizar la eficacia del recubrimiento.

En la farmacopea europea, los requisitos para la uniformidad del contenido de los comprimidos usados se describen en el capítulo general 2.9.6 "Uniformity of content of single-dose preparations". El criterio de aceptación fue que, de 10 comprimidos, todos los ensayos individuales deben estar en el intervalo del 85 % al 115 % de la media de los ensayos, o - como ensayo en fase 2 - de 30 comprimidos, todos los ensayos individuales deben estar en el intervalo del 75 % a 125 % de la media de los ensayos, y no más de 1 comprimido debe estar fuera del intervalo del 85 % al 115 % de la media de los ensayos.

Sin embargo, se ha introducido un requisito nuevo y más estricto en la farmacopea europea, en el Suplemento 5.2, como un nuevo capítulo general 9.2.40 "Uniformity of dosage units". En dicho capítulo, se define un valor de

aceptación (VA) de la siguiente manera:

$$VA = |M - X| + ks$$

en la que X es la media de todos los contenidos, M es el valor de referencia, k es la constante de aceptabilidad y s es la desviación estándar de la muestra. El valor de referencia depende de los resultados experimentales para X:

- 5 • Si X está entre el 98,5 % y el 101,5 %, entonces $M = X$;
- Si X está por debajo de dicho intervalo, entonces $M = 98,5 \%$;
- Si X está por encima de dicho intervalo, entonces $M = 101,5 \%$.

Por ejemplo, si X es 97,5 %, el término $|M - X|$ resulta ser del 1 %. Del mismo modo, si X es 102,5 %, el término $|M - X|$ también resulta ser del 1 %. Por esa razón, se prefiere que X esté lo más cerca posible del 100 %, y se prefiere particularmente que X esté dentro del intervalo del 98,5 % al 101,5 %.

El requisito de la farmacopea es que VA no debe superar el 15 %. El ensayo se realiza primero para $n = 10$ comprimidos y el valor VA se calcula usando una constante de aceptabilidad de $k = 2,4$. Si el ensayo no es satisfactorio, se pueden examinar otros 20 comprimidos y el valor VA para todos los $n = 30$ comprimidos se calcula usando una constante de aceptabilidad de $k = 2,4$. En otras palabras, para cumplir los nuevos y estrictos requisitos de la farmacopea en cuanto a la uniformidad del contenido, el valor medio de los contenidos individuales debe estar lo más cerca posible del intervalo del 98,5 % al 101,5 %. Al mismo tiempo, también es necesario controlar la desviación estándar de los contenidos individuales por debajo del 7,5 %, preferentemente significativamente por debajo del 7,5 %.

Además del requisito del VA, también se requiere que todos los ensayos individuales deben estar en el intervalo del 75 % al 125 %.

Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar procedimientos de fabricación de la forma de dosificación que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo y, opcionalmente, un diurético como HTCZ para todas las escalas de fabricación de productos farmacéuticos que conduzcan de manera fiable y reproducible a productos que cumplan los requisitos de la farmacopea en cuanto a la uniformidad del contenido del único principio activo presente en un recubrimiento activo. En otras palabras, hay una necesidad de proporcionar procedimientos de recubrimiento activo para todas las escalas de fabricación de productos farmacéuticos que controlen de manera fiable y reproducible la media de los contenidos individuales cerca del 100 % y la respectiva desviación estándar lo más baja posible, con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %.

Es bien conocido por los expertos en la materia que, como medio para mejorar la uniformidad de la distribución del principio activo, el principio activo se puede emplear en un tamaño de partícula pequeño. Por ejemplo, el principio activo se puede usar en forma micronizada. Sin embargo, en algunos casos, la micronización puede influir negativamente en la estabilidad de los principios activos. Sin el deseo de quedar limitados a teoría alguna, esto se puede deber al aumento de la superficie reactiva y/o a la amorfización parcial durante la micronización, incluso aunque tal amorfización se produzca en un grado muy bajo y apenas detectable.

En el documento US 2007/0082055, se desvela que la reducción del tamaño de partícula de candesartán cilexetilo tiene un efecto adverso sobre su estabilidad química, en concreto, la micronización da lugar a los niveles del compuesto desetilado. En el documento US 2007/0082055, se desvela además que la estabilidad del candesartán cilexetilo se puede mejorar mediante un procedimiento que comprende suspender una muestra de candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino en un disolvente adecuado durante una cantidad de tiempo adecuado y obtener candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino.

El documento WO 2008/045006 desvela la estabilización de candesartán cilexetilo mediante el uso de antioxidantes. Los documentos WO 2005/070398, WO 2005/084648, WO 2005/079751 y US 2010/0041644 desvelan la estabilización de candesartán cilexetilo mediante el uso de varios compuestos, incluyendo ésteres, sustancias grasas, codisolventes y polímeros hidrosolubles. El documento WO 2005/084648 también menciona el posible uso de alcohol polivinílico.

Así pues, hay una necesidad de proporcionar procedimientos de fabricación de la forma de dosificación que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo y, opcionalmente, un diurético como HTCZ para todas las escalas de fabricación de productos farmacéuticos que conduzcan de manera fiable y reproducible a productos químicamente estables que cumplan los requisitos de la farmacopea en cuanto a la uniformidad del contenido del único principio activo presente en un recubrimiento activo.

La formación de imágenes por pulsos en terahercios (TPI) es una reciente técnica de medición no destructiva que se puede usar para determinar el espesor del recubrimiento de los comprimidos farmacéuticos. Como técnica de formación de imágenes, puede resolver espacialmente la distribución de la capa de recubrimiento sobre toda la superficie de un comprimido. La técnica funciona mediante el uso de pulsos cortos de radiación de terahercios ($\text{FWHM} < 1$ pulso), que se centran sobre la superficie de un comprimido. Los polímeros son semitransparentes a la

radiación de terahercios y, por lo tanto, una parte del pulso puede penetrar en el recubrimiento mientras que la otra parte del pulso se refleja hacia el detector. En cada superficie de contacto adicional donde se produzca un cambio en el índice de refracción, otras partes del pulso se vuelven a reflejar y se pueden detectar en forma de pulsos de reflexión adicionales (Figura 2). Usando el retardo de tiempo entre los pulsos de reflexión, se puede calcular el espesor del recubrimiento del material. La información detallada acerca de la medición se desvela en Zeitler y col., "Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting - a review". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59, 209-223 (2007). Ho y col., "Analysis of sustained-release tablet film coats using terahertz pulsed imaging.", *Journal of Controlled Release* 119, 253-261 (2007), desvelan una buena concordancia entre las mediciones del espesor del recubrimiento obtenidas mediante TPI y los datos de referencia microscópicos.

Ho y col., "Monitoring the film coating unit operation and predicting drug dissolution using terahertz pulsed imaging.", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98, 4866-4876 (2009), desvelan el uso de la técnica de TPI para monitorizar el crecimiento de la capa de recubrimiento con el tiempo del procedimiento durante una pasada de recubrimiento en mediciones fuera del procedimiento de producción (*off line*).

May y col., "Terahertz in-line sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time.", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100, 1535-1544 (2011), desvelan el uso de dicha tecnología para medir el espesor del recubrimiento de comprimidos individuales durante una pasada de recubrimiento (en el procedimiento de producción [*in line*]). Sin embargo, no se informa sobre la aplicabilidad de las medidas de TPI para las capas de recubrimiento de espesor ($> 200 \mu\text{m}$) ni los procedimientos de recubrimiento activo.

Tanto la espectroscopia NIR como la espectroscopia Raman son conocidas como una herramienta de tecnología analítica de procedimientos (PAT) para varias aplicaciones tales como la determinación de los criterios de valoración en las operaciones de mezcla, control del procedimiento de granulación, secado y recubrimiento. De Beer y col., "Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes.", *Int. J. Pharm.* 417, 32-47 (2011), resumen el estado de la técnica a este respecto.

Hace más de una década, que la espectroscopia NIR se describe como una potente herramienta de tecnología analítica de procedimientos. Gendre y col., "Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation", *Eur. J. Pharm. Sci.* 43, 244-250 (2011) y Gendre y col., "Real-time predictions of drug release and end point detection of a coating operation by in-line near infrared measurements.", *Int. J. Pharm.* 421, 237-43 (2011), desvelan el uso de la espectroscopia NIR para monitorizar *in line* el espesor de la película y el correspondiente efecto en la liberación *in vitro* de los recubrimientos de liberación modificada. Sin embargo, no se desvelan recubrimientos activos. Kim y col., "Investigation of an active film coating to prepare new fixed-dose combination tablets for treatment of diabetes.", describen recubrimientos de película activos que contienen glimepirida y el uso de la espectroscopia NIR fuera del procedimiento de producción (*off line*) para monitorizar el procedimiento de recubrimiento. Sin embargo, no se ofrecen datos de la uniformidad del contenido, mientras que los valores individuales presentados varían del 93,1 al 108,1 %. Por consiguiente, las Figuras 6 y 7 de Kim y col. también muestran una variabilidad significativa.

El uso de la espectroscopia Raman como posible herramienta de la tecnología analítica de procedimientos se ha propuesto más recientemente. En comparación con la espectroscopia NIR, la espectroscopia Raman ofrece mayor selectividad estructural. Müller y col., "Prediction of dissolution time and coating thickness of sustained release formulations using Raman spectroscopy and terahertz pulsed imaging.", *Eur J Pharm Biopharm.* 80, 690-697 (2012), desvelan el uso de la espectroscopia Raman para monitorizar *in line* el espesor de la película y el correspondiente efecto en la liberación *in vitro* de los recubrimientos de liberación modificada. Müller y col., "Feasibility of Raman spectroscopy as PAT tool in active coating". *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 36, 234-243 (2010), y Müller y col., "Validation of Raman spectroscopic procedures in agreement with ICH guideline Q2 with considering the transfer to real time monitoring of an active coating process.", *J. Pharm. Biomed. Anal.* 53, 884-894 (2010), desvelan el uso de la espectroscopia Raman para determinar la cantidad de recubrimientos que contienen el principio farmacéutico activo diprofilina. En dichos estudios, los recubrimientos activos se aplicaron a núcleos uniformes. Sin embargo, no se desvelan recubrimientos activos en comprimidos de doble capa. Como es evidente, los núcleos de los comprimidos de doble capa proporcionan un fondo no homogéneo para cualquier medición espectroscópica.

Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar un procedimiento fiable para controlar los puntos finales de la etapa de recubrimiento activo, especialmente en núcleos de comprimidos de doble capa.

Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar un procedimiento fiable para controlar los puntos finales de la etapa de recubrimiento activo, especialmente en núcleos de comprimidos de doble capa que comprenden nifedipina.

Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar un procedimiento fiable para controlar los puntos finales de la etapa de recubrimiento activo para el candesartán cilexetil, especialmente en núcleos de comprimidos de doble capa que comprenden nifedipina.

Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar un procedimiento fiable para controlar los puntos finales de la etapa de recubrimiento activo para el candesartán cilexetil, especialmente en núcleos de comprimidos de doble capa de liberación osmótica que comprenden nifedipina.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

5 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos de fabricación fiables y reproducibles para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo y, opcionalmente, al menos un diurético, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), y por que el diurético se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

10 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos de fabricación fiables y reproducibles para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas en forma de un comprimido de núcleo y manto que comprende nifedipina en un núcleo de doble capa de liberación osmótica de dicho comprimido de núcleo y manto, y candesartán cilexetilo en el manto de dicho comprimido de núcleo y manto, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

15 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos de fabricación fiables y reproducibles para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo, caracterizadas por que el 85 % de la nifedipina (basado en la cantidad declarada de nifedipina) se libera de la forma de dosificación durante un período de al menos 4 y, como máximo, 24 horas, y menos del 20 % de la nifedipina se libera en 4 horas, y del 43 al 80 %, más preferentemente del 45 al 75 %, en particular preferentemente del 50 al 70 % de la nifedipina se libera en 12 horas, en un ensayo de liberación *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando un aparato 2 (paleta) a 100 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 con la adición de laurilsulfato de sodio al 1 % como medio de liberación a 37 °C, y que al menos el 70 %, preferentemente al menos el 80 % del candesartán cilexetilo (basado en la cantidad declarada de candesartán cilexetilo) se disuelve en un período de 60 minutos en un ensayo de disolución *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de disolución USP usando un aparato 2 (paleta) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,5 con la adición de Tween 20 al 0,7 % como medio de disolución a 37 °C.

20 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

25 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda nifedipina y candesartán cilexetilo, y un diurético que es preferentemente hidroclorotiazida, clortalidona, mefrusida, piretanida o indapamida, que se pueda obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada), y el candesartán cilexetilo y el diurético se liberan rápidamente (liberación inmediata [LI]).

30 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que comprenda nifedipina y candesartán cilexetilo, y un diurético que es preferentemente hidroclorotiazida o clortalidona, que se pueda obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada), y el candesartán cilexetilo y el diurético se liberan rápidamente (liberación inmediata [LI]).

35 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo con una variabilidad baja entre comprimidos y/o dentro del comprimido, que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

40 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

45 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas en forma de comprimidos de núcleo y manto que comprenden nifedipina en un núcleo de doble capa de liberación osmótica de dicho comprimido de núcleo y manto, y candesartán cilexetilo en el manto de dicho comprimido de núcleo y manto mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que el 85 % de la nifedipina (basado en la cantidad declarada de nifedipina) se libera de la forma de dosificación durante un período de al menos 4 y, como máximo, 24 horas, y menos del 20 % de la nifedipina se libera en 4 horas, y del 43 al 80 %, más preferentemente del 45 al 75 %, en particular preferentemente del 50 al 70 % de la nifedipina se libera en 12 horas en un ensayo de liberación *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando un aparato 2 (paleta) a 100 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 con la adición de laurilsulfato de sodio al 1 % como medio de liberación a 37 °C, y al menos el 70 %, preferentemente al menos el 80 % del candesartán cilexetilo (basado en la cantidad declarada de candesartán cilexetilo) se disuelve en un período de 60 minutos en un ensayo de disolución *in vitro* llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento de disolución USP usando un aparato 2 (paleta) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,5 con la adición de Tween 20 al 0,7 % como medio de disolución a 37 °C.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que contienen nifedipina a una dosis mínima de 5 mg y una dosis máxima de 90 mg.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que contienen nifedipina a una dosis mínima de 10 mg y una dosis máxima de 60 mg.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que contienen nifedipina a una dosis de 20 mg, 30 mg o 60 mg.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que el candesartán cilexetilo se emplea a una dosis de 2-32 mg.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que el candesartán cilexetilo se emplea a una dosis de 8-32 mg.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar formas de dosificación farmacéuticas que comprendan nifedipina y candesartán cilexetilo que se puedan obtener mediante procedimientos de fabricación fiables y reproducibles, caracterizadas por que el candesartán cilexetilo se emplea a una dosis de 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg.

Sorprendentemente, con la presente invención, es posible proporcionar procedimientos de fabricación fiables y reproducibles en todas las escalas de la fabricación de productos farmacéuticos para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que comprenden nifedipina y candesartán cilexetilo y, opcionalmente un diurético como HTCZ, caracterizadas por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), y el diurético se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), así como los productos que se pueden obtener mediante dicho procedimiento.

Además, la presente invención proporciona, sorprendentemente, el control del procedimiento de fabricación de una manera que produce de manera fiable y reproducible una forma de dosificación farmacéutica que contiene la cantidad deseada de candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo. Del mismo modo, la presente invención, sorprendentemente, permite el control del procedimiento de fabricación en todas las escalas de la fabricación de productos farmacéuticos de modo que produce de manera fiable y reproducible una forma de dosificación farmacéutica que contiene candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una baja variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo, por ejemplo, inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %. Por lo tanto, mediante el control del contenido medio cerca del contenido deseado y/o mediante el mantenimiento de una baja variabilidad entre comprimidos, la presente invención proporciona un procedimiento de fabricación que produce de manera fiable y reproducible una forma de dosificación farmacéutica que cumple los requisitos de la farmacopea.

Además, la presente invención, sorprendentemente, proporciona el control del procedimiento de fabricación en todas las escalas de la fabricación de productos farmacéuticos de modo que da lugar de manera fiable y reproducible a altos rendimientos del procedimiento. Por lo tanto, la presente invención proporciona la oportunidad de reducir las pérdidas de producción, especialmente en relación con la suspensión de recubrimiento activo que contiene el principio activo.

Además, la presente invención, sorprendentemente, proporciona el control del procedimiento de fabricación en todas las escalas de la fabricación de productos farmacéuticos de modo que da lugar de manera fiable y reproducible a

una forma de dosificación farmacéutica que contiene candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una baja variabilidad dentro del comprimido del contenido de candesartán cilexetilo, por ejemplo, inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %.

Además, la presente invención, sorprendentemente, da lugar a formas de dosificación farmacéuticas estables incluso si, para la fabricación, se usa candesartán cilexetilo micronizado.

Realizaciones de la invención

- 10 (1) Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor.
- 15 (2) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s.
- 20 (3) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante más del doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.
- 25 (4) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante más del doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización.
- 30 (5) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.
- 35 (6) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s.
- 40 (7) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante más del doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo
- 45
- 50
- 55

máximo de pulverización.

(8) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, en el doble preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización.

(9) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se lleva a cabo usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(10) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.

(11) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización.

(12) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se lleva a cabo usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(13) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se lleva a cabo usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(14) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización

se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se lleva a cabo usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(15) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.

(16) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización.

(17) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(18) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(19) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de

pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(20) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(21) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(22) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(23) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

(24) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman en el procedimiento de producción (*in line*), preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(25) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente

inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(26) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del recubrimiento tambor es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(27) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(28) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(29) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(30) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(31) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(32) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(33) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(34) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(35) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con

candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(36) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(37) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(38) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(39) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(40) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del

tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(41) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(42) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(43) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(44) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de

recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(45) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(46) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(47) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente del 98,5 al 101,5 %, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y por que la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s, preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,4 m/s, más preferentemente la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,6 m/s, y por que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4 horas, lo más preferentemente durante al menos 6 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de cualquiera de dichos tiempos como tiempo máximo de pulverización, y por que el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización, y por que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

(48) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 24 a 47 que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo, caracterizado porque el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia Raman, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*, preferentemente según lo determinado por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

(49) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (48) que comprende nifedipina en el núcleo y

candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad en el comprimido del espesor de película del recubrimiento de película activo inferior al 5 %.

(50) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (49) que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con una variabilidad en el comprimido del espesor de película del recubrimiento de película de candesartán cilexetilo inferior al 5 %.

(51) La descripción desvela además un procedimiento de determinación del tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo para el procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizado porque el tiempo mínimo de pulverización se deduce de la dependencia asintótica de la uniformidad del recubrimiento alcanzada (expresada como desviación estándar relativa [DER]) del tiempo de recubrimiento determinado por una serie de experimentos de recubrimiento, preferentemente en tres experimentos de recubrimiento con muestreo en varios puntos temporales del recubrimiento, preferentemente con muestreo en al menos dos puntos temporales del recubrimiento por experimento, preferentemente usando parámetros optimizados para la carga del tambor, preferentemente a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, y para la velocidad del tambor, preferentemente a una velocidad periférica del tambor de recubrimiento superior a 0,3 m/s, preferentemente a una velocidad periférica del tambor de recubrimiento superior a 0,4 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor de recubrimiento superior a 0,6 m/s.

(52) La invención proporciona además un procedimiento de determinación del punto final del procedimiento de recubrimiento en el procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizado porque el punto final se determina por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

(53) La invención proporciona además un procedimiento de determinación del punto final del procedimiento de recubrimiento en el procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica en forma de un comprimido de doble capa de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizado que el punto final se determina por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

(54) La invención proporciona además un procedimiento de determinación del punto final del procedimiento de recubrimiento en el procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica en forma de un comprimido de doble capa que comprende nifedipina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizado porque el punto final se determina por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

(55) La invención proporciona además un procedimiento de determinación del punto final del procedimiento de recubrimiento en el procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica en forma de un comprimido de doble capa basado en un sistema osmótico que comprende nifedipina de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizado porque el punto final se determina por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

(56) La descripción desvela además una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo que se puede obtener, preferentemente que se obtiene mediante un procedimiento de fabricación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

(57) La descripción desvela además una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo que se puede obtener, preferentemente que se obtiene mediante un procedimiento de fabricación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), y por que la forma de dosificación se basa en un sistema osmótico, preferentemente un sistema osmótico bicameral.

(58) La descripción desvela además una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo y un diurético que se puede obtener, preferentemente que se obtiene mediante un procedimiento de fabricación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo en una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

(59) La descripción desvela además una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo que se puede obtener, preferentemente que se obtiene mediante un procedimiento de

fabricación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), caracterizada además por que el VA <15 %, <12 %, <10 %, si se examina el contenido de cada uno de 10 comprimidos.

5 (60) La descripción desvela además una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina y candesartán cilexetilo que se puede obtener, preferentemente que se obtiene mediante un procedimiento de fabricación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (1) a (50), caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]), caracterizada además por que el VA <15 %, <12 %, <10 %, si se examina el contenido de cada uno de 30 comprimidos.

10 (61) La invención proporciona además un medicamento que comprende una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una o más de las realizaciones (56) a (60).

(62) La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una o más de las realizaciones (56) a (60) para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos.

15 (63) La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una o más de las realizaciones (56) a (60) para la preparación de un medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos.

20 (64) La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una o más de las realizaciones (56) a (60) para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

(65) La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una o más de las realizaciones (56) a (60) para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de la hipertensión.

25 (66) La invención proporciona además el uso de la nifedipina o nisoldipina y un antagonista de la angiotensina II y/o un diurético para preparar una forma de dosificación farmacéutica.

(67) La invención proporciona además un procedimiento de fabricación de acuerdo con una o más de las realizaciones (1) a (50), caracterizado porque el procedimiento de fabricación de cada capa individual del recubrimiento de tipo manto normalmente comprende las etapas de:

- 30 • proporcionar una cantidad definida de comprimidos (o núcleos de comprimidos) en el tambor de recubrimiento;
- calentar previamente los comprimidos hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento o el aire de salida haya alcanzado una temperatura mínima definida, preferentemente hasta que el aire de salida haya alcanzado una temperatura mínima definida, tal como "al menos 40 °C";
- 35 • pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre el lecho de comprimidos en movimiento del dispositivo de recubrimiento;
- opcionalmente, secar más, pulir y/o enfriar los comprimidos recubiertos hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento o el aire de salida haya alcanzado una temperatura máxima definida, preferentemente hasta que el aire de salida haya alcanzado una temperatura máxima definida, tal como "inferior a 35 °C", durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida haya alcanzado los 35 °C, lo que requiera más tiempo.
- 40

45 Por lo general, la etapa de pulverización para los recubrimientos de color se realiza hasta que se ha usado una cantidad predefinida de la suspensión de recubrimiento. Dicha cantidad normalmente incluye un exceso del 0 al 20 %, preferentemente del 5 al 15 % para compensar las pérdidas producidas por la pulverización. Los excesos requeridos dependen principalmente del equipo de recubrimiento, y el operador experto será capaz de definir los excesos adecuados para los procedimientos de recubrimiento de color en un equipo específico.

En el sentido de la presente invención, las formas de dosificación mencionadas anteriormente en todas las realizaciones se basan preferentemente en un sistema osmótico, preferentemente un sistema osmótico bicameral.

50 Donde quiera que en las realizaciones anteriormente mencionadas se defina que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un número definido de horas o al menos durante un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo, se quiere decir que el tiempo de recubrimiento real debe estar dentro de un intervalo definido por dicho tiempo como mínimo, y el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como máximo.

Además, la invención se refiere a:

1. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, caracterizado porque el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*.

2. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la realización 1, caracterizado porque la espectroscopia Raman *in line* se utiliza usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

3. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, caracterizado porque el contenido medio de candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo es del 98,5 al 101,5 %.

4. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, caracterizado porque la variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo es inferior al 5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.

5. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, caracterizado porque la variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo es inferior al 5 %, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.

6. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 5, caracterizado porque el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.

7. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 6, caracterizado porque la velocidad periférica del tambor de recubrimiento es superior a 0,3 m/s.

8. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 4 a 7, caracterizado porque la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %.

9. Uso de la espectroscopia Raman *in line* para determinar el punto final del procedimiento de recubrimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8, caracterizado porque el punto final se determina mediante espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm⁻¹ a 1.750 cm⁻¹.

La descripción desvela adicionalmente

10. Procedimiento de determinación del tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo, caracterizado porque el tiempo mínimo de pulverización se deduce de la dependencia asintótica de la uniformidad del recubrimiento alcanzada (expresada como desviación estándar relativa [DER]) del tiempo de recubrimiento determinado por una serie de experimentos de recubrimiento, preferentemente en tres experimentos de recubrimiento con muestreo en varios puntos temporales del recubrimiento, preferentemente con muestreo en al menos dos puntos temporales por experimento, preferentemente usando parámetros optimizados para la carga del tambor, preferentemente a una carga del tambor del 60 al 90 % de la capacidad nominal del tambor, y para la velocidad del tambor, preferentemente a una velocidad periférica del tambor de recubrimiento que es superior a 0,3 m/s.

11. Forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95-105 % que se puede obtener, preferentemente que se obtiene mediante un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8, caracterizada por que la nifedipina se libera en el organismo de una manera controlada (modificada) y el candesartán cilexetilo se libera rápidamente (liberación inmediata [LI]).

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden nifedipina y candesartán cilexetilo y, opcionalmente, un diurético, en las que el candesartán cilexetilo y, opcionalmente, el diurético se liberan rápidamente (LI), y la nifedipina se libera de forma retardada, correspondiéndose, por tanto, con el comportamiento de liberación de las formulaciones individuales conocidas.

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención son sólidas, se administran por vía oral y, preferentemente, se basan en un sistema osmótico de liberación de los principios activos que comprende nifedipina.

En la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención, la nifedipina se encuentra en el núcleo, preferentemente basado en un sistema osmótico de liberación de los principios activos, y el candesartán cilexetilo y, opcionalmente, un diurético se encuentran en un recubrimiento de tipo manto alrededor del núcleo. En realizaciones que comprenden candesartán cilexetilo y un diurético en el recubrimiento de tipo manto, el candesartán cilexetilo y el

diurético se pueden encontrar en la misma capa del recubrimiento de tipo manto o en capas separadas, aplicadas una detrás de la otra, del recubrimiento de tipo manto. En el 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.

Los principios activos pueden estar presentes en la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención en forma cristalina, parcialmente cristalina, parcialmente amorfa o amorfa. Preferentemente, los principios activos nifedipina y candesartán cilexetilo están presentes en forma cristalina o predominantemente cristalina. En una realización preferida, uno o más de los principios activos están presentes en forma micronizada, es decir, la nifedipina está presente en forma micronizada y/o el candesartán cilexetilo está en forma micronizada. En una realización particularmente preferida, todos los principios activos están presentes en forma cristalina o predominantemente cristalina y en forma micronizada.

En el presente documento, la nifedipina tiene preferentemente un tamaño medio de partícula X_{50} de 2 a 6 μm y un valor X_{90} (porción del 90 %) inferior a 12 μm . El candesartán cilexetilo tiene preferentemente un tamaño medio de partícula X_{50} de 0,5 a 8 μm , preferentemente de 1 a 5 μm , y un valor X_{90} (porción del 90 %) inferior a 20 μm , preferentemente de 3 a 10 μm , lo más preferentemente de 4 a 8 μm . Los valores X_{90} y X_{50} siempre se refieren a la distribución del tamaño de partícula, determinada por difracción láser y establecida como la distribución del volumen.

La nifedipina se usa a una dosis de 10-90 mg, preferentemente a una dosis de 20 mg, 30 mg o 60 mg. El candesartán cilexetilo se usa a una dosis de 2-32 mg, preferentemente a una dosis de 4 mg, 8 mg, 16 mg o 32 mg. Por lo tanto, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención comprende preferentemente nifedipina a dosis de 20, 30 o 60 mg, y candesartán cilexetilo a dosis de 4, 8, 16 o 32 mg. Las combinaciones de dosis particularmente preferidas son: 30 mg de nifedipina + 8 mg de candesartán cilexetilo, 30 mg de nifedipina + 16 mg de candesartán cilexetilo, 60 mg de nifedipina + 16 mg de candesartán cilexetilo y 60 mg de nifedipina + 32 mg de candesartán cilexetilo.

En el caso de que la forma de dosificación farmacéutica comprenda también un diurético, el diurético se selecciona preferentemente entre hidroclorotiazida a dosis de 12,5 mg y 25 mg, y clortalidona a dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg.

El núcleo de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser un comprimido de liberación retardada, un comprimido de tipo manto, un comprimido recubierto, un comprimido de tipo manto recubierto, una cápsula de liberación retardada o un sistema osmótico de liberación de los principios activos, recubierto con el recubrimiento de tipo manto de acuerdo con la invención que comprende candesartán cilexetilo y, opcionalmente, un diurético. El núcleo es preferentemente un sistema osmótico de liberación de los principios activos, lo más preferentemente un sistema osmótico bicameral que comprende:

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

- del 5 al 50 % del principio activo nifedipina,
- del 40 al 95 % de uno o más polímeros osmóticamente activos (preferentemente, óxido de polietileno que tiene una viscosidad de 40 a 100 mPa.s según lo determinado en una solución acuosa al 5 % a 25 °C);

y una capa de ósmosis, que comprende

- del 40 al 95 % de uno o más polímeros osmóticamente activos (preferentemente, óxido de polietileno que tiene una viscosidad de 5.000 a 8.000 mPa.s según lo determinado en una solución acuosa al 1 % a 25 °C);
- del 5 al 40 % de un aditivo osmóticamente activo (preferentemente, cloruro de sodio),

y también una capa que consta de un material permeable al agua (preferentemente, que consta de acetato de celulosa o una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol) que es impermeable a los componentes del núcleo y tiene al menos un orificio.

El sistema osmótico bicameral se puede fabricar mediante un procedimiento que comprende:

- mezclar y granular los componentes de la capa de principio activo;
- mezclar y granular los componentes de la capa de ósmosis;
- comprimir ambos conjuntos de gránulos en una prensa de comprimidos de doble capa, para dar un comprimido de doble capa;
- recubrir el núcleo interno resultante con la capa y
- proporcionar a la capa, en el lado del principio activo, uno o más orificios.

El recubrimiento de tipo manto de las formas de dosificación de acuerdo con la invención comprende candesartán cilexetilo, opcionalmente, un diurético y al menos un polímero filmógeno. El polímero filmógeno se puede seleccionar de manera que sea adecuado para la liberación rápida de los principios activos. En realizaciones que comprenden

candesartán cilexetilo y un diurético en el recubrimiento de tipo manto, el candesartán cilexetilo y el diurético se pueden encontrar en la misma capa de recubrimiento o en capas de recubrimiento separadas, aplicadas una detrás de la otra.

Los polímeros filmógenos adecuados son derivados de celulosa, polímeros sintéticos y mezclas de los mismos.

- 5 Los derivados de celulosa que caben mencionar son metilcelulosa (MC), hidroximetilpropilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), hidroxietilcelulosa (HEC) y las mezclas de las mismas.

- 10 Los polímeros sintéticos que caben mencionar son polivinilpirrolidona (povidona, PVP), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (copovidona), alcohol polivinílico (PVA), acetato de polivinilo (PVAc), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol (PVA-co-PEG) y mezclas de los mismos.

Los polímeros filmógenos preferidos son alcohol polivinílico (PVA), acetato de polivinilo (PVAc), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol (copolímero de PVA-PEG) y mezclas de los mismos.

- 15 Un polímero filmógeno preferido es, en particular, el alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado.

Además, se da preferencia, en particular, a las siguientes preparaciones disponibles en el mercado, "sistemas de recubrimiento de película listos para su uso", que ya comprenden otros excipientes farmacéuticos y simplemente se dispersan en agua.

- 20
- Kollicoat IR blanco (recubrimiento acabado a base de PVA-co-PEG de BASF con pigmento blanco), composición: Kollicoat IR (PVA-co-PEG), Kollidon VA64 (copovidona), caolín, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio.
 - Sepifilm IR incoloro (recubrimiento acabado a base de PVA-co-PEG de SEPPIC sin pigmentos), composición: Kollicoat IR (PVA-co-PEG), povidona, caolín, polietilenglicol (PEG 400).
 - Opadry II 85F19250 transparente (recubrimiento acabado a base de PVA de Colorcon), composición: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco, polietilenglicol (PEG 3350), polisorbato 80 (Tween 80). Dicho recubrimiento acabado es particularmente preferido.
- 25

El recubrimiento de tipo manto también se puede preparar a partir de los componentes individuales, por ejemplo, de las siguientes preparaciones disponibles en el mercado: Kollicoat IR de BASF (PVA-co-PEG), Kollidon VA64 de BASF (copovidona), Merck Emprove (PVA).

- 30 El recubrimiento de tipo manto puede comprender otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, lecitina (en particular, lecitina de soja), polisorbatos (en particular, polisorbato 80, sinónimo de Tween 80), pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio, talco), pigmentos de color (por ejemplo, óxido de hierro rojo, amarillo o negro, o sus mezclas), 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).
- 35

- 40 En el recubrimiento de tipo manto, la proporción de candesartán cilexetilo, si procede, junto con la proporción de diurético, es del 10 al 50 %, preferentemente del 20 al 40 %, de forma particularmente preferente del 40 %. La proporción de polímero filmógeno es del 20 al 75 %, preferentemente del 25 al 60 %, de forma particularmente preferente aproximadamente del 30 al 45 %, la proporción de pigmento es del 0 al 20 %, la proporción de agente humectante es del 0 al 3 %, preferentemente del 1 al 2 %, basado en el peso seco del recubrimiento de tipo manto. Cuando se usan recubrimientos acabados, la proporción de candesartán cilexetilo, si procede, junto con la proporción de diurético, es del 10 al 50 %, preferentemente del 20 al 40 %, de forma particularmente preferente del 40 %, y la proporción de recubrimiento acabado es del 50 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 %, de forma particularmente preferente del 60 %. En el presente documento, los porcentajes para el recubrimiento de tipo manto se refieren al recubrimiento de principio activo sin ningún recubrimiento de colorante que pueda estar además presente.
- 45

- 50 La suspensión de recubrimiento acuosa comprende preferentemente del aproximadamente 20 al aproximadamente 30 %, de forma particularmente preferente 25-30 %, de sólidos, basado en el peso total de la suspensión de recubrimiento. La suspensión de recubrimiento acuosa preferentemente se puede fabricar mediante la dispersión de una mezcla en polvo que comprende el principio activo y el sistema de recubrimiento de película listo para su uso en agua usando un agitador disolvente. Como alternativa, cada uno de los componentes se puede añadir de forma consecutiva a una o más partes de agua purificada y, finalmente, unirse y mezclarse usando equipos y procedimientos de dispersión adecuados bien conocidos en la técnica.

El peso del recubrimiento de tipo manto de la forma de dosificación de acuerdo con la invención es, en general, de

10 a 300 mg, preferentemente de 20 a 225 mg. Si el candesartán cilexetilo es el único principio activo que está presente en la capa de principio activo, el peso del recubrimiento de tipo manto de la forma de dosificación de acuerdo con la invención es preferentemente de 20 a 80 mg, más preferentemente de 20, 40 o 80 mg. En el presente documento, el peso del recubrimiento de tipo manto comprende solamente el del recubrimiento de principio activo, sin ningún recubrimiento de colorante que pueda estar además presente.

El espesor del recubrimiento de tipo manto de la forma de dosificación de acuerdo con la invención es, en general, de 50 a 500 µm, preferentemente de 50 a 250 µm, de forma particularmente preferente de 80 a 200 µm. En el presente documento, el espesor del recubrimiento de tipo manto comprende solamente el del recubrimiento de principio activo, sin ningún recubrimiento de colorante que pueda estar además presente.

Si es necesario, al recubrimiento de tipo manto de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, se puede aplicar un recubrimiento adicional sin principio activo, por ejemplo, un recubrimiento de fotoprotector y/o colorante. Los excipientes adecuados para dicho fin son, en principio, los mismos excipientes usados para el recubrimiento de tipo manto. Los materiales adecuados para dicho fin son, en particular, polímeros tales como alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, cuando 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 en el mercado, "sistemas de recubrimiento de película listos para su uso", que ya comprenden además excipientes farmacéuticos y que simplemente se dispersan en agua, tales como, por ejemplo, Opadry II 85F230009 naranja, Opadry II 85F26912 marrón, Opadry II 85F250022 rojo (sistemas de recubrimiento listos para su uso a base de 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).

Además, los comprimidos pueden tener impresiones con una tinta adecuada (tal como calidades Opacode proporcionadas por Colorcon) para facilitar la identificación de los fármacos.

Cada capa individual del recubrimiento de tipo manto se puede fabricar mediante un procedimiento farmacéutico de recubrimiento con película usando un equipo de recubrimiento adecuado. Preferentemente, el equipo de recubrimiento es un dispositivo de recubrimiento de tambor con un tambor de recubrimiento perforado.

El procedimiento de fabricación de cada capa individual del recubrimiento de tipo manto normalmente comprende las etapas de:

- proporcionar una cantidad definida de comprimidos (o núcleos de comprimidos) en el tambor de recubrimiento;
- calentar previamente los comprimidos;
- pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre el lecho en movimiento del dispositivo de recubrimiento con los comprimidos;
- opcionalmente, secar más, pulir y/o enfriar los comprimidos recubiertos.

Cada una de estas etapas de fabricación normalmente se realiza hasta que se alcanza un criterio predefinido. La etapa de calentamiento previo normalmente se realiza hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento o el aire de salida haya alcanzado una temperatura mínima definida, preferentemente hasta que el aire de salida haya alcanzado una temperatura mínima definida, tal como "al menos 40 °C". La etapa final de enfriamiento normalmente se realiza hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento o el aire de salida haya alcanzado una temperatura máxima definida, preferentemente hasta que el aire de salida haya alcanzado una temperatura máxima definida, como "menor de 35 °C". El criterio para la etapa de enfriamiento también puede ser un criterio combinado que refleje un período mínimo de tiempo y una temperatura máxima del aire de salida por alcanzar, tal como "durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida haya alcanzado 35 °C lo que requiera más tiempo".

La etapa de pulverización para los recubrimientos de color normalmente se realiza hasta que se haya usado una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento. Por lo general, dicha cantidad incluye un exceso del 0 al 20 %, preferentemente del 5 al 15 % para compensar las pérdidas producidas por la pulverización. Los excesos requeridos dependen principalmente del equipo de recubrimiento, y el operador experto será capaz de definir los excesos adecuados para procedimientos de recubrimientos de color en un equipo específico.

Se presta especial atención a la determinación del punto final y los parámetros de procedimiento de la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo. La etapa de pulverización para los recubrimientos activos de acuerdo con la invención se puede realizar hasta que se haya usado una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento o hasta que se haya logrado un aumento deseado del peso del comprimido o hasta que se haya alcanzado un espesor de recubrimiento predefinido o hasta que se haya usado una cantidad deseada de principio activo para recubrir los comprimidos o hasta que se haya alcanzado una combinación opcionalmente pesada de estos criterios. El aumento de peso del comprimido se puede monitorizar en línea usando una balanza; el aumento de espesor de la película se puede monitorizar en línea usando un micrómetro o usando formación de imágenes por

pulsos en terahercios, el aumento de contenido activo se puede monitorizar cerca del procedimiento de producción usando un ensayo de HPLC o cerca del procedimiento de producción (*at line*) y/o en el procedimiento de producción (*in line*) usando técnicas espectroscópicas tales como espectroscopia NIR y/o Raman. Si se usan tecnologías *at line*, el procedimiento de recubrimiento se puede detener durante el examen de las muestras. Se trata de un

5 procedimiento que requiere mucho tiempo. Por esa razón, se prefieren mucho más las tecnologías *in line*.

Sorprendentemente, la monitorización espectroscópica *in line* usando bien espectroscopia NIR o Raman predice incluso con mayor precisión el punto final del recubrimiento que los respectivos procedimientos *at line*. Además, la espectroscopia Raman, sorprendentemente, combina varias ventajas tales como baja variabilidad de la señal espectroscópica, alta precisión, intervalos de medición cortos y alta robustez del modelo.

10 Así pues, de acuerdo con la invención, se prefiere que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice hasta que se haya aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *in line*, preferentemente por espectroscopia Raman *in line*.

Lo más preferentemente, el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se haya aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por

15 espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1} .

Los parámetros de procedimiento del procedimiento de recubrimiento activo se seleccionan de una manera que se reduzca la variabilidad del procedimiento lo máximo posible. Los parámetros del procedimiento se pueden adaptar durante el procedimiento de pulverización o mantenerse constantes durante la etapa de pulverización.

20 Preferentemente, los parámetros del procedimiento se mantienen constantes durante la etapa de pulverización. A continuación y en los ejemplos, se proporcionan los parámetros del procedimiento en términos generales y también en detalle para el equipo específico usado por los presentes inventores. Los parámetros del procedimiento dependen del tipo y de la escala del equipo usado. Cuando se usan diferentes equipos, un operador experto será capaz de seleccionar los parámetros del procedimiento apropiados para el equipo seleccionado basado en la

25 divulgación general que se proporciona a continuación.

Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que, mediante la selección de los siguientes parámetros, se podría lograr la uniformidad del recubrimiento deseada. En concreto, una variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 5 %, preferentemente inferior al 4,8 %, más preferentemente inferior al 4,5 %, y un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, preferentemente

30 del 98,5 al 101,5 %, se consiguen de manera reproducible y fiable. De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 50 al 100 %, preferentemente del 60 al 90 %, más preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor. Por ejemplo, en caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio BFC 5 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán

35 cilexetilo se realice a una carga del tambor de 2,5 a 4,0 kg, preferentemente de 3,0 a 3,5 kg. En caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala piloto BFC 50 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor de 35 a 45 kg, preferentemente de 37 a 43 kg. En caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala comercial BFC 400 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo

40 se realice a una carga del tambor de 220 a 280 kg, preferentemente de 240 a 260 kg. En el contexto de la presente invención, la carga del tambor se refiere al peso de los núcleos de comprimido que se van a recubrir, y no incluye la cantidad de recubrimiento de película aplicado durante el procedimiento de recubrimiento.

De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento con activo candesartán cilexetilo se realice a una velocidad del tambor maximizada, la velocidad del tambor más alta que sigue dando lugar a un lecho de comprimidos de flujo continuo. Se prefiere además, que la velocidad periférica del tambor sea superior a 0,3 m/s, más preferentemente que la velocidad periférica del tambor sea superior a 0,4 m/s, más preferentemente que la velocidad periférica del tambor sea superior a 0,6 m/s. Por ejemplo, en caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio BFC 5 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad del tambor de 18 a

50 20 rpm, preferentemente de 20 rpm. En caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala piloto BFC 50 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad del tambor de 13 a 14 rpm, preferentemente de 14 rpm. En caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala comercial BFC 400 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad del tambor de 8 a 9 rpm,

55 preferentemente de 9 rpm.

La velocidad de la pulverización y la duración de la pulverización de un tiempo de recubrimiento están vinculadas entre sí, ya que se puede pulverizar la misma cantidad de suspensión de recubrimiento a una velocidad alta en un corto período de tiempo o a una velocidad más baja en un período de tiempo más largo. Sorprendentemente, se ha encontrado que es posible optimizar la uniformidad del recubrimiento usando un tiempo de pulverización mínimo

60 específico de la escala y del equipo. Al realizar una serie de experimentos de recubrimiento, preferentemente

usando parámetros ya optimizados para la carga del tambor y la velocidad del tambor, e investigar la desviación estándar relativa del contenido de candesartán cilexetilo después de varios tiempos de recubrimiento, se observa una dependencia asintótica de la uniformidad del recubrimiento alcanzada (expresada como la desviación estándar relativa [DER]) del tiempo de recubrimiento. El tiempo de pulverización mínimo específico de la escala y del equipo respectivo al dispositivo de recubrimiento a escala comercial BFC 400 de Bohle se puede deducir a modo de ejemplo de (Datos de la Figura 1 de acuerdo con el Ejemplo 7). La desviación estándar relativa del contenido de candesartán cilexetilo se puede controlar de manera fiable y reproducible hasta valores inferiores al 6 %, preferentemente inferiores al 5 %, o incluso inferiores, si el tiempo de pulverización es superior a 6 horas, mientras que una mayor prolongación del tiempo de pulverización no mejora de manera significativa la uniformidad del contenido. Por lo tanto, es preferible seleccionar una velocidad de pulverización sustancialmente constante durante toda la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo de modo que el tiempo de pulverización sea superior al tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo, por ejemplo, de 6 horas en el caso del dispositivo de recubrimiento a escala comercial BFC 400 de Bohle. Sorprendentemente, se ha encontrado que el tiempo de pulverización requerido es específico de la escala y del equipo, pero sustancialmente independiente de la cantidad de recubrimiento que se vaya a aplicar.

De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice usando más de una boquilla de pulverización, preferentemente al menos dos boquillas de pulverización, más preferentemente al menos 4 boquillas de pulverización.

De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo seleccionado. Por ejemplo, en caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio BFC 5 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior a 3 horas. En caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala piloto BFC 50 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior a 4 horas. En caso de usarse un dispositivo de recubrimiento a escala comercial BFC 400 de Bohle, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior a 6 horas. Dondequiera que se defina que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un número definido de horas o durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo, se quiere decir que el tiempo de recubrimiento real debe estar dentro de un intervalo definido por dicho tiempo como mínimo, y el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como máximo.

Por lo tanto, es otro aspecto de la presente invención proporcionar un procedimiento de determinación del tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo caracterizado porque el tiempo mínimo de pulverización se deduce de la dependencia asintótica de la uniformidad del recubrimiento alcanzada (expresada como la desviación estándar relativa [DER]) del tiempo de recubrimiento determinado por una serie de experimentos de recubrimiento con muestreo en varios puntos temporales del recubrimiento, preferentemente usando parámetros optimizados para la carga del tambor y la velocidad del tambor.

La presión de pulverización (atomización de aire) y la presión del aire que se forma se seleccionan de modo que se alcance un patrón de pulverización homogéneo de forma ovalada. Otros parámetros del procedimiento adicionales, por ejemplo, la presión de pulverización, el caudal de aire, la temperatura del aire, etc., de la etapa de pulverización de las etapas de recubrimiento activo se desvelan en la parte experimental para cada escala de los procedimientos de recubrimiento farmacéuticos. La temperatura del aire de entrada se mantiene preferentemente < 60 °C, y más preferentemente de modo que la temperatura del aire de salida resultante esté en un intervalo de 35 a 45 °C, preferentemente en un intervalo de 40 a 44 °C.

Además, es preferible combinar algunos o todos los parámetros del procedimiento preferidos mencionados anteriormente con el fin de reducir al mínimo la desviación estándar relativa, mejorando así la uniformidad del contenido hasta un valor óptimo. En otras palabras, por ejemplo, se prefiere particularmente que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, a una velocidad del tambor maximizada y a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo seleccionado.

Además, es preferible combinar algunos o todos los parámetros del procedimiento preferidos anteriormente mencionados con el fin de reducir al mínimo la desviación estándar relativa, mejorando así la uniformidad del contenido hasta un valor óptimo. En otras palabras, por ejemplo, se prefiere particularmente que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 50 % al 100 %, preferentemente del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, a una velocidad del tambor maximizada superior a 0,3 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor superior a 0,4 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor superior a 0,6 m/s, y a una

velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo pulverización seleccionado.

Además, es preferible combinar un conjunto seleccionado de parámetros del procedimiento preferidos con un procedimiento preferido de definición del criterio de punto final de la etapa de pulverización con el fin de mejorar la uniformidad del contenido con respecto tanto al control de la media de los contenidos individuales en un intervalo del 98,5 al 101,5 % como la respectiva desviación estándar por debajo del 5 %, lo que resulta en valores de aceptación (VA) de forma fiable y reproducible inferiores al 15 %, incluso si solamente se examinan $n = 10$ comprimidos (ensayo en fase 1). En otras palabras, por ejemplo, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 50 al 100 % de la capacidad nominal del tambor, a una velocidad maximizada del tambor y a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo seleccionado, hasta que se haya aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR y/o Raman *in line*.

Además, es preferible combinar un conjunto seleccionado de parámetros del procedimiento preferidos con un procedimiento preferido de definición del criterio de punto final de la etapa de pulverización con el fin de mejorar la uniformidad del contenido con respecto tanto al control de la media de los contenidos individuales en un intervalo del 98,5 al 101,5 % como la respectiva desviación estándar por debajo del 5 %, lo que resulta en valores de aceptación (VA) de forma fiable y reproducible inferiores al 15 %, incluso si solamente se examinan $n = 10$ comprimidos (ensayo en fase 1). En otras palabras, por ejemplo, se prefiere que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 50 al 100 % de la capacidad nominal del tambor, a una velocidad maximizada del tambor superior a 0,3 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor superior a 0,4 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor superior a 0,6 m/s y a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo seleccionado, hasta que se haya aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR y/o Raman *in line*. Dondequiera que se defina que el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un número definido de horas o al menos durante un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo, se quiere decir que el tiempo de recubrimiento real debe estar dentro de un intervalo definido por dicho tiempo como mínimo, y el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como máximo.

Además, se prefiere particularmente que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, a una velocidad maximizada del tambor y a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo seleccionado, hasta que se haya aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1} .

Además, se prefiere particularmente que la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realice a una carga del tambor del 60 al 90 %, preferentemente del 60 al 80 % de la capacidad nominal del tambor, a una velocidad maximizada del tambor superior a 0,3 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor superior a 0,4 m/s, más preferentemente a una velocidad periférica del tambor superior a 0,6 m/s y a una velocidad de pulverización que dé lugar a un tiempo de pulverización superior al tiempo mínimo de pulverización específico del equipo y de la escala del equipo seleccionado, hasta que se haya aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia Raman *in line* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1} .

Ventajosamente, el procedimiento de recubrimiento activo de acuerdo con la invención tiene una pérdida muy baja durante la pulverización, del 0,5 al 3 %, preferentemente del 0,5 al 2 %. Por lo tanto, normalmente, más del 97 %, preferentemente más del 98 % de la suspensión de recubrimiento activo pulverizada en el dispositivo de recubrimiento recubre los comprimidos.

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención cumplen los requisitos de la farmacopea en cuanto a la uniformidad del contenido según lo definido, por ejemplo, en el capítulo general 9.2.40 "Uniformity of dosage units of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)".

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan un contenido medio de candesartán cilexetilo en el intervalo del 95 al 105 %, preferentemente en el intervalo del 96 al 104 %, más preferentemente en el intervalo del 97 al 103 %, incluso más preferentemente en el intervalo del 97,5 al 102,5 %, de forma particularmente preferente en el intervalo del 98 al 102 %, y lo más preferentemente en el intervalo del 98,5 al 101,5 %.

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan una desviación estándar del contenido de candesartán cilexetilo inferior al 7 %, preferentemente inferior al 6,5 %, más preferentemente inferior al 6 %, incluso más preferentemente inferior al 5,5 %, de forma particularmente preferente inferior al 5 % y lo más preferentemente inferior al 4,5 %.

- 5 Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan un valor de aceptación de acuerdo con el capítulo general 2.9.40 de la farmacopea europea inferior al 15 % cuando se examinan $n = 30$ comprimidos (ensayo en fase 2). Preferentemente, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan un valor de aceptación de acuerdo con el capítulo general 2.9.40 de la farmacopea europea inferior al 15 % cuando se examinan $n = 10$ comprimidos (ensayo en fase 1).
- 10 Además, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede validar usando los parámetros del procedimiento preferidos y los procedimientos preferidos de definición del criterio de punto final de la etapa de pulverización como espacio de diseño. Por lo tanto, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan de manera reproducible y fiable un valor de aceptación de acuerdo con el capítulo general 9.2.40 de la farmacopea europea inferior al 15 % cuando se examinan $n = 30$ comprimidos (ensayo en fase 2). Preferentemente, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan de manera reproducible y fiable un valor de aceptación de acuerdo con el capítulo general 9.2.40 de la farmacopea europea inferior al 15 % cuando se examinan $n = 10$ comprimidos (ensayo en fase 1).

- Además, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención también cumple el requisito relativo a la uniformidad del contenido de la farmacopea europea que dicta que todos los ensayos individuales deben estar en el intervalo del 75 % al 125 %.
- 20

Las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención tienen una muy baja friabilidad, inferior al 0,5 %, preferentemente inferior al 0,1 %, de forma particularmente preferente inferior al 0,01 %, o incluso carecen de friabilidad medible, basado en el peso de la forma de dosificación, de acuerdo con lo determinado, por ejemplo, de acuerdo con la norma USP 31 <1216> de friabilidad de comprimidos.

- 25 Cuando se ensaya la resistencia al aplastamiento usando un instrumento adecuado para probar comprimidos (por ejemplo, Schleuniger de tipo 6D o de tipo 8M, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza), la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención muestra una resistencia al aplastamiento superior a 200 N, preferentemente superior a 300 N. En una realización particularmente preferida, durante el ensayo de la resistencia al aplastamiento no se produce ni rotura ni agrietamiento del recubrimiento de tipo manto, sino, a lo sumo, una ligera deformación plástica de hasta 449 N.
- 30

En el ensayo de desintegración (por ejemplo, de acuerdo con la norma USP 31 <701> de desintegración), usando agua purificada como medio a 37 °C, el recubrimiento de tipo manto de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se puede separar completamente del núcleo en un período de 25 minutos, preferentemente de 15 minutos, y de forma particularmente preferente de 10 minutos.

- 35 En el ensayo de liberación *in vitro*, la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención libera al menos el 85 % de la nifedipina (basado en la cantidad declarada de nifedipina) durante un período de al menos 4 y, como máximo, 24 horas, y menos del 20 % de la nifedipina en 4 horas, y del 43 al 80 %, preferentemente del 45 al 75 %, y de forma particularmente preferente del 50 al 70 % de la nifedipina en 12 horas. El ensayo de liberación *in vitro* para la nifedipina se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento de liberación USP usando un aparato 2 (paleta) a 100 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 con adición de laurilsulfato de sodio al 1 % como medio de liberación a 37 °C.
- 40

- En el ensayo de disolución *in vitro*, al menos el 70 %, preferentemente al menos el 80 % del candesartán cilexetilo (basado en la cantidad declarada de candesartán cilexetilo) se disuelve a partir de las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención en un período de 60 minutos. El ensayo de disolución *in vitro* para el candesartán cilexetilo se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento de disolución USP usando un aparato 2 (paleta) a 75 revoluciones por minuto en 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,5 con la adición de Tween 20 al 0,7 % como medio de disolución a 37 °C.
- 45

- Por lo tanto, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención presentan perfiles de liberación *in vitro* de la nifedipina similares a las formulaciones Adalat® de GITS de la misma concentración, y perfiles de disolución *in vitro* del candesartán cilexetilo similares a los de las formulaciones Atacand® o Parapres® de la misma concentración.
- 50

Las formas de dosificación farmacéuticas se administran por vía oral y comprenden una combinación de principios activos para su administración una vez al día.

- La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos.
- 55

La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica para la preparación de un

medicamento para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos.

La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

- 5 La invención proporciona además el uso de una forma de dosificación farmacéutica para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de la hipertensión.

La invención proporciona además el uso de la nifedipina o nisoldipina y un antagonista de la angiotensina II y/o un diurético para preparar una forma de dosificación farmacéutica.

- 10 La invención proporciona además la forma de dosificación farmacéutica en la que, además de la nifedipina o nisoldipina y el antagonista de la angiotensina II, se incorpora un principio activo antihipertensivo adicional. La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención es químicamente estable y tiene un período de caducidad de al menos 2 años, preferentemente de al menos 3 años cuando se envasa en un envase primario adecuado.

A continuación, se ilustra la invención mediante ejemplos de trabajo preferidos. Sin embargo, la invención no se limita a dichos ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades indicadas se refieren a porcentajes en peso.

- 15 **Parte experimental**

Ejemplo 1: Composiciones y propiedades de los comprimidos que comprenden nifedipina + candesartán cilexetilo

Todos los datos en mg.

Formulación	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l
<u>Capa de principio activo:</u>												
nifedipina, micronizada	66,0	66,0	66,0	66,0	33,0	33,0	33,0	33,0	22,0	22,0	22,0	22,0
HMPC (5 mPa.s)	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 200000	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
<u>Capa osmótica:</u>												
HMPC (5 mPa.s)	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
óxido de hierro rojo	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
<u>Membrana osmótica</u>												
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
<u>Recubrimiento activo</u>												
candesartán	32,0	16,0	8,0	4,0	32,0	16,0	8,0	4,0	32,0	16,0	8,0	4,0
cilexetil, micronizado												
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

(continuación)

Formulación	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	1l
<u>Recubrimiento de color</u>												
recubrimiento de película a base de PVA, por ejemplo, Opadry II 85F230009, 85F26912, 85F250022	20,0	15,0	14,0	14,0	11,0	10,0	10,0	10,0	10,0	9,0	8,0	8,0
<u>Tinta para impresión (opcional)</u>												
tinta para impresión blanca o negra, p. ej., Opacode	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs	cs

El contenido real de nifedipina es el contenido nominal + un exceso del 10 %, pues una porción de aprox. 10 % de nifedipina permanece sin liberar debido a las propiedades de liberación intrínsecas de la GITS.

El tamaño y el peso típicos de los comprimidos de acuerdo con los ejemplos seleccionados son los siguientes:

Nº de ejemplo	Concentración N + CC* [mg]	Diámetro [mm]	Altura [mm]	Peso [mg]
1a	60 + 32	11,0	6,9	631,4
1b	60 + 16	10,9	6,8	586,4
1f	30 + 16	9,4	5,4	329,7
1g	30 + 8	9,3	5,2	309,7

* N: nifedipina (contenido nominal); CC: candesartán cilexetilo

- 5 Los comprimidos de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1l tienen una superficie lisa, ligeramente brillante, y tienen opcionalmente una impresión que indica, por ejemplo, el producto, el fabricante o la concentración. Los comprimidos son resistentes a las cargas de rotura hasta 400 N según lo examinado con un medidor de dureza (Schleuniger de tipo 6D, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Suiza). No se observa ninguna friabilidad cuando se ensayan de acuerdo con la norma USP 31 <1216> de friabilidad de comprimidos. Los ensayos para determinar el tiempo de desintegración de acuerdo con la norma USP 31 <701> de desintegración, usando agua purificada como medio a 37 °C no mostraron la desintegración completa, pues los sistemas osmóticos de liberación se mantienen intactos en dichas condiciones. Sin embargo, después de, como máximo, 10 minutos, el recubrimiento de película se había desprendido por completo.

- 15 Los comprimidos de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1l liberaron un máximo del 20 % del contenido nominal de nifedipina en el transcurso de 4 horas, del 50 al 70 % en 12 horas y al menos el 85 % en 24 horas cuando se ensayaron su liberación de conformidad con las normas USP 31 <711> y <724> de disolución, usando un aparato 2 (aparato de paletas) a 100 rpm (revoluciones por minuto) y 900 ml de tampón fosfato a pH 6,8 con la adición de laurilsulfato de sodio al 1,0 % como medio a 37 °C.

- 20 Los comprimidos de acuerdo con los Ejemplos 1a a 1l proporcionaron una solución de al menos el 70 % del contenido nominal de candesartán cilexetilo en 60 minutos cuando se ensayó la liberación de conformidad con la norma USP 31 <711> de disolución, usando el aparato 2 (aparato de paletas) a 75 rpm (revoluciones por minutos) y 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,5 con la adición de polisorbato 20 al 0,7 % (Tween 20) como medio a 37 °C.

El contenido activo de los comprimidos y de las muestras obtenidas durante el ensayo de liberación se puede examinar fácilmente usando HPLC de fase inversa con detección UV.

25 **Ejemplo 2: Fabricación de los núcleos de nifedipina GITS**

- Se mezclaron los componentes de la capa de principio activo y se sometieron a granulación en seco. También se mezclaron los componentes de la capa de ósmosis, y se sometieron a granulación en seco. En una prensa de comprimidos de doble capa, se comprimieron los dos conjuntos de gránulos, para dar un comprimido de doble capa. Los comprimidos se recubrieron con una solución de acetato de celulosa y polietilenglicol en acetona, y se secaron.
- 30 A continuación, se realizó un orificio en cada comprimido de un diámetro de 0,9 mm en el lado de principio activo usando un haz láser.

Los núcleos que comprendían 22 mg de nifedipina (contenido nominal: 20 mg) obtenidos de esta manera después del procedimiento tenían un diámetro de 8,3 mm, una altura de 4,2 mm y un peso de, por ejemplo, 216,0 mg $\pm$ 3,9 mg.

- 35 Los núcleos que comprendían 33 mg de nifedipina (contenido nominal: 30 mg) obtenidos de esta manera después del procedimiento tenían un diámetro de 8,8 mm, una altura de 4,6 mm y un peso de, por ejemplo, 276,6 mg $\pm$ 4,8 mg.

- 40 Los núcleos que comprendían 66 mg de nifedipina (contenido nominal: 60 mg) obtenidos de esta manera después del procedimiento tenían un diámetro de 10,6 mm, una altura de 6,4 mm y un peso de, por ejemplo, 531,0 mg $\pm$ 3,9 mg.

Habitualmente, se fabrica una pluralidad de lotes de núcleos de cada concentración. Los diámetros y las alturas son casi idénticos de un lote a otro, mientras que el peso difiere ligeramente de un lote a otro. Para el tratamiento posterior, se puede determinar el peso específico de cada lote con el fin de calcular el número real de comprimidos de un lote dado.

Ejemplo 3: Fabricación de la suspensión de recubrimiento activo

Para preparar la suspensión de recubrimiento activo, se preparó una mezcla en polvo de candesartán cilexetilo micronizado y Opadry II 85F19250 transparente (4 + 6 partes en peso) en un mezclador de polvo suelto (mezclador contenedor). Se suspendió la mezcla resultante en agua purificada (24 partes en peso) usando un agitador disolvente, y se siguió agitando durante aproximadamente 45 minutos, para dar lugar a una suspensión homogénea.

Los tamaños de lote y las composiciones típicas de la suspensión de recubrimiento activo son, por ejemplo:

Escala	lab.	piloto	comercial
candesartán cilexetilo micronizado	160 g	2,4 kg	20 kg
Opadry II 85F19250 transparente	240 g	3,6 kg	30 kg
Agua purificada	960 g	14,4 kg	120 kg
Total: susp. de recubrimiento activo:	1,36 kg	20,4 kg	170 kg

Se verificó la estabilidad química de la suspensión de recubrimiento mediante un ensayo de esfuerzo comparativo: se almacenaron candesartán cilexetilo micronizado en forma sólida, una suspensión acuosa de candesartán cilexetilo micronizado y suspensiones acuosas de candesartán cilexetilo micronizado junto con Opadry II 85F19250 transparente en tres proporciones diferentes a 60 °C durante 48 horas. Se determinó el porcentaje de la estabilidad que indicaba la impureza de desetilo-candesartán cilexetilo mediante HPLC. Se ha usado el mismo lote de candesartán cilexetilo micronizado para todas las muestras.

Muestra (partes en peso)	Desetilo-Candesartán cilexetilo [%]	
	Inicio	48 horas
candesartán cilexetilo micronizado (sólido)	0,11	0,41
candesartán cilexetilo micronizado + agua (4 + 24)	0,11	0,67
candesartán cilexetilo micronizado + Opadry + agua (2 + 6 + 24)	0,11	0,19
candesartán cilexetilo micronizado + Opadry + agua (4 + 6 + 24)	0,11	0,15
candesartán cilexetilo micronizado + Opadry + agua (8 + 6 + 24)	0,11	0,29

Ejemplo 4: Fabricación de la capa de recubrimiento activo en un dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio (aprox. 3-5 kg de carga del tambor)

Dispositivo de recubrimiento: dispositivo de recubrimiento de tambor BFC 5 de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh, dotado del tambor pequeño sin divisiones (dimensiones: 316 mm de diámetro, 480 mm de longitud total, 360 mm de longitud cilíndrica) y un brazo de pulverización que tiene 2 boquillas de pulverización ABC.

Carga del dispositivo de recubrimiento: 3-3,5-4 kg de núcleos de acuerdo con el Ejemplo 2, correspondientes al 60 %-70 %-80 % de la carga nominal.

Velocidad del tambor: 16-18-20 rpm (revoluciones por minuto), correspondientes a 0,26-0,30-0,33 m/s de velocidad periférica.

Caudal de aire: 160 m³/h.

Temperatura del aire de entrada: 60 °C.

Criterio para iniciar la pulverización: temperatura del aire de salida >40 °C.

Posición del brazo de pulverización: 40 °, 1,3 cm.

Diámetro de las boquillas de pulverización: 1,0 mm.

Presión de pulverización: 80 kPa.

Presión del aire que se forma: 70 kPa.

Velocidad de pulverización: 8-12-16 g/min.

Temperatura del aire de entrada durante la pulverización: 60 °C.

Temperatura del aire de salida durante la pulverización: aprox. 40-50 °C (depende de los parámetros del procedimiento seleccionados).

Criterios para detener la etapa de pulverización: la pulverización se realiza hasta que bien (a) se alcanza un tiempo de pulverización predefinido o (b) se usa una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento para la pulverización o (c) hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento alcanzan un aumento predefinido de peso, espesor de la película y/o contenido de candesartán cilexetilo.

- 5 Tiempo de pulverización total típico: aprox. 90-240 min.
Rendimiento de pulverización típico: del 97,0 al 99,0 %.

Se introduce una cantidad pesada de núcleos de comprimidos en el dispositivo de recubrimiento y se calienta previamente hasta que el aire de salida haya alcanzado la temperatura predefinida. A continuación, se pulveriza la suspensión de recubrimiento activo sobre el lecho de comprimidos en movimiento del dispositivo de recubrimiento hasta que se haya alcanzado el criterio de punto final predefinido. Tras ello, se pulen los comprimidos en el tambor a una velocidad del tambor de 12-20 rpm y bajo un caudal de aire invariable sin ningún calentamiento adicional del aire de entrada durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida haya alcanzado 35 °C, lo que requiera más tiempo.

- 10 Antes del procedimiento de recubrimiento, en varios puntos temporales del procedimiento de recubrimiento e inmediatamente después del procedimiento de recubrimiento, se toman muestras de los comprimidos y se examinan con el fin de controlar el procedimiento de recubrimiento.

- 20 Se ha fabricado una serie de lotes de desarrollo del procedimiento a escala de laboratorio partiendo de núcleos que comprendían 33 mg de nifedipina de acuerdo con el Ejemplo 2 mediante la variación de la carga del tambor, de la velocidad del tambor, de la velocidad de pulverización y del tiempo de pulverización. Todos los lotes se examinaron en cuanto al aumento de peso y la uniformidad del contenido de candesartán cilexetilo (media y DER de 20 comprimidos individuales).

Se examinaron las siguientes condiciones de procedimiento y resultaron en la masa (media) de película y el contenido de candesartán cilexetilo (media y DER, n = 20) respectivos. Las pérdidas de pulverización calculadas fueron de aproximadamente el 0,5 al 4,0 %.

ejemplo N°	Carga del tambor [kg]	Velocidad del tambor [rpm]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]	Masa media de la película [mg]	Contenido medio [mg]	DER del contenido [%]
4a	3	16	8	180	40,68	16,44	6,79
4b	4	16	8	240	40,70	15,59	7,16
4c	3	20	8	180	40,49	15,73	4,52
4d	4	20	8	240	39,58	16,33	4,61
4e	3	16	16	90	45,82	17,67	9,85
4f	4	16	16	120	43,34	16,00	13,38
4g	3	20	16	90	39,76	15,99	6,66
4h	4	20	16	120	44,12	17,09	10,77
4i	3,5	18	12	145	41,12	16,72	7,30
4j	3,5	18	12	145	41,66	16,40	8,76
4k	3,5	18	12	145	41,34	16,75	8,46

- 25 El análisis estadístico (ANOVA) demuestra que la variabilidad entre comprimidos se reduce cuando se reducen la carga del tambor y la velocidad de pulverización (es decir, cuando se aumenta el tiempo de pulverización) y se aumenta la velocidad del tambor. Además, la carga del tambor y la velocidad de pulverización están sometidas a una interacción. Aplicando dicho hallazgo estadístico general, se pueden ajustar los parámetros del procedimiento para lograr los resultados deseados. Por ejemplo, los resultados demuestran que se puede mantener de manera reproducible la variabilidad entre comprimidos por debajo del 5 % mediante la selección de una velocidad de pulverización de 8 g/min, una velocidad del tambor de 20 rpm y una carga del tambor de 3-4 kg, preferentemente de 3 kg. El tiempo de pulverización requerido se puede calcular fácilmente.

Además, se estudió el efecto del número de boquillas de pulverización. Para ello, se realizaron dos series de

recubrimiento adicionales usando las mismas condiciones, que condujeron a los mejores resultados (4c) y a los peores resultados (4f) en términos de la DER del contenido, con la única diferencia del uso de un brazo de pulverización modificado dotado de 4 boquillas ABC en vez de 2 boquillas. Se examinaron las siguientes condiciones de procedimiento, y resultaron en la masa (media) de película y el contenido de candesartán cilexetil (media y DER, n = 30) respectivos. Las pérdidas de pulverización calculadas fueron de aproximadamente el 1,5 %.

5

ejemplo N°	Carga del tambor [kg]	Velocidad del tambor [rpm]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]	Masa media de la película [mg]	Contenido medio [mg]	DER del contenido [%]
4l	3	20	8	180	39,52	15,23	2,54
4 m	4	16	16	120	41,93	15,22	4,50

El aumento del número de boquillas de pulverización mejoró sorprendentemente la uniformidad del contenido de manera espectacular como se puede observar si se comparan los respectivos resultados para 4c frente a 4l, y de 4f frente a 4 m.

- 10 Este hallazgo se confirmó mediante un conjunto adicional de experimentos usando el brazo de pulverización modificado dotado de 4 boquillas ABC en lugar de 2 boquillas descrito anteriormente. Se examinaron las siguientes condiciones de procedimiento, y resultaron en la masa (media) de película y el contenido de candesartán cilexetil (media y DER, n = 20) respectivos. El caudal de aire fue de 160 m³/h para todos los experimentos, excepto para los experimentos de 4x, 4y y 4z, donde el caudal de aire se había aumentado hasta 220 m³/h.

Ej. N°	Carga del tambor [kg]	Velocidad del tambor [rpm]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]	Masa media de la película* [mg]	Contenido medio [mg]	DER del contenido [%]
4n	3	16	8	180	41,20	16,48	3,05
4 m	4	16	8	240	40,78	16,31	3,42
4o	3	20	8	180	38,35	15,34	2,66
4p	4	20	8	240	38,55	15,42	2,58
4q	3	16	16	90	39,45	15,78	6,43
4r	4	16	16	120	38,13	15,25	5,07
4s	3	20	16	90	41,08	16,43	4,80
4t	4	20	16	125	41,33	16,53	2,28
4u	3,5	18	12	140	40,75	16,30	3,05
4v	3,5	18	12	140	42,13	16,85	2,86
4w	3,5	18	12	145	40,88	16,35	3,54
4x	4	20	24	80	40,78	16,31	5,50
4y	3	20	24	60	40,83	16,33	4,43
4z	4	20	32	60	40,98	16,39	14,15

*calculada en base bien a la diferencia de masa de antes y después del recubrimiento (4n-w) o el contenido (4x-z).

15

El análisis estadístico (ANOVA) demuestra que la variabilidad entre comprimidos se reduce al disminuir la velocidad de pulverización (es decir, al aumentar el tiempo de pulverización) y al aumentar la velocidad del tambor.

Ejemplo 5: Fabricación de la capa de recubrimiento activo en un dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio aumentada (aprox. 8-10 kg de carga del tambor)

Asimismo, se puede emplear el mismo dispositivo de recubrimiento usado en el Ejemplo 4, usando otro tambor de recubrimiento. En dicho caso, se aplican las siguientes condiciones de procedimiento:

- 5 Dispositivo de recubrimiento: dispositivo de recubrimiento de tambor BFC 5(10) de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh, dotado del tambor grande (dimensiones: 396 mm de diámetro, 480 mm de longitud total, 360 mm de longitud cilíndrica) y un brazo de pulverización que tiene 2 boquillas de pulverización ABC.
- 10 Carga del dispositivo de recubrimiento: 8-10 kg de núcleos de acuerdo con el Ejemplo 2.
Velocidad del tambor: 15 rpm (revoluciones por minuto), correspondientes a 0,3 m/s de velocidad periférica.
Caudal de aire: 235 m³/h.
Temperatura del aire de entrada: 60 °C.
Criterio para iniciar la pulverización: temperatura del aire de salida >40 °C.
Posición del brazo de pulverización: 40 °, 1 cm.
- 15 Diámetro de las boquillas de pulverización: 1,0 mm.
Presión de pulverización: 110 kPa.
Presión del aire que se forma: 110 kPa.
Velocidad de pulverización: 24-36 g/min.
Temperatura del aire de entrada durante la pulverización: 60 °C.
- 20 Temperatura del aire de salida durante la pulverización: aprox. 40-50 °C (depende de los parámetros del procedimiento seleccionados).

Criterios para detener la etapa de pulverización: la pulverización se realiza hasta que bien (a) se alcanza un tiempo de pulverización predefinido o (b) se usa una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento para la pulverización o (c) hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento alcanzan un aumento predefinido de peso, espesor de la película y/o contenido de candesartán cilexetilo.

- 25 Tiempo de pulverización total típico: aprox. 100-200 min.
- Con el pulido a una velocidad del tambor de 4-14 rpm y bajo caudal de aire invariable sin ningún calentamiento adicional del aire de entrada durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida haya alcanzado 35 °C, lo que requiera más tiempo.

Ejemplo 6: Fabricación de la capa de recubrimiento activo en un dispositivo de recubrimiento a escala piloto

Dispositivo de recubrimiento: dispositivo de recubrimiento de tambor BFC 50 de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh, dotado de un tambor de capacidad nominal de 50 kg (dimensiones: 700 mm de diámetro, 850 mm de longitud total, 630 mm de longitud cilíndrica) y un brazo de pulverización que tiene 5 boquillas de pulverización ABC.

- 35 Carga del dispositivo de recubrimiento: 133.000-143.000-153.000 núcleos que comprenden 33 mg de nifedipina de acuerdo con el Ejemplo 2, correspondientes a 37-40-43 kg, correspondientes al 74 %-80 %-86% de la carga nominal.
- Velocidad del tambor: 12-13-14 rpm (revoluciones por minuto), correspondientes a 0,44-0,47-0,51 m/s de velocidad periférica.
- 40 Caudal de aire: 1.000 m³/h.
Temperatura del aire de entrada: 60 °C.
Criterio para iniciar la pulverización: temperatura del aire de salida >40 °C.
Posición del brazo de pulverización: 50 °, 5,5 cm.
Diámetro de las boquillas de pulverización: 1,0 mm.
 - 45 Presión de pulverización: 170-180-190 kPa.
Presión del aire que se forma: 170-180-190 kPa.
Velocidad de pulverización: 60-90-120 g/min.
Temperatura del aire de entrada durante la pulverización: se controla de manera que se alcance la temperatura del aire de salida deseada que, sin embargo, no debe superar los 60 °C; valores típicos: 48-55 °C.
 - 50 Temperatura del aire de salida durante la pulverización: 42 °C diana.

Criterios para detener la etapa de pulverización: la pulverización se realiza hasta que bien (a) se alcanza un tiempo de pulverización predefinido o (b) se usa una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento para la pulverización o (c) hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento alcanzan un aumento predefinido de peso, espesor de la película y/o contenido de candesartán cilexetilo.

- 55 Tiempo de pulverización total típico: aprox. 150-300 min.
Rendimiento de pulverización típico: del 98,0 al 99,5 %.

Se introduce una cantidad pesada de núcleos de comprimidos en el dispositivo de recubrimiento y se calienta previamente hasta que el aire de salida haya alcanzado la temperatura predefinida. A continuación, se pulveriza la suspensión de recubrimiento activo sobre el lecho de comprimidos en movimiento del dispositivo de recubrimiento hasta que se haya alcanzado el criterio de punto final predefinido. Tras ello, se pulen los comprimidos en el tambor a una velocidad del tambor de 4-14 rpm y bajo un caudal de aire invariable sin ningún calentamiento adicional del aire de entrada durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida haya alcanzado 35 °C, lo que requiera más tiempo.

Antes del procedimiento de recubrimiento, en varios puntos temporales del procedimiento de recubrimiento e inmediatamente después del procedimiento de recubrimiento, se toman muestras de los comprimidos y se examinan con el fin de controlar el procedimiento de recubrimiento.

Se ha fabricado una serie de lotes de desarrollo del procedimiento a escala de laboratorio partiendo de núcleos que comprendían 33 mg de nifedipina de acuerdo con el Ejemplo 2 mediante la variación de la carga del tambor, de la velocidad del tambor, de la velocidad de pulverización, de la presión de pulverización (usándose también los mismos valores para la presión del aire que se forma), de la velocidad de pulverización y del tiempo de pulverización. Se examinaron las siguientes condiciones de procedimiento:

ejemplo Nº	Carga del tambor [kg]	Velocidad del tambor [rpm]	Presión de pulverización [kPa]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]
6a	143.000	13	180	90	225
6b	133.000	12	170	120	150
6c	133.000	12	190	120	300
6d	133.000	12	190	60	150
6e	153.000	14	190	120	300
6f	133.000	14	190	120	150
6g	133.000	14	170	120	300
6h	133.000	14	170	60	150
6i	144.507	13	180	90	225
6j	153.000	12	190	60	300
6k	153.000	12	170	60	150
6l	153.000	12	170	120	300
6 m	153.000	12	190	120	150
6n	153.000	14	170	60	300
6o	153.000	14	190	60	150
6p	133.000	12	170	60	300
6q	153.000	14	170	120	150
6r	133.000	14	190	60	300
6s	143.000	13	180	90	225

Se obtuvieron los siguientes resultados para el espesor de la película según lo determinado a través de la formación de imágenes por pulsos en terahercios (espesor medio del lado rojo del comprimido, espesor medio del lado amarillo del comprimido, promedio y DER del espesor medio de ambos lados, n = 10, el procedimiento se describe en el Ejemplo 8 con más detalle) y para el contenido de candesartán cilexetilo según lo determinado por HPLC (media y DER, n = 30). Las pérdidas producidas en la pulverización calculadas fueron de aproximadamente el 0,5 al 2,5 %.

ejemplo N°	Espesor medio de la película del lado rojo [μm]	Espesor medio de la película del lado amarillo [μm]	Promedio de los espesores medios de la película [μm]	DER de los espesores medios de la película [%]	Promedio del contenido [mg]	DER del contenido [%]
6a	196,7	198,0	197,4	5,62	16,12	5,33
6b	189,9	199,0	194,4	7,40	16,13	6,45
6c	355,2	358,5	356,9	3,85	32,02	5,48
6d	97,5	96,6	97,1	4,15	6,82	5,30
6e	303,9	311,1	307,5	5,91	27,26	4,26
6f	189,9	188,7	189,3	4,67	16,18	6,09
6g	356,0	353,3	354,7	4,27	31,38	5,43
6h	89,6	94,0	91,8	5,70	6,68	3,97
6i	189,7	190,3	190,0	6,10	16,39	5,62
6j	165,3	170,7	168,0	5,75	13,36	4,11
6k	89,2	90,9	90,0	6,99	6,58	5,82
6l	243,8	253,9	248,9	9,50	27,81	8,17
6 m	113,0	116,4	116,9	9,49	13,65	11,12
6n	163,9	161,9	162,9	3,39	13,23	2,72
6o	93,3	96,9	95,1	4,01	6,72	4,66
6p	186,3	185,4	185,9	5,96	14,76	4,27
6q	174,1	175,6	174,9	6,04	14,30	6,89
6r	189,8	194,3	192,1	3,35	14,96	3,17
6s	195,1	204,4	199,7	5,02	15,82	4,67

Los resultados de la variabilidad entre comprimidos determinada mediante dos procedimientos diferentes (ensayo del espesor de película TPI y ensayo HPLC) coinciden entre sí (se encontró una correlación lineal con un R^2 de 0,85). El análisis estadístico (ANOVA) demuestra que la variabilidad entre comprimidos se reduce al disminuir la velocidad de pulverización y aumentar la velocidad del tambor y el tiempo de pulverización. Además, en el caso de una baja velocidad del tambor, la variabilidad entre comprimidos se reduce ligeramente al reducirse la carga del tambor. La presión de pulverización no influye significativamente en la variabilidad entre comprimidos. Con la aplicación de este hallazgo estadístico general, se pueden ajustar los parámetros del procedimiento para lograr los resultados deseados. Por ejemplo, en la escala de lote y el equipo seleccionados, se pueden usar los siguientes parámetros de procedimiento para reducir al mínimo la variabilidad entre comprimidos del ensayo de los principios activos y, al mismo tiempo, aumentar al máximo el tamaño del lote:

ejemplo N°	Concentración [mg]	Carga del tambor [kg]	Velocidad del tambor [rpm]	Presión de pulverización [kPa]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]	Punto de predicción de la DER del contenido (PI del 95 %) [%]
6t	8	43	14	170	60	180	3,7 (2,5 – 4,8)
6u	16	43	14	190	73,5	290	2,5 (1,4 – 3,6)

Lo que es más importante, con la selección de los parámetros de procedimiento apropiados de acuerdo con los resultados del modelo de ANOVA, la desviación estándar relativa del ensayo se puede limitar a valores inferiores al 5 % para la concentración de 8 mg de candesartán cilexetilo, e incluso inferior al 4 % para la concentración de 16 mg, aplicada como un recubrimiento de película activo sobre núcleos que comprenden 33 mg de nifedipina.

- 5 Además de la variabilidad entre comprimidos, también se determinó la variabilidad del espesor de película dentro del comprimido mediante formación de imágenes por pulsos en terahercios (DER de todas las mediciones del espesor de película del lado rojo de un comprimido, DER de todas las mediciones del espesor de película del lado amarillo de un comprimido, proporción del espesor del lado rojo/lado amarillo). Además, se calculó la proporción del espesor entre las caras del comprimido (media de la zona amarilla y la zona roja) entre el centro (banda central). En la siguiente tabla, se muestran los valores medios calculados a partir de los valores de DER individuales o de las proporciones de n = 10 comprimidos:

ejemplo N°	DER de la variabilidad dentro del comprimido del espesor de capa (lado rojo del comprimido) [%]	DER de la variabilidad dentro del comprimido del espesor de capa (lado amarillo del comprimido) [%]	Proporción del espesor de capa del lado rojo:lado amarillo	Proporción del espesor de capa de las caras:el centro
6a	3,98	3,54	0,994	1,103
6b	4,32	3,76	0,954	1,083
6c	3,07	3,46	0,991	1,087
6d	4,96	5,12	1,009	1,195
6e	2,97	2,72	0,977	1,151
6f	3,44	3,46	1,006	1,083
6g	2,45	2,58	1,008	1,072
6h	5,27	5,14	0,954	1,196
6i	3,66	3,83	0,997	1,104
6j	4,16	4,22	0,969	1,196
6k	6,13	5,52	0,982	1,182
6l	3,56	3,20	0,960	1,063
6 m	6,48	6,12	0,971	1,127
6n	3,61	3,77	1,012	1,106
6o	5,69	5,67	0,963	1,134
6p	4,72	4,76	1,005	1,132
6q	5,22	5,07	0,992	1,106
6r	4,23	4,10	0,977	1,143
6s	3,94	3,86	0,955	1,111

El análisis estadístico (ANOVA) demuestra que la variabilidad dentro del comprimido se reduce al disminuir la carga del tambor y aumentar la velocidad del tambor, la velocidad de pulverización y el tiempo de pulverización.

15 **Ejemplo 7:** Fabricación de la capa recubrimiento activo en un dispositivo de recubrimiento a escala comercial

Dispositivo de recubrimiento: dispositivo de recubrimiento de tambor BFC 400 de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh (dimensiones: 1.430 mm de diámetro, 2.200 mm de longitud total, 1.610 mm de longitud cilíndrica) dotado de un brazo de pulverización que tiene 4 boquillas de pulverización ABC.

- 20 Carga del dispositivo de recubrimiento: 240-250-260 kg de núcleos de acuerdo con el Ejemplo 2, correspondientes al 60 %-62,5 %-65% de la carga nominal. Velocidad del tambor: 9 rpm (revoluciones por minuto), correspondientes a 0,675 m/s de velocidad periférica.

- Caudal de aire: 2.500-3.000-4.000 m³/h.
 Temperatura del aire de entrada: 60 °C.
 Criterio para iniciar la pulverización: temperatura del aire de salida >40 °C.
 Posición del brazo de pulverización: 55 °.
- 5 Distancia entre la pistola y el lecho: aprox. 20-22 cm.
 Diámetro de las boquillas de pulverización: 1,2 mm.
 Presión de pulverización: 300 kPa.
 Presión del aire que se forma: 250 kPa.
 Velocidad de pulverización: 160-360 g/min.
- 10 Temperatura del aire de entrada durante la pulverización: se controla de manera que se alcance la temperatura del aire de salida deseada que, sin embargo, no debe superar los 60 °C; valores típicos: 48-55 °C.
 Temperatura del aire de salida durante la pulverización: 42 °C diana.
- 15 Criterios para detener la etapa de pulverización: la pulverización se realiza hasta que bien (a) se alcanza un tiempo de pulverización predefinido o (b) se usa una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento para la pulverización o (c) hasta que los comprimidos del dispositivo de recubrimiento alcanzan un aumento predefinido de peso, espesor de la película y/o contenido de candesartán cilexetil.
- Tiempo de pulverización total típico: aprox. 4-9 horas.
 Rendimiento de pulverización típico: del 98,0 al 99,5 %.
- 20 Se introduce una cantidad pesada de núcleos de comprimidos en el dispositivo de recubrimiento y se calienta previamente hasta que el aire de salida haya alcanzado la temperatura predefinida. A continuación, se pulveriza la suspensión de recubrimiento activo sobre el lecho de comprimidos en movimiento del dispositivo de recubrimiento hasta que se haya alcanzado el criterio de punto final predefinido. Tras ello, se pulen los comprimidos en el tambor a una velocidad del tambor de 4-9 rpm y bajo un caudal de aire invariable sin ningún calentamiento adicional del aire de entrada durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida haya alcanzado 35 °C, lo
- 25 que requiera más tiempo.
- Antes del procedimiento de recubrimiento, en varios puntos temporales del procedimiento de recubrimiento e inmediatamente después del procedimiento de recubrimiento, se toman muestras de los comprimidos y se examinan con el fin de controlar el procedimiento de recubrimiento.
- 30 Se ha fabricado una serie de lotes aumentados a escala, a escala comercial, partiendo de núcleos que comprendían 33 mg o 66 mg de nifedipina de acuerdo con el Ejemplo 2 mediante la variación de la carga del tambor, del caudal de aire, de la velocidad de pulverización y del tiempo de pulverización. La pulverización se detuvo tras haberse aplicado una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento. Todos los lotes se examinaron en cuanto al aumento de peso (masa aparente de la película) y la uniformidad del contenido de candesartán cilexetil (promedio y DER de 30 comprimidos individuales).
- 35 Se examinaron las siguientes condiciones del procedimiento, y dieron lugar a la masa de la película respectiva (promedio) y al contenido de candesartán cilexetil (promedio y DER). Las pérdidas calculadas en la pulverización fueron de aproximadamente el 0,5 al 3,0 %.

Ej. N°	Concentración N + CC* [mg]	Carga del tambor [kg]	Caudal de aire [m ³ /h]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]	Masa media de la película [mg]	Promedio del contenido [%]	DER del contenido [%]
7a	30 + 8	260	2900	360	172	22,2	100,5	8,3
7b	30 + 8	240	2900	240	248	21,6	101,7	6,6
7c	60 + 16	260	2900	210	292	44,0	103,8	6,3
7d	30 + 8	250	2900	160	368	20,3	100,3	4,9
7e	60 + 16	240	2900	180	373	43,1	103,8	4,9
7f	30 + 16	250	2900	360	345	44,5	101,9	4,0
7g	60 + 32	260	2900	300	437	84,5	101,2	5,5
7h	60 + 32	250	2900	240	528	82,2	100,1	4,8
7i	30 + 16	250	2900	240	522	42,2	102,2	4,3

* N: nifedipina (contenido nominal); CC: candesartán cilexetil

Estos resultados también se muestran en, junto con mediciones de la uniformidad del contenido adicionales realizadas en muestras de control tomadas durante el procedimiento de fabricación de dichos lotes. Los resultados demuestran que se puede mantener de manera reproducible la variabilidad entre comprimidos por debajo del 6 % mediante la selección de un tiempo de pulverización de al menos aproximadamente 6 horas. La velocidad de pulverización requerida se puede calcular fácilmente. También se puede controlar de manera reproducible la variabilidad entre comprimidos por debajo del 5 % mediante la selección de un tiempo de pulverización dependiente del espesor de la película aplicado. Por ejemplo, se pueden aplicar las siguientes condiciones de procedimiento al equipo seleccionado para fabricar lotes de manera reproducible con una variabilidad entre comprimidos (DER del contenido de candesartán cilexetilo) inferior al 5 %.

Ej. N°	Concentración N + CC* [mg]	Carga del tambor [kg]	Caudal de aire [m³/h]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]
7j	30 + 8	260	2800	170	375
7k	30 + 16	260	3400	300	425
7l	60 + 16	260	2800	170	390
7 m	60 + 32	260	3400	300	450

*N: nifedipina (contenido nominal); CC: candesartán cilexetilo

Estos parámetros de procedimiento se han confirmado experimentalmente mediante el siguiente conjunto de experimentos:

Ej. N°	Concentración N + CC* [mg]	Carga del tambor [kg]	Caudal de aire [m³/h]	Velocidad de pulverización [g/min]	Tiempo de pulverización [min]	Masa media de la película [mg]	Promedio del contenido [%]	DER del contenido [%]
7jj	30 + 8	260	2800	170	370	20,03	97,6	4,0
7kk	30 + 16	260	3400	280	425	41,10	97,9	2,3
7ll	60 + 16	257	2800	170	377	41,21	101,3	3,8
7mm	60 + 32	260	3400	300	423	82,86	100,2	3,7

* N: nifedipina (contenido nominal); CC: candesartán cilexetilo

Ejemplo 8: Monitorización del procedimiento *off line* usando formación de imágenes por pulsos en terahercios

- Se analizaron los comprimidos mediante formación de imágenes por pulsos en terahercios (TPI) usando un sistema de TPI imaga 2000 (TeraView Ltd., Cambridge, Reino Unido). Una medición en el modo de barrido completo consistió en explorar las dos caras del comprimido, así como la banda central con un tamaño de punto de 200 x 200 µm y una profundidad de penetración de 2 mm en el aire. Las mediciones de las muestras de control en el procedimiento usaron una zona de muestreo circular limitada en la superficie de cada cara del comprimido (por ejemplo, 4 mm de radio) con el fin de reducir el tiempo de adquisición de datos. No se adquirieron datos de la banda central en estas muestras.

- Se realizó un análisis del espesor del recubrimiento usando el programa informático TPIView versión 3.0.3 (TeraView Ltd., Cambridge, Reino Unido). El índice de refracción se ajustó en $n = 1.53$, que es el valor predeterminado del programa. Se usó Matlab versión R2009a (Mathworks, Ismaning, Alemania) para extraer el valor medio del espesor del recubrimiento y la desviación estándar para cada lado del comprimido por separado. Para el análisis de los datos, se excluyeron todos los píxeles de los bordes del comprimido, así como los píxeles de la región del orificio perforado con láser para evitar la dispersión de los artefactos. Se definió la región de interés mediante un toro de 1,5 mm de radio interior y 3 mm de radio exterior con respecto al centro de la cara del comprimido, incluyendo aproximadamente 500 puntos de datos por cada cara del comprimido.

- Las señales típicas de la TPI sobre un punto de muestreo específico se muestran en la Figura 2. Se representan el pulso incidente individual en terahercios y los múltiples pulsos de retorno creados por las reflexiones de la radiación en la superficie de contacto. Los cambios típicos de las señales de TPI durante el procedimiento de recubrimiento se muestran en la Figura 3.

Para las muestras de control en el procedimiento de lotes de comprimidos seleccionados de acuerdo con el Ejemplo 4, se comparó el espesor medio de la película del recubrimiento activo en ambos lados del comprimido determinado mediante formación de imágenes por pulsos en terahercios *off line* con los respectivos resultados determinados mediante el ensayo de HPLC como se muestra en la Figura 4. El espesor mínimo de la película que se puede detectar es de aproximadamente 60-70 μm . Para controlar el procedimiento incluso antes, se puede evaluar la suma del espesor del recubrimiento orgánico y activo durante el procedimiento como se muestra en la Figura 5.

Para los comprimidos de acuerdo con el Ejemplo 6, se comparó el espesor medio de la película en ambos lados determinado mediante formación de imágenes por pulsos en terahercios *off line* con los respectivos resultados determinados mediante el ensayo de HPLC como se muestra en la Figura 6. ($n = 10$ comprimidos por lote).

En general, el espesor de la película se correlaciona bien con el contenido de principio activo. Sin embargo, dos de los lotes examinados mostraron resultados en terahercios que se desviaban como se muestra en la Figura 6. Sin el deseo de estar limitados a teoría alguna, esta desviación se podría atribuir a ligeras diferencias en la estructura de la película, que cambian significativamente los resultados en terahercios. Por otra parte, la correlación presenta una variabilidad relativamente alta. Por estas dos razones, en la actualidad, la formación de imágenes por pulsos en terahercios no es lo suficientemente predictiva para la monitorización *in line* y/o *at line* de este procedimiento de recubrimiento activo específico.

Ejemplo 9: Monitorización del procedimiento *at line* usando la espectroscopia NIR

Para las mediciones de NIR *at line*, se usó un espectrómetro de FT-NIR de tipo MPA (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Alemania). Las mediciones *at line* de los comprimidos individuales se realizaron en el modo de transmisión (resolución de 8 cm^{-1} , 64 exploraciones), con los comprimidos colocados en soportes de comprimidos adecuados, con la capa osmótica situada junto a la fuente de luz NIR.

Para el modelo de calibración, se recogieron comprimidos en tres etapas diferentes del procedimiento de recubrimiento durante las series de recubrimiento seleccionadas según lo descrito en el Ejemplo 6 y 7, englobándose cantidades de candesartán cilexetilo de 1 al 36 mg. Se midieron los comprimidos ($n = 30$ por punto de muestreo) por espectroscopia NIR en un intervalo espectral de aproximadamente 6.000 cm^{-1} a 12.000 cm^{-1} . A continuación, se construyó el modelo multivariante (PLS) con este conjunto de datos. Como se preveía, cuando las mediciones NIR en modo de transmisión se realizaron en comprimidos que contenían 66 mg de nifedipina y que tenían un espesor total de aprox. 7 mm, la absorción total fue superior en comparación con las mediciones realizadas en los comprimidos que contenían 33 mg de nifedipina y que tenían un espesor total de aprox. 5 mm. Por dicha razón, también se tuvieron que seleccionar intervalos espectrales diferentes en estos dos casos:

	Comprimidos que contienen 33 mg de nifedipina	Comprimidos que contienen 66 mg de nifedipina
Intervalos espectrales	9041,1 – 8134,7 cm^{-1}	9380,5 – 8385,4 cm^{-1}
para evaluación	6618,8 – 6341,1 cm^{-1}	8030,5 – 7251,4 cm^{-1}

Los datos espectrales se centraron y procesaron previamente de manera apropiada (primera derivada y resta lineal). Como procedimiento analítico de referencia, se aplicó el análisis de HPLC a los mismos comprimidos, con el fin de obtener la cantidad de IFA recubierto. Se evaluaron los modelos de calibración PLS mediante validación cruzada. Por lo general, los modelos PLS resultantes presentaron de 5 a 6 componentes principales y fueron capaces de predecir las cantidades de candesartán cilexetilo al final de las series de recubrimiento con un margen de error del 1 al 4 %, dependiendo de los conjuntos de datos seleccionados para la validación cruzada. La desviación media fue del 1,0 % para los comprimidos que contenían 33 mg de nifedipina en el núcleo del comprimido y del 1,4 % para los comprimidos que contenían 66 mg de nifedipina.

Ejemplo 10: Monitorización del procedimiento *at line* usando la espectroscopia Raman

Para las mediciones de Raman se usó un analizador RamanRXN2 de Kaiser Optical Systems (Ann Arbor, EE.UU.) con una longitud de onda de láser de 785 nm. El espectrómetro estaba dotado de un dispositivo de muestreo óptico a distancia (sonda PhAT). La luz de excitación que pasa a través de las fibras ópticas es colimada por una lente y se forman imágenes sobre la muestra para formar una zona de iluminación circular de 6 mm de diámetro (superficie: $28,3\text{ mm}^2$). Este tamaño de punto relativamente grande en comparación con las sondas Raman confocales tradicionales mejora la fiabilidad y reproducibilidad de las mediciones de Raman. Para lograr esto, la longitud focal de la óptica de la muestra es superior a la longitud focal de la óptica de excitación.

La recogida de datos y todos los cálculos, incluyendo el procesamiento espectral previo, la normalización de la intensidad y la regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS), se realizaron usando el paquete informático de

recogida de datos icRaman® (Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, EE.UU.), SIMCA-P®+ 12.0.1 (Umetrics, Umea, Suecia), el paquete informático Matlab® (versión 6.5, The MathWorks, Inc., Natick, MA, EE.UU.), OriginPro 8G(k-) (OriginLab Corporation, Northampton, MA, EE.UU.) y Excel® (versión de 2007, Microsoft Corporation).

Para el modelo de calibración, se recogieron comprimidos del dispositivo de recubrimiento en diferentes etapas del procedimiento de recubrimiento (por ejemplo, cada 30 minutos) durante las series de recubrimiento seleccionadas como se describe en el Ejemplo 4, abarcándose cantidades de candesartán cilexetilo de 0 a 33 mg. Se midieron dichos comprimidos ($n = 120$ en total) mediante espectroscopia Raman con un tiempo de exploración de 30 segundos para la capa de IFA o de 120 segundos para la capa osmótica, respectivamente, por cada comprimido. A continuación, se creó el modelo multivariante (PLS) con dicho conjunto de datos. Como procedimiento analítico de referencia, se aplicó el análisis de HPLC a los mismos comprimidos, con el fin de obtener la cantidad de IFA recubierto. Se recogió un conjunto adicional de muestras de validación ($n = 120$ en total) durante otra serie de recubrimiento usando el mismo procedimiento y las mismas condiciones de muestreo para la validación del modelo. Los modelos de calibración PLS se evaluaron por validación cruzada. Se seleccionó el número óptimo de variables latentes con respecto a la raíz del error cuadrático medio de calibración (RMSEC) más baja. Los modelos PLS más apropiados se seleccionaron a partir de su capacidad de predicción basado en la raíz del error cuadrático medio de predicción (RMSEP).

El mejor modelo de calibración se obtuvo usando espectros previamente procesados por la variable normal típica (SNV) en la región espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1} y dos componentes principales. La transformación de SNV se aplica a cada espectro individual en aislamiento y sin ninguna referencia al conjunto de muestras. Esta transformación primero centra los valores espectrales restando la media del espectro individual de cada valor. Luego dichos valores centrados se escalan según la desviación estándar calculada a partir de los valores espectrales individuales. La transformación de SNV también dio lugar a espectros que eran independientes de la temperatura del producto.

Los espectros obtenidos en diferentes etapas del procedimiento de recubrimiento de acuerdo con el Ejemplo 12 se muestran en la Figura 7. (Intervalo espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1}). La intensidad de los picos a 1.715 cm^{-1} y 1.617 cm^{-1} aumenta en función del tiempo de recubrimiento, y se puede asignar al candesartán cilexetilo de la capa de recubrimiento. El pico a 1.715 cm^{-1} se origina a partir de enlaces de carbonato y éster $\text{C}=\text{O}$ y el pico a 1.617 cm^{-1} se atribuye a un tramo de vibración de benceno $\text{C}=\text{C}$. La contribución del candesartán cilexetilo, el material de recubrimiento y las dos capas del núcleo del comprimido de doble capa se muestran en la Figura 8. Las representaciones de la carga para los dos componentes principales se muestran en la Figura 9. En la representación de la carga del primer componente principal, que explica el 99 % de la varianza, se pueden reconocer varias características espectrales. Estas características se pueden asignar al aumento de la cantidad de candesartán cilexetilo usada para recubrir los núcleos de los comprimidos (1.617 cm^{-1} y 1.715 cm^{-1}) y a la reducción de la intensidad de la señal de la capa de nifedipina del comprimido (1.648 cm^{-1} y 1.680 cm^{-1}) debida al aumento del espesor del recubrimiento. El segundo componente principal muestra la reducción de la intensidad de la señal tanto del candesartán cilexetilo como de la nifedipina debida a la atenuación global de la intensidad de la señal al aumentar el espesor de la película de recubrimiento.

Las predicciones de la cantidad de IFA aplicada a los comprimidos dieron una RMSEP de 1,187 mg. Al final de la serie de recubrimiento, el modelo multivariante predijo la cantidad de candesartán cilexetilo con un margen de error del 4,5 %.

Ejemplo 11: Monitorización del procedimiento *in line* usando la espectroscopia NIR

Para las mediciones de NIR *in line*, se usó un espectrómetro de FT-NIR de tipo Matrix-F (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Alemania). El espectrómetro estaba dotado de un dispositivo de muestreo óptico de tipo 668.008 de Hellma (materiales: 1.4435, zafiro, Kalrez) (sonda *in line*). Las mediciones NIR *in line* se realizaron en un dispositivo de recubrimiento a escala comercial (BFC 400, de acuerdo con el Ejemplo 7). Con este fin, se montó la sonda en el interior del dispositivo de recubrimiento de modo que se pudiera sumergir en el lecho de comprimidos en movimiento (profundidad de la inmersión: 7 cm) durante el procedimiento de recubrimiento.

Las mediciones *in line* se realizaron en el modo de reflexión (resolución de 8 cm^{-1} , 256 exploraciones, tiempo de medición de 2,5 minutos). Para el modelo de calibración, se recogieron comprimidos del dispositivo de recubrimiento en varias etapas del procedimiento de recubrimiento durante dichas series de recubrimiento. En el momento del muestreo, se registraron los espectros NIR medidos *in line* con un tiempo de exposición de 120 segundos. (Para las series de recubrimiento seleccionadas, el tiempo de exposición se redujo a 30 segundos, lo que duplicó el ruido de dispersión). Para construir los modelos de calibración multivariantes, se correlacionaron los espectros NIR *in line* obtenidos durante la serie de recubrimiento con la cantidad media de IFA recubierto de $n = 30$ comprimidos para cada uno de los niveles de recubrimiento que se obtuvieron mediante el análisis de HPLC una vez finalizada la serie de recubrimiento. Para la validación cruzada, se aplicaron dichos modelos a los espectros NIR medidos *in line* de otra serie de recubrimiento. A continuación, se comparó la cantidad de recubrimiento, predicha mediante el modelo, con las mediciones usando el análisis de HPLC.

Para la evaluación, se usaron los siguientes intervalos espectrales:

	Comprimidos que contienen 33 mg de nifedipina	Comprimidos que contienen 66 mg de nifedipina
Intervalos espectrales	8789,8 – 7898,9 cm ⁻¹	8789,8 – 7625,1 cm ⁻¹
para la evaluación	6703,3 – 6101,6 cm ⁻¹	7251,0 – 7116,0 cm ⁻¹ 6132,0 – 5434,4 cm ⁻¹

Los datos espectrales se centraron y procesaron previamente (primera derivada y MSC) de manera apropiada. Por lo general, los modelos PLS resultantes presentaron de 2 a 3 componentes principales y fueron capaces de predecir las cantidades de candesartán cilexetilo al final de las series de recubrimiento con un margen de error medio del 2,1 % para los comprimidos que contenían 33 mg de nifedipina en el núcleo del comprimido y del 0,8 % para los comprimidos que contenían 66 mg de nifedipina.

Ejemplo 12: Monitorización del procedimiento *in line* usando espectroscopia Raman

Para las mediciones de Raman *in line*, se usaron el mismo equipo y programa informático descritos en el Ejemplo 10. Las mediciones de Raman *in line* se realizaron tanto en un dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio (BFC 5, de acuerdo con el Ejemplo 4) como en un dispositivo de recubrimiento a escala comercial (BFC 400, de acuerdo con el Ejemplo 7).

Para las mediciones en el dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio BFC5, se conectó la sonda PhAt por fuera, en la parte frontal del dispositivo de recubrimiento, para recoger los espectros de Raman durante el procedimiento de recubrimiento con una distancia de trabajo de 22 cm. Para proteger la sonda del polvo, se sopló aire comprimido a través de un tubo de acero inoxidable que estaba conectado en la parte frontal de la sonda.

Para el modelo de calibración, se recogieron comprimidos del dispositivo de recubrimiento en 12 etapas diferentes del procedimiento de recubrimiento durante las series de recubrimiento seleccionadas según lo descrito en el Ejemplo 4, abarcándose cantidades de candesartán cilexetilo de 0 a 33 mg. En el momento del muestreo, los espectros de Raman medidos *in line* se registraron con un tiempo de exposición de 60 segundos. Para construir los modelos de calibración multivariantes, se correlacionaron dichos 12 espectros de Raman *in line* obtenidos durante la serie de recubrimiento con la cantidad media de IFA recubierto de $n = 10$ comprimidos para cada uno de los 12 niveles de recubrimiento obtenida mediante el análisis de HPLC una vez finalizada la serie de recubrimiento. Para la validación cruzada, se aplicaron dichos modelos a los espectros de Raman medidos *in line* de otra serie de recubrimiento. A continuación, se comparó la cantidad de recubrimiento, predicha mediante el modelo, con las mediciones usando el análisis de HPLC. El procesamiento previo y la modelización se realizaron como se ha descrito en el Ejemplo 10.

Las predicciones de la cantidad de IFA aplicada a los comprimidos sorprendentemente dieron una RMSEP de 0,658 mg, que indicaba un error mucho menor del modelo en comparación con la medición *at line*. Al final de la serie de recubrimiento, el modelo multivariante predijo la cantidad de candesartán cilexetilo con un margen de error del 0,8 %.

Para las mediciones en el dispositivo de recubrimiento a escala comercial BFC400, la sonda PhAT se conectó en el interior del dispositivo de recubrimiento hacia la mitad del brazo de pulverización entre dos boquillas de pulverización para recoger los espectros de Raman durante el procedimiento de recubrimiento con una distancia de trabajo de 22 cm. Para proteger la sonda del polvo, se sopló aire comprimido a través de un tubo de acero inoxidable que se había conectado en la parte frontal de la sonda. Se monitorizaron las series de recubrimiento de acuerdo con los Ejemplos 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7h y 7i por espectroscopia Raman.

Para el modelo de calibración, se recogieron comprimidos del dispositivo de recubrimiento en varias etapas del procedimiento de recubrimiento durante dichas series de recubrimiento. En el momento del muestreo, los espectros de Raman medidos *in line* se registraron con un tiempo de exposición de 60 segundos. Los modelos de calibración multivariante se establecieron del mismo modo que la monitorización *at line* a escala de laboratorio.

Sorprendentemente, el modelo multivariante obtenido a partir de las mediciones *in line* en el dispositivo de recubrimiento a escala de laboratorio se pudieron usar directamente para predecir la cantidad de candesartán cilexetilo de los comprimidos durante el recubrimiento activo en el dispositivo de recubrimiento a escala comercial, como se puede observar en la Figura 10 y la Figura 11, que representan los Ejemplos 7b y 7f, respectivamente. Se logró una mejora adicional de la predicción mediante el uso de los espectros de Raman obtenidos durante las series de recubrimiento en el dispositivo de recubrimiento a escala comercial de acuerdo con los Ejemplos 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7h y 7i y la predicción de las cantidades de candesartán cilexetilo de otros lotes de la misma serie como se puede observar en la Figura 12 y la Figura 13, que representan de nuevo los Ejemplos 7b y 7f, respectivamente. Mediante dicho procedimiento, se obtuvieron valores de RMSEP de aproximadamente 0,1 a 0,3 mg para todos los

conjuntos de validación cruzada.

Se examinó la precisión intermedia de las mediciones de Raman *in line* mediante la observación de la señal de Raman de los comprimidos en un tambor de dispositivo de recubrimiento giratorio sin pulverización durante un período de tiempo, a diferentes niveles de recubrimiento. La desviación estándar relativa resultó ser tan baja como de aproximadamente el 0,4 al 0,6 %, como se puede observar en la Figura 14.

Ejemplo 13: Comparación de la monitorización del procedimiento *in line* usando procedimientos Raman y NIR

Como se ha informado en los Ejemplos 7, 11, y 12, se han fabricado varios lotes con la recogida simultánea de datos espectroscópicos NIR y Raman. Sin embargo, el punto final del procedimiento de recubrimiento fue definido por una cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento que tenía que pulverizarse sobre los comprimidos en el dispositivo de recubrimiento (cantidad teórica más un exceso del 1,0 al 2,5 % para compensar las pérdidas producidas durante la pulverización). Además, se monitorizó el aumento de peso de los comprimidos cada 30 minutos.

Se compararon los contenidos reales obtenidos mediante el procedimiento de determinación del punto final seleccionado (cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento) con los contenidos previstos, suponiendo el uso de un procedimiento diferente de determinación del punto final (aumento de peso, Raman, NIR). También se enumeran en la tabla los resultados medios y la desviación máxima observada. (Hay señales de Raman disponibles para siete de las nueve series de recubrimiento descritas en el Ejemplo 7a-i.)

Ej. Nº	Contenido real [%]	Contenido previsto (control del aumento de peso) [%]	Contenido previsto (control de NIR) [%]	Contenido previsto (control de Raman) [%]
7a	100,5	91,0	103,3	nd
7b	101,7	92,6	100,6	98,9
7c	103,8	94,2	99,2	98,8
7d	100,3	102,1	104,7	100,6
7e	103,8	98,6	99,9	nd
7f	101,9	92,5	100,1	102,3
7g	101,2	92,8	100,6	99,9
7h	100,1	97,2	99,6	99,9
7i	102,2	95,3	99,5	101,2
Media	101,7	95,1	100,8	100,2
Desv. máx.	3,8	9,0	4,7	2,3

Como se puede ver en la tabla, la determinación del punto final a través de la cantidad definida de suspensión de recubrimiento que se vaya a pulverizar suponiendo una pérdida relativamente baja de pulverización fue adecuada para alcanzar el contenido deseado con una desviación máxima de aproximadamente el 4 %. Es evidente que una determinación del punto final usando el aumento de peso de los comprimidos no mejoraría el procedimiento, sino que lo perjudicaría. Posiblemente, esto se debe a la absorción de agua durante el procedimiento de recubrimiento, que no se puede diferenciar del aumento de peso debido al recubrimiento. Por otro lado, aplicado a dichos lotes, el procedimiento NIR habría mejorado la determinación del punto final en la media (con algunas excepciones en las que los resultados para un lote específico empeorarían). Por último, el procedimiento de Raman habría mejorado la determinación del punto final en casi todos los casos, con una media bastante próxima al 100 %, y habría reducido la desviación máxima hasta el 2,3 %.

Ejemplo 14: Recubrimiento de color de comprimidos recubiertos activos

Se preparó la suspensión de recubrimiento de color mediante la dispersión de los componentes sólidos en agua purificada. Preferentemente, se dispersaron sistemas de recubrimiento de película listos para su uso (tales como Opadry II 85F230009 naranja, Opadry II 85F26912 marrón y Opadry II 85F250022 rojo) en agua purificada durante al menos 45 minutos usando un agitador disolvente.

Se introdujo una cantidad pesada de comprimidos recubiertos activos en un dispositivo de recubrimiento de tambor y se calentó previamente hasta que el aire de salida hubo alcanzado la temperatura predefinida, por ejemplo, >40 °C.

- 5 A continuación, se pulverizó la suspensión de recubrimiento de color sobre el lecho de comprimidos en movimiento del dispositivo de recubrimiento hasta usarse en la pulverización la cantidad predefinida de suspensión de recubrimiento (incluyendo un exceso del 5 al 15 % para compensar las pérdidas producidas en la pulverización). Tras ello, se pulieron los comprimidos en el tambor sin ningún calentamiento adicional del aire de entrada durante al menos otros 10 minutos o hasta que la temperatura del aire de salida alcanzó 35 °C, lo que requirió más tiempo.

Los parámetros de recubrimiento dependen de la escala y del equipo. En la siguiente tabla, se enumeran los parámetros de procedimiento de ejemplo para varias escalas de dispositivos de recubrimiento de tambor (todos de L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh, cuyas dimensiones correspondientes se desvelan en los Ejemplos 4, 5, 6 y 7).

Dispositivo de recubrimiento	BFC 5	BFC 5(10)	BFC 50	BFC 400
Carga del tambor [kg]	3 – 5	7 – 10	35 – 50	220 – 380
Velocidad del tambor [rpm]	14 – 20	12 – 16	10 – 14	6 – 10
Caudal de aire [m³/h]	160	200 – 250	800 - 1200	2500 – 5000
Temperatura del aire de entrada [°C]	< 60	< 60	< 60	< 60
Temperatura del aire de salida [°C]	35 – 50	35 – 50	35 – 50	35 – 50
Presión de pulverización (atomización de aire) [kPa]	50 – 100	70 – 130	150 – 200	200 – 400
Presión del aire que se forma [kPa]	50 – 100	70 – 130	150 – 200	200 – 400
Velocidad de pulverización [g/min]	8 – 20	16 – 36	60 – 150	200 – 480

10

Tiempo de pulverización típico: aproximadamente de 30 minutos a 2 horas.
Rendimiento de pulverización típico: del 95,0 al 99,5 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica que comprende nifedipina en el núcleo y candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo con un contenido medio de candesartán cilexetilo del 95 al 105 %, **caracterizado porque** el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza hasta que se ha aplicado la cantidad deseada de candesartán cilexetilo a los comprimidos según lo determinado por espectroscopia NIR o Raman *en línea*.
2. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la espectroscopia Raman *en línea* se utiliza usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1} .
3. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** el contenido medio de candesartán cilexetilo en la capa de recubrimiento activo es del 98,5 al 101,5 %.
4. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo para cada capa individual del recubrimiento activo comprende:
 - a. proporcionar una cantidad definida de núcleos de comprimidos en un tambor de recubrimiento;
 - b. precalentar los núcleos de comprimidos;
 - c. pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre el lecho de comprimidos en movimiento en el tambor de recubrimiento, produciendo de ese modo comprimidos recubiertos;
 - d. opcionalmente, seguido de secar, pulir y/o enfriar los comprimidos recubiertos.
5. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado porque** la variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo es inferior al 5 %, **caracterizado porque** el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos 3 horas y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.
6. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** la variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo es menor del 5 %, **caracterizado porque** la etapa de pulverización sustancialmente se realiza de manera continua durante al menos 3 horas y opcionalmente durante el doble de ese tiempo como un tiempo máximo de pulverización.
7. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la variabilidad entre comprimidos del contenido de candesartán cilexetilo es inferior al 5 %, **caracterizado porque** el procedimiento de pulverización se realiza de manera sustancialmente continua durante al menos un tiempo mínimo de pulverización específico de la escala y del equipo y, opcionalmente, durante el doble, preferentemente 1,5 veces, preferentemente 1,4 veces, más preferentemente 1,2 veces, lo más preferentemente 1,1 veces de dicho tiempo como tiempo máximo de pulverización.
8. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado porque** el procedimiento de pulverización se realiza usando al menos 4 boquillas de pulverización.
9. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 **caracterizado porque** la velocidad periférica del tambor de recubrimiento excede de 0,3 m/s.
10. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9 **caracterizado porque** la etapa de pulverización del procedimiento de recubrimiento activo con candesartán cilexetilo se realiza a una carga del tambor del 60 al 90 %.
11. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en el que en la etapa (b) los núcleos de los comprimidos se precalientan hasta que los comprimidos recubiertos o el aire de salida alcanzan al menos 40 °C como temperatura mínima definida.
12. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en el que en la etapa (d) los comprimidos recubiertos se secan, se pulen y/o se enfrían hasta que los comprimidos recubiertos o el aire de salida alcanzan los 35 °C como temperatura máxima definida.
13. Procedimiento de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que la etapa de pulverización sustancialmente se realiza de manera continua durante al menos 6 horas.
14. Uso de la espectroscopia Raman *en línea* para determinar el punto final del procedimiento de recubrimiento de

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** el punto final se determina mediante espectroscopia Raman *en línea* usando una sonda PhAT y espectros previamente procesados por SNV en la región espectral de 1.540 cm^{-1} a 1.750 cm^{-1} .

Figura 1

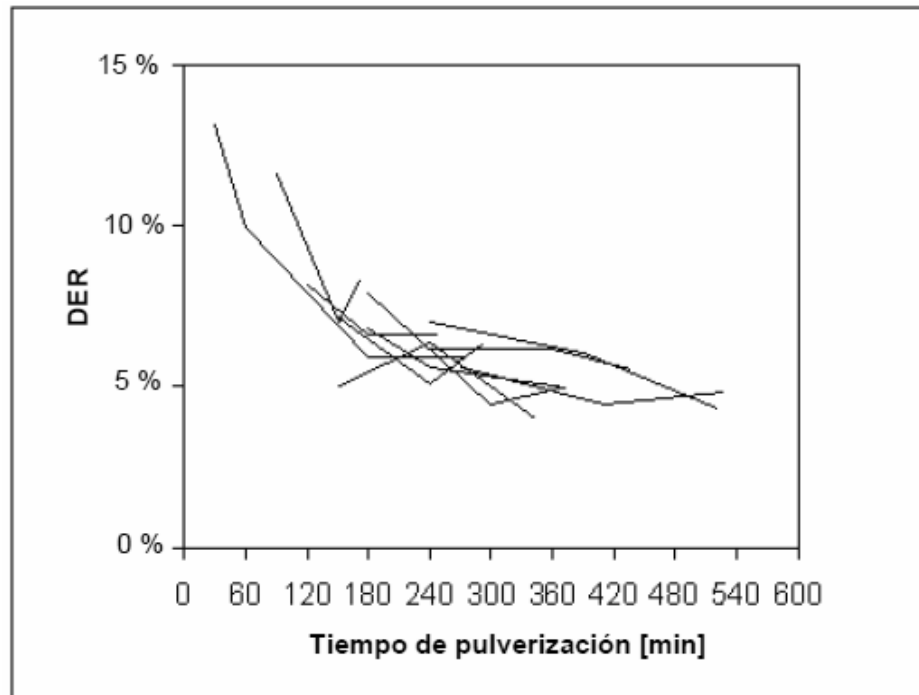


Figura 2

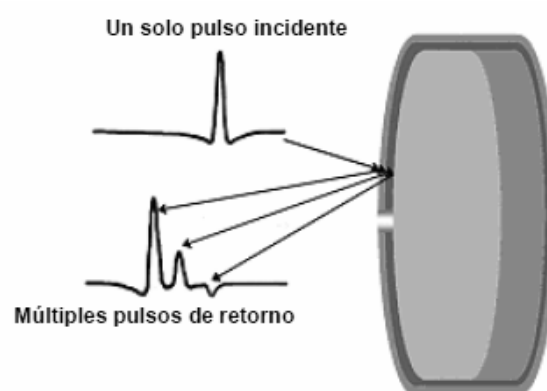


Figura 3

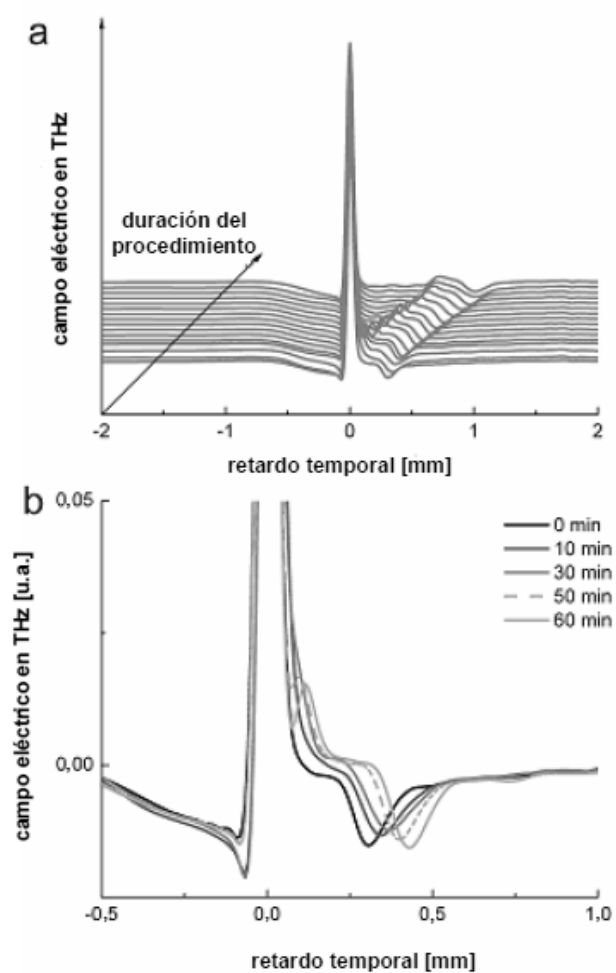


Figura 4

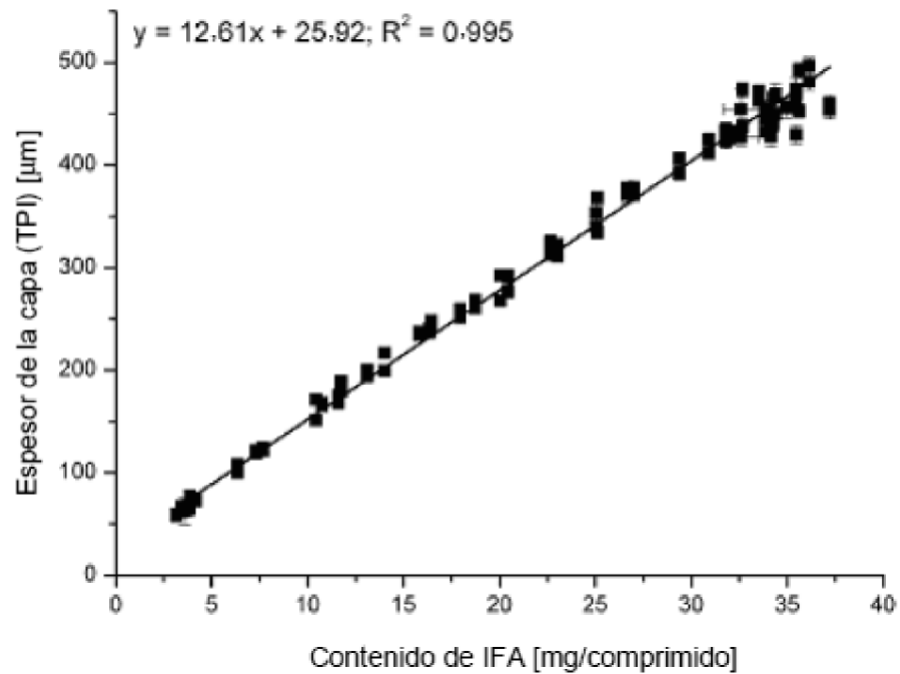


Figura 5

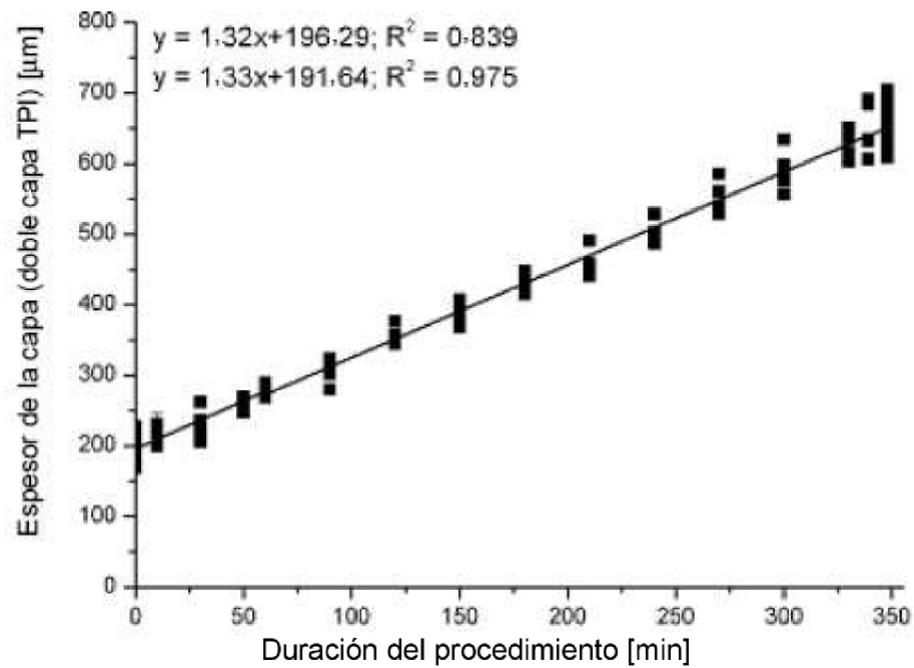


Figura 6

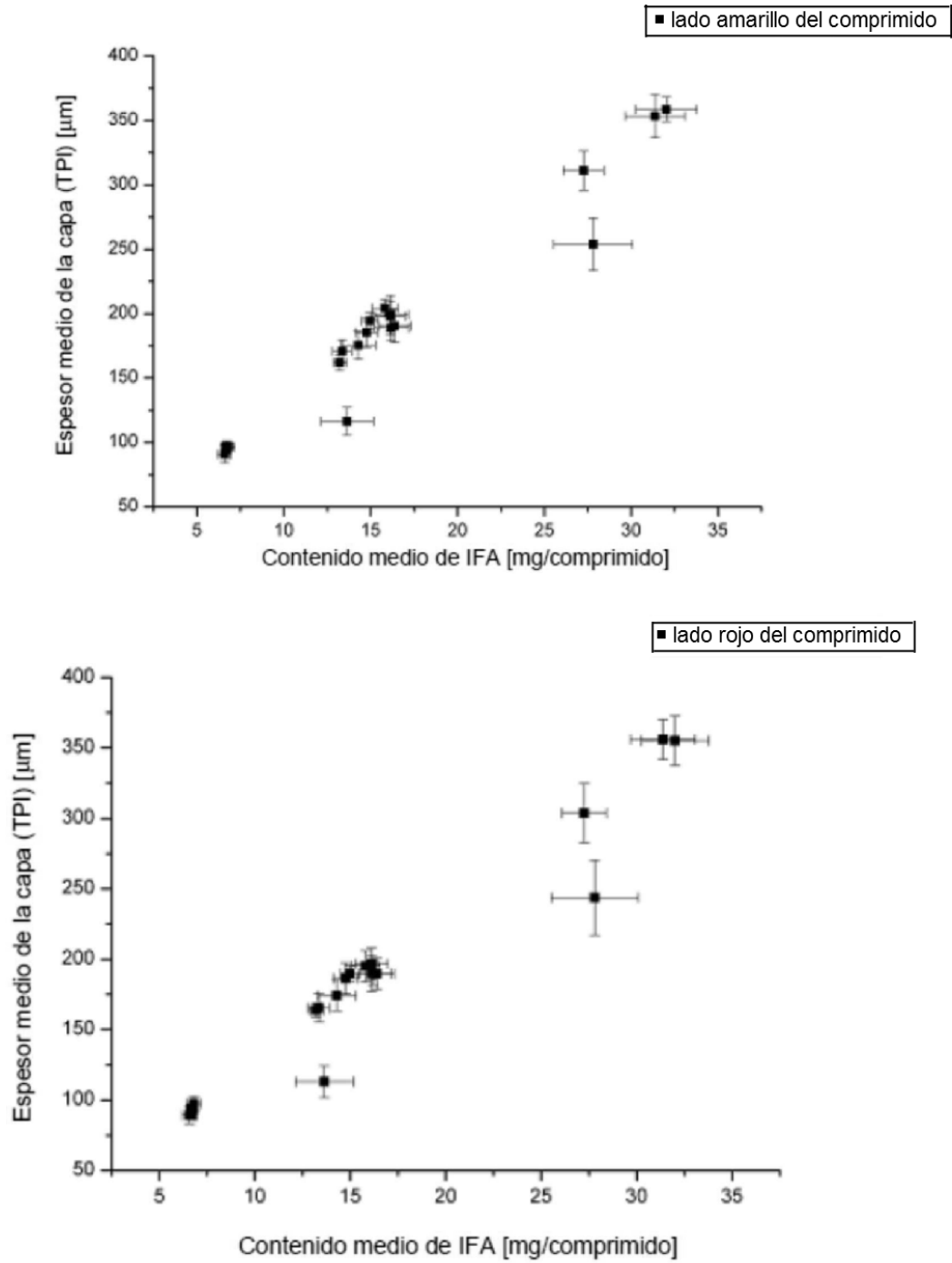


Figura 7

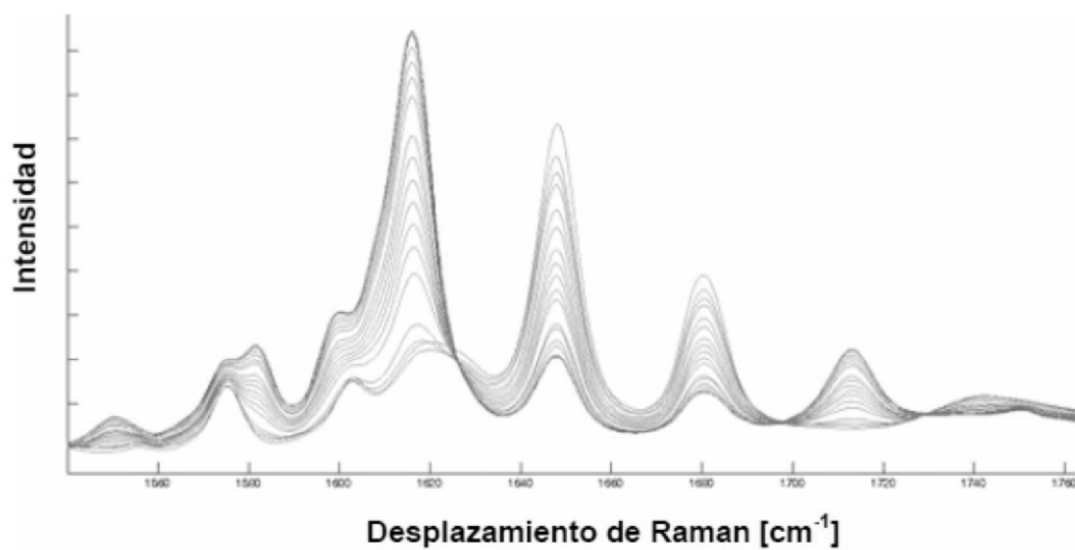


Figura 8

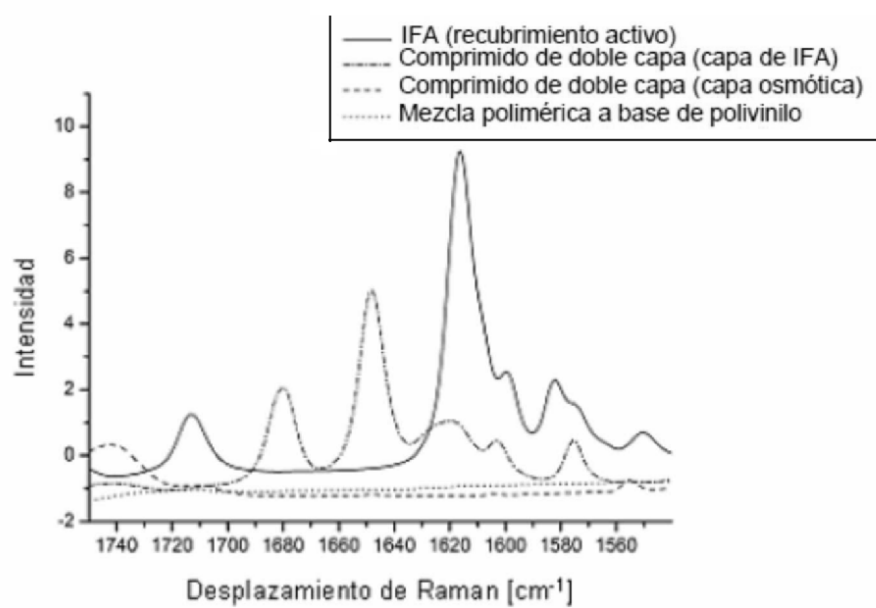


Figura 9

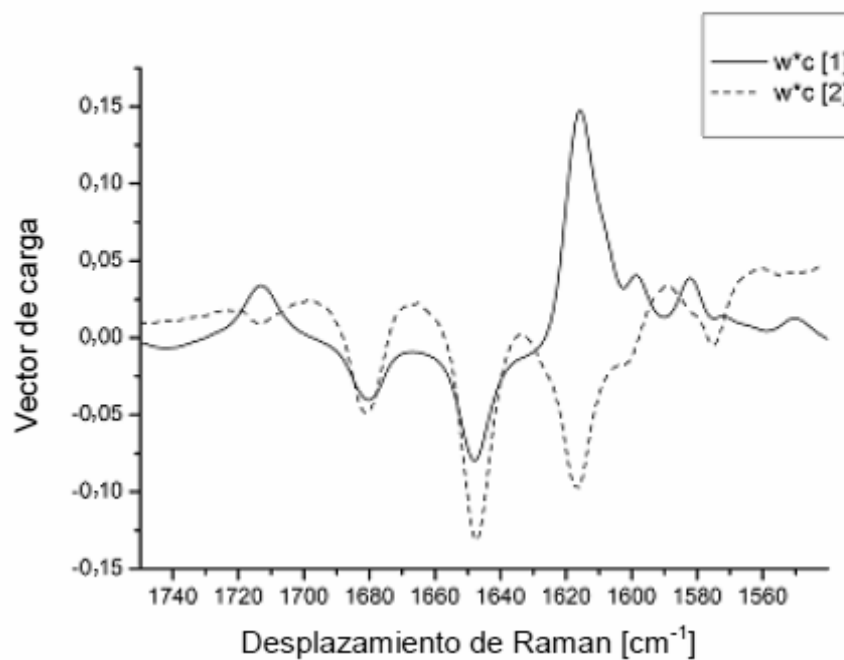


Figura 10

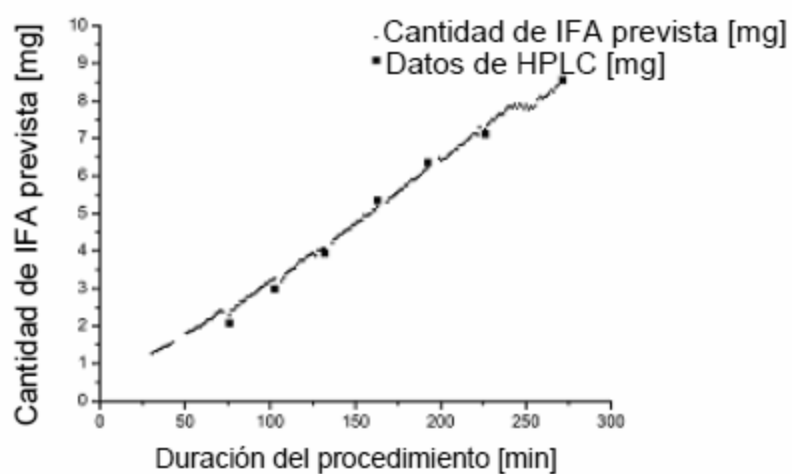


Figura 11

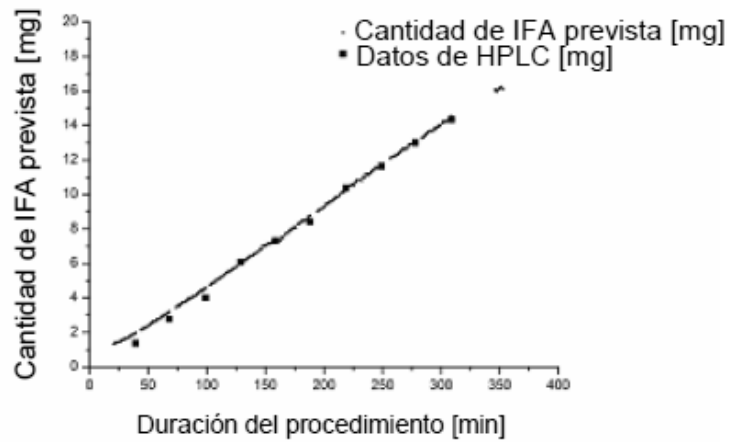


Figura 12

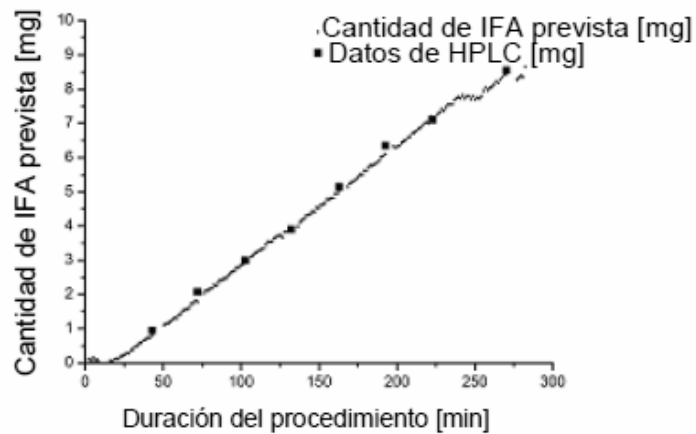


Figura 13

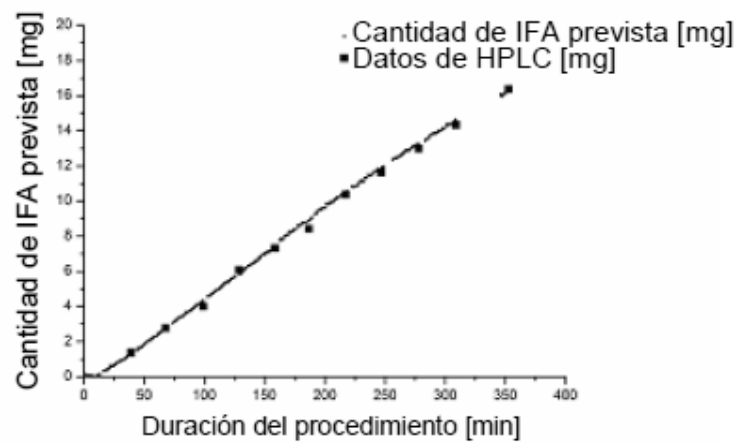


Figura 14

