

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 468**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/4422** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2013 PCT/IB2013/060069**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076632**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2013 E 13801824 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2919815**

54 Título: **Una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio**

30 Prioridad:

**15.11.2012 PL 40163212**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.01.2018**

73 Titular/es:

**ADAMED SP. Z O.O. (100.0%)  
Pienków 149  
05-152 Czosnów k/Warszawy, PL**

72 Inventor/es:

**TURCZYN, ELZBIETA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 650 468 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**

Una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica estable que comprende un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y un bloqueador de los canales de calcio (BCC), un procedimiento para fabricar esta composición, una forma farmacéutica unitaria que contiene esta composición y al uso de esta composición en terapias relacionadas con la hipertensión.

**Técnica anterior**

10 La hipertensión es uno de los problemas de salud más graves en el mundo. Se considera un factor principal de riesgo de mortalidad y el factor de riesgo más frecuente para enfermedades cardiovasculares.

Los ensayos clínicos han demostrado una limitada eficacia de la monoterapia usada tradicionalmente.

15 El uso de una combinación de dos fármacos de diferentes grupos terapéuticos actuando mediante diferentes mecanismos fisiopatológicos permite conseguir un mejor efecto antihipertensivo y una protección más eficaz frente a daños a órganos observados en la hipertensión. Además, el uso de productos de combinación es más eficaz que la monoterapia debido a que es posible simplificar los regímenes de tratamiento y aumentar la adhesión de los pacientes.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, también conocidos como inhibidores de la ECA o IECA, son eficaces en todos los tipos de hipertensión. Actúan principalmente inhibiendo la síntesis de angiotensina II y bloqueando la degradación de la bradiquinina.

20 En la práctica, durante el tratamiento de la hipertensión las combinaciones usadas con más frecuencia son los inhibidores de la ECA administrados con otros agentes terapéuticos tales como los bloqueadores de los canales de calcio (BCC/antagonistas del  $Ca^{+2}$ ), diuréticos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, bloqueantes beta, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de la angiotensina II y combinaciones de los mismos.

25 Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), que se usan en combinación con inhibidores de ECA, son también conocidos como antagonistas del calcio. Activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático por vasodilatación. Este, a su vez, produce vasoconstricción y retención de sodio y agua en el organismo.

30 La combinación de la terapia con antagonistas del calcio y el uso de inhibidores de la ECA inhibe los efectos adversos de mecanismos compensatorios, así como mejora el efecto protector con respecto al desarrollo de nefropatía diabética y reducción de hipertrofia ventricular izquierda.

Tanto los inhibidores de la ECA como los bloqueadores de los canales de calcio son susceptibles de degradación. Los documentos de la técnica anterior describen los problemas asociados a la falta de estabilidad de composiciones que comprenden tanto inhibidores de la ECA como bloqueadores de los canales de calcio.

35 Los tipos y métodos de identificación de los degradantes individuales de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los canales de calcio se describen en monografías de la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea europea. Los límites farmacéuticamente aceptables para estos agentes degradantes se especifican, por ejemplo, en la Farmacopea británica.

40 La descomposición de las sustancias activas (inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales de calcio) durante la fabricación y almacenaje puede afectar perjudicialmente a la eficacia de la terapéutica asociada y puede dar como resultado que la especialidad farmacéutica resultante no satisfaga los requerimientos de pureza química o potencia farmacéutica.

En el caso de la degradación de los bloqueadores de los canales de calcio la degradación tiene lugar principalmente en presencia de agua y alcoholes, conduciendo a hidrólisis, transesterificación u oxidación.

45 En el caso de los inhibidores de la ECA tiene lugar degradación con más frecuencia en contacto con agua o a temperatura elevada, conduciendo a la esterificación, deshidratación o hidrólisis (debido a la ciclación intramolecular con la eliminación de agua). También se describe el efecto adverso de los excipientes y la tensión mecánica (especialmente compresión) sobre la estabilidad de ciertos inhibidores de la ECA.

50 Las soluciones a los problemas relacionados con la estabilidad de los inhibidores de la ECA se ilustran en la patente de Estados Unidos 5151433, donde se aplicó recubrimiento estabilizante de un inhibidor de la ECA, el ramipril. La patente europea EP 317878 describe que el tratamiento mecánico contribuye al aumento del porcentaje de impurezas de ramipril y a disminuir su contenido en la composición farmacéutica. La patente de EE. UU. 20030215526 describe el uso de una sustancia alcalina para la estabilización de inhibidores de la ECA y la patente

de EE. UU. 2005181055 el uso de una sustancia alcalina y polivinilpirrolidona. Las composiciones farmacéuticas que contienen un carbonato de metal alcalino o metal alcalino-térreo como estabilizantes de inhibidores de la ECA también se describen en la técnica anterior (patente europea EP 280999, patente internacional W2005094793 y patente internacional WO2003059388).

5 También se observa el aumento de agentes degradantes de los inhibidores de la ECA en el caso de una forma farmacéutica fija que contiene tanto un inhibidor de la ECA como otro principio activo, especialmente en el caso de diferentes propiedades químicas de los principios activos de dicha composición. Dicha incompatibilidad farmacéutica implica la necesidad de estabilización de los componentes de la composición. A partir de la técnica anterior se sabe que dicha estabilización puede conseguirse por el uso de sustancias estabilizantes que afectan a los principios  
10 activos o por su separación física.

La solicitud de patente de Brasil BR 00/03282 describe una composición que contiene ramipril y amlodipino separados físicamente entre sí. La composición está en la forma de una cápsula que contiene dos principios activos en la forma de gránulos recubiertos o comprimidos recubiertos. También se obtiene separación física cuando la  
15 composición está en la forma de un comprimido recubierto, en el que se separan amlodipino y ramipril por una capa interior.

Como se describe en la patente europea EP1948136, el efecto de estabilización de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina sensibles a la influencia de otra sustancia activa también puede lograrse por recubrimiento con dibehenato de glicerilo.

La patente internacional WO2008065485 describe una composición estable en forma de una cápsula que contiene un granulado de benazepril y una mezcla de amlodipino, en la que los principios activos no se separan físicamente. La composición contiene agentes alcalinos, por lo que se obtiene  $\text{pH} > 6$  y como consecuencia se estabiliza un  
20 inhibidor de la ECA que es sensible a  $\text{pH}$  bajo.

La patente internacional WO2011/104588 describe composiciones farmacéuticas en la forma de comprimido que comprenden ramipril y amlodipino besilato con excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ramipril está en forma de gránulos, estando embebidos dichos gránulos recubiertos en una matriz extragranular que comprende  
25 amlodipino besilato. También se explican las desventajas de las formas de cápsula y la superioridad del comprimido que incorpora gránulos recubiertos de ramipril y polvo de amlodipino sobre las cápsulas.

También se conoce otra composición farmacéutica en la forma de una cápsula que contiene inhibidor de la ECA granulado y amlodipino, en donde los principios activos no están separados físicamente entre sí. En dicha composición descrita en la patente internacional WO2007040511 se usaron, entre otros, lactosa monohidratada y polisorbato 80. Las propiedades estabilizadoras de la lactosa monohidratada frente a inhibidores inestables de la  
30 ECA se describen en la patente internacional WO2003028707. El uso de polisorbato 80 también se conoce en dichas composiciones para mejorar el perfil de impureza de las sustancias activas que son sensibles o químicamente inestables.

Las composiciones de captopril/nifedipina en forma de mezcla simple comprimida además en un comprimido y la composición de la mixtura de enalapril/nitredipina relleno una cápsula se describen en la patente europea EP0381075. Las sustancias activas no se separan y no se aplica tensión mecánica (en el caso de la cápsula). No se proporcionan datos acerca del nivel de impurezas de estas composiciones. Sin embargo, como se muestra por  
40 experimentos de estabilidad realizados por el presente solicitante, las simples mezclas de IECA/BCC (ni estabilizadas ni separadas) no proporcionan resultados farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica estable que comprenda un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio preparada con el uso de separación física de los componentes es costosa y laboriosa. Proporcionar un  $\text{pH}$  adecuado para la estabilización de inhibidor de la ECA es a su vez desventajoso para la estabilidad del bloqueador de los canales de calcio. De manera similar, el uso de estabilizantes del inhibidor de la ECA puede conducir al  
45 aumento de agentes degradantes de los bloqueadores de los canales de calcio.

De manera similar, la tensión mecánica de los inhibidores de la ECA aplicada durante las operaciones de separación física de las sustancias activas entre sí o durante la agregación de la fracción que contiene el inhibidor de la ECA (por ejemplo, granulación) puede contribuir al aumento del nivel de impurezas.

Es por lo tanto deseable aumentar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio sin el uso de agentes estabilizantes y agentes para ajustar el  $\text{pH}$ , al tiempo que minimizar la tensión mecánica de un inhibidor de la ECA. Para optimizar el procedimiento de la  
50 preparación de dicha composición, la ausencia de separación física de los principios activos es también deseable.

Los problemas anteriores se resuelven mediante la presente invención, que proporciona una composición farmacéutica estable que comprende un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio, en donde se mantiene el nivel de agentes degradantes de las sustancias activas en un nivel farmacéuticamente aceptable sin la necesidad de usar agentes estabilizadores y agentes para ajustar el  $\text{pH}$  y en donde se minimiza el tratamiento  
55 mecánico del inhibidor de la ECA. La invención también proporciona una composición farmacéutica en la que las

sustancias activas, es decir, el inhibidor de la ECA y el bloqueador de los canales de calcio, no se separan físicamente entre sí.

Una composición farmacéutica, que es un objeto de la invención, es la mezcla de:

- 5 a) un polvo que contiene un inhibidor de la ECA en donde el inhibidor de la ECA se selecciona de ramipril, perindopril y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos y
- b) un granulado que contiene un bloqueador de los canales de calcio en donde el bloqueador de los canales de calcio se selecciona de amlodipino y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 en donde el polvo a) y el granulado b) contienen uno o más excipientes y en donde el polvo a) no se separa físicamente del granulado b).

También se describe un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención.

Además, la invención proporciona una forma farmacéutica unitaria que comprende una composición farmacéutica de la invención.

### Descripción de los dibujos

15 La Fig.1 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento para la preparación de la composición según la invención.

La Fig. 2 presenta los resultados de la valoración de la compatibilidad de los principios activos amlodipino bencenosulfonato y perindopril tert-butilamina por análisis DSC (calorimetría diferencial de barrido, por sus siglas en inglés).

### 20 Descripción detallada de la invención

A continuación, se explica el significado de los términos usados en la descripción.

25 El término "composición farmacéutica estable" se refiere a una composición que no es susceptible de degradación y en la que el nivel de todas las sustancias activas degradantes se mantiene en un nivel farmacológicamente aceptable que es el nivel especificado en las monografías relevantes de fármacos de la Farmacopea británica o la Farmacopea de los Estados Unidos y en el caso de ausencia de una monografía apropiada se determinan experimentalmente sobre la base de los ensayos de estabilidad según las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos para los Medicamentos.

30 El término "sin separación física" significa que las sustancias activas están en contacto físico entre sí. Resto de las sustancias activas en contacto significa que durante el procedimiento tecnológico no se usan técnicas que lleven a la separación física, tal como, por ejemplo, el recubrimiento de los gránulos, granos o bolitas que contienen las sustancias activas previamente a su incorporación en una cápsula, sobrecito o su uso como componentes de formas farmacéuticas sólidas, aplicación de capas de separación en formas farmacéuticas sólidas, microencapsulación, nanoencapsulación, la formación de microsferas, el uso de sistemas terapéuticos de dos cámaras con membranas semipermeables para agua o el uso de una matriz (disposición) que sirva como portador para el fármaco en cámaras separadas, por ejemplo, una matriz de gel.

40 El término "bloqueador de los canales de calcio" se refiere a sustancias capaces de bloquear (inhibición) el canal del calcio en células del cuerpo. El canal del calcio es un tipo de receptor de membrana y así puede unirse con sustancias específicas, denominadas antagonistas, bloqueando o reduciendo de ese modo la posibilidad de abrir los canales. La disminución de la capacidad para abrir los canales del calcio reduce la afluencia de iones calcio a las células y disminuye su concentración intracelular. El término "bloqueador de los canales de calcio" es sinónimo del término "antagonista del calcio" y "antagonista de los canales de calcio".

El término "inhibidor de la ECA" es sinónimo del término IECA y describe un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, es decir, una sustancia activa que actúa principalmente por inhibición de la síntesis de angiotensina II y por bloqueo de la degradación de la bradiquinina.

45 El término "mezcla uniforme" se refiere a una mezcla homogénea, es decir, una mezcla que se caracteriza por sustancialmente la misma distribución de componentes en una muestra determinada por el peso o el volumen total de la mezcla.

El objeto de la invención es una composición farmacéutica estable que consiste en la mezcla de:

- 50 a) un polvo que contiene un inhibidor de la ECA seleccionado de: ramipril, perindopril y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos y

b) un granulado que contiene un bloqueador de los canales de calcio seleccionado de amlodipino y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde el polvo a) y el granulado b) contienen uno o más excipientes y en donde el polvo a) no se separa físicamente del granulado b).

- 5 En una realización preferida, la composición farmacéutica estable de la invención comprende una sal de perindopril con terc-butilamina o arginina o ramipril en la forma de ácido libre como el inhibidor de la ECA.

En una realización, la composición de la invención comprende el inhibidor de la ECA en un porcentaje de 2,5 a 14 % en peso, con respecto al peso total del polvo a).

En una realización preferida, un bloqueador de los canales de calcio es amlodipino bencenosulfonato.

- 10 En una realización, la composición de la invención comprende el bloqueador de los canales de calcio en un porcentaje de 3,5 a 11 % en peso, con respecto al peso total del granulado b).

Una composición como se describe en todas las variantes anteriores, además del inhibidor de la ECA y el bloqueador de los canales de calcio puede contener uno o más excipientes o portadores seleccionados de: cargas (diluyentes), aglutinantes, disgregantes, adsorbentes, absorbentes, colorantes, edulcorantes, antiapelmazantes, etc.

- 15 En una realización, la composición de la invención contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de: cargas, aglutinantes, disgregantes y antiapelmazantes.

Las cargas que son útiles en la composición como se describe en todas las realizaciones anteriores incluyen: diluyente, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina con sílice, azúcares tales como sacarosa, dextrosa y alcoholes polihídricos tales como manitol y sorbitol y otras cargas conocidas.

- 20 Los antiapelmazantes que son útiles en la composición como se describe en todas las realizaciones anteriores incluyen: estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearatos de metal tal como magnesio, calcio o cinc, talco, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, dibehenato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, monoestearato de glicerol, polietilenglicoles, polímeros de óxido de etileno, dióxido de silicio, aceite de parafina, D-leucina y otros lubricantes conocidos.

- 25 Los aglutinantes que son útiles en la composición como se describe en todas las realizaciones anteriores incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, goma laca, zein, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, almidón, almidón pregelatinizado, goma, ácidos alginicos y sales de los mismos tales como alginato de sodio, fosfato de calcio dibásico anhidro o hidratado, fosfato de calcio tribásico, resinas sintéticas, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, dextrosa, xilitol y bentonitas.

- 30 Los disgregantes que son útiles en la composición como se describe en todas las realizaciones anteriores incluyen: glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, almidón, almidón pregelatinizado, crospovidona, celulosa microcristalina y mixturas efervescentes y otros excipientes conocidos, por ejemplo, en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" editado por R. C. Rowe, P. J. Shesquey i S. Owen, Pharmaceutical Press, edición VII.

- 35 En una realización de la composición de la invención el polvo a) comprende excipientes seleccionados de una carga y un antiapelmazante.

- 40 En una realización preferida de la composición según la invención el porcentaje de la carga en el polvo a) está en un intervalo de 0 a 97 % en peso y el porcentaje del antiapelmazante está en un intervalo de 0 a 2,5 % en peso, con respecto al peso total del polvo a).

Preferiblemente, el polvo a) contiene de 80 a 97 % en peso de la carga. En particular carga preferida en el polvo a) es almidón pregelatinizado. Preferiblemente, el polvo a) contiene de 0,5 a 2,5 % en peso de un antiapelmazante.

En particular preferiblemente, el antiapelmazante en el polvo a) es estearilfumarato de sodio.

- 45 En una realización de la composición según la invención el granulado b) contiene excipientes seleccionados de una carga, un aglutinante, un disgregante y un antiapelmazante.

En una realización preferida de la composición según la invención el porcentaje de una carga en el granulado b) es de 0 a 70 % en peso, el porcentaje de un aglutinante es de 0 a 30 % en peso, el porcentaje de un disgregante es de 0 a 4,3 % en peso y el porcentaje de un antiapelmazante es de 0 a 1,5 % en peso, con respecto al peso total del granulado b).

- 50 Preferiblemente, el granulado b) contiene de 55 a 70 % en peso de una carga.

Una carga preferida en el granulado b) es celulosa microcristalina.

Preferiblemente, el granulado b) contiene de 20 a 30 % en peso de un aglutinante.

En particular preferiblemente, el aglutinante en el granulado b) es fosfato de calcio dibásico anhidro, hidroxipropilmetilcelulosa o una mezcla de los mismos.

5 Preferiblemente, el granulado b) contiene de 0,8 a 4,3 % en peso de un disgregante.

Es disgregante preferido en particular en el granulado b) el glicolato sódico de almidón.

Preferiblemente, el granulado b) contiene de 0,8 a 1,5 % en peso de un antiapelmazante.

En particular preferiblemente, el antiapelmazante en el granulado b) es estearilfumarato de sodio.

10 El polvo a) no se separa físicamente de los gránulos b) en la composición de la invención. En esta variante, los compuestos activos tales como los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los canales de calcio no se separan físicamente entre sí.

15 Sin embargo, en una realización de la composición según la invención, el granulado b) está recubierto. El objeto del recubrimiento es producir un recubrimiento de un gránulo. El recubrimiento permite la separación física de las sustancias activas entre sí. El principal componente del recubrimiento es un polímero formador de película. Dicho polímero puede incluir, por ejemplo, derivados de celulosa como hipromelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polimetacrilatos y otras sustancias conocidas para los expertos en la materia.

20 Adicionalmente, pueden usarse sustancias que eviten la adherencia de los gránulos, tales como sílice coloidal, talco y otras sustancias conocidas en la técnica. Adicionalmente, pueden usarse otras sustancias conocidas en la técnica para mejorar la calidad del recubrimiento. El porcentaje del recubrimiento respecto al peso del granulado no recubierto se selecciona según principios conocidos en la técnica, por ejemplo, según el libro de texto "Farmacja stosowana" editado por S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, 4ª edición. Preferiblemente, el porcentaje de un recubrimiento es del 4-10 % en peso con respecto al peso del granulado no recubierto.

Preferiblemente, los excipientes usados en todas las realizaciones de la composición de la invención no ejercen un efecto estabilizante sobre las sustancias activas.

25 El pH de la composición farmacéutica estable de la invención que comprende un inhibidor de la ECA en la forma de un polvo, un bloqueador de los canales de calcio en forma granular y carga farmacéuticamente aceptable es de 5,1 a 5,6.

En una realización preferida, el pH del polvo a) que contiene un inhibidor de la ECA está en un intervalo de 4,8 a 5,1.

En ninguna de las realizaciones de la invención se realiza ajuste del pH.

30 También se describe un procedimiento para la preparación de una composición según la invención.

El procedimiento comprende:

- preparación de una mezcla de polvo que contiene un inhibidor de la ECA y excipientes,
- preparación de un granulado que contiene un bloqueador de los canales de calcio y
- mezcla del granulado preparado con el polvo preparado para formar una mezcla uniforme.

35 En una realización, la preparación del granulado que contiene el bloqueador de los canales de calcio comprende tamizar la sustancia activa con excipientes, mezcla, compactación y homogeneización, mientras que la preparación del polvo comprende tamizar el inhibidor de la ECA con excipientes y mezcla.

40 En una realización, el bloqueador de los canales de calcio se tamiza, se mezcla y se compacta con cargas, aglutinantes, disgregantes y antiapelmazantes, mientras que el inhibidor de la ECA se tamiza y se mezcla con cargas y antiapelmazantes.

En otra realización, el bloqueador de los canales de calcio se mezcla y se compacta con celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearilfumarato de sodio y fosfato cálcico dibásico, mientras que el inhibidor de la ECA se tamiza y se mezcla con almidón pregelatinizado y estearilfumarato de sodio.

45 En otra realización, el bloqueador de los canales de calcio se mezcla con celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearilfumarato de sodio y fosfato de calcio dibásico, llenado con una pequeña pieza de metal y después tamizado en tamices para formar gránulos. Sin embargo, esta realización es menos favorable y más laboriosa.

En otra realización, la mezcla de un bloqueador de los canales de calcio y cargas se somete a granulación húmeda,

5 usando una sustancia adecuada para permitir la granulación húmeda, seleccionada de agua, alcohol isopropílico, etanol, acetona, cloruro de metileno y sus mezclas, sustancias hidrófilas con propiedades aglutinantes, tales como disoluciones acuosas o en etanol al 2-20 % de gelatina, disoluciones acuosas de glucosa, sacarosa o sorbitol en diferentes concentraciones, jarabe de maíz, disoluciones de derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxietilcelulosa), disolución de alginato de sodio al 1 %, una disolución de alcohol polivinílico, una disolución de polivinilpirrolidona y otros excipientes conocidos en la técnica usados en el procedimiento de granulación como se describe por ejemplo en el libro de texto "Farmacja stosowana" editado por S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, 4.<sup>a</sup> edición.

10 Las etapas restantes en el procedimiento de preparación de una composición de la invención que contiene granulado formado por granulación húmeda permanecen sin modificar.

El solicitante ha indicado que cuando el polvo a) que contiene un inhibidor de la ECA se somete además a granulación de manera similar como bloqueador de los canales de calcio, por compactación seca o granulación húmeda usando excipientes, la composición final obtenida por mezcla de dos granulados es menos favorable que la mezcla de la invención.

15 El procedimiento de la preparación de la composición de la invención se ilustra en un diagrama de flujo mostrado en la figura 1 y se describe con detalle en los ejemplos.

La composición estable como se describe en todas las realizaciones anteriores que contiene el polvo a) de un inhibidor de la ECA y granulado b) del bloqueador de los canales de calcio puede usarse como:

- un polvo oral o el componente de un polvo oral,
- 20 • una composición para preparar una disolución o suspensión oral o jarabe.

En un aspecto más, la invención también comprende una forma farmacéutica unitaria que contiene una composición como se describe en todas las realizaciones anteriores. En una realización preferida, la forma farmacéutica unitaria que contiene una composición estable que consiste en el polvo a) de un inhibidor de la ECA y el granulado b) del bloqueador de los canales de calcio se selecciona de:

- 25 • bolitas o gránulos,
- comprimidos,
- sobrecitos, including barras
- ampollas,
- cápsulas de gelatina elástica (blanda) o dura,
- 30 • cápsulas de almidón y
- cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa,

en donde las bolitas, los gránulos, los comprimidos y las cápsulas pueden destinarse a liberación inmediata o liberación modificada, por ejemplo, con recubrimiento entérico.

35 En una variante del aspecto anterior la forma farmacéutica unitaria contiene un inhibidor de la ECA en una cantidad de 0,9 a 5,0 % en peso y un bloqueador de los canales de calcio en una cantidad de 2,6 a 7,1 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

40 La preparación de una disolución oral, suspensión oral, jarabe, bolitas, gránulos, comprimidos, sobrecitos, barras, ampollas, cápsulas de gelatina elástica (blanda) o dura, cápsula de almidón y cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa con el uso de la composición según la invención se lleva a cabo usando métodos y medios habituales conocidos en la técnica y descritos, por ejemplo, en el libro de texto "Farmacja stosowana" editado por S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, 4.<sup>a</sup> edición.

45 La composición según la invención o preparada por el procedimiento según la invención es estable durante 3 y 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa. El aumento en impurezas totales de un inhibidor de la ECA y bloqueador de los canales de calcio durante el almacenaje no excede de los límites especificados para las composiciones farmacéuticas.

El esquema de dosificación de la composición según la invención varía dependiendo del sexo, la edad y el peso del paciente, la naturaleza de la enfermedad y opcionalmente otros tratamientos a los que esté sometido el paciente. La dosis de un compuesto de un inhibidor de la ECA puede ser menor que la dosis usada cuando se administra sólo. Una vía de administración adecuada de la composición es en particular la vía oral.

## ES 2 650 468 T3

La invención se describirá en los siguientes ejemplos de composiciones y procedimientos específicos para la preparación de las composiciones y de las formas farmacéuticas:

- 5 En general, la preparación de la composición de la presente invención comprende pesar las sustancias activas y los excipientes en las cantidades mostradas en la tabla 1 y la tabla 2 (para granulación seca) y la tabla 3 (para granulación húmeda) apropiadamente para la dosis deseada, en una proporción apropiada para el tamaño del lote y siguiendo después el esquema de fabricación mostrado en un diagrama de flujo de la figura 1. Además de los ingredientes enumerados en la tabla 1, 2 y 3, puede usarse opcionalmente un recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y sílice coloidal para recubrir los gránulos.

Las abreviaturas usadas a continuación tienen los siguientes significados:

- 10            AML - amlodipino bencenosulfonato  
               RAM - ramipril  
               PER – sal de terc-butilamina de perindopril

Tabla 1. Composición cualitativa y cuantitativa [mg] de amlodipino /ramipril - granulación seca

componente	AML/RAM 5/2,5 mg	AML/RAM 5/5 mg	AML/RAM 5/10 mg	AML/RAM 10/5 mg	AML/RAM 10/10 mg
Componentes del polvo					
ramipril	2,50	5,00	10,00	5,00	10,0
almidón pregelatinizado	66,0	66,00	66,00	66,00	66,0
Estearilfumarato de sodio	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Peso del polvo	70,00	72,50	77,50	72,50	77,50
Componentes del granulado					
amlodipino bencenosulfonato		6,93	6,93	6,93	13,87 13,87
celulosa microcristalina		95,47	95,47	95,47	88,53 88,53
fosfato de calcio dibásico anhidro,		37,00	37,00	37,00	37,00 37,00
Glicolato sódico de almidón		2,00	2,00	2,00	2,00 2,00
estearilfumarato de sodio		1,60	1,60	1,60	1,60 1,60
Peso del granulado		143,00			
<i>Peso total de la mezcla</i>		213,00	215,50	220,50	215,50 220,50

15

## ES 2 650 468 T3

Tabla 2. Composición cualitativa y cuantitativa [mg] de amlodipino /perindopril - granulación seca

Componente	AML/PER 5 mg/4 mg	AML/PER 5 mg/8 mg	AML/PER 10 mg/4 mg	AML/PER 10 mg/8 mg
Componentes del polvo				
Sal de terc-butilamina de perindopril	4,00	8,00	4,00	8,00
almidón pregelatinizado	65,50	65,50	65,50	65,50
estearilfumarato de sodio	1,50	1,50	1,50	1,50
Peso del polvo	71,00	75,00	71,00	75,00
Componentes del granulado				
amlodipino bencenosulfonato		6,93	6,93	13,87
celulosa microcristalina		95,47	95,47	88,53
fosfato de calcio dibásico anhidro		37,00	37,00	37,00
glicolato sódico de almidón		2,00	2,00	2,00
estearilfumarato de sodio		1,60	1,60	1,60
peso del granulado		143,00		
<i>peso total de la mezcla</i>		214,00	218,00	214,00

Tabla 3. Composición cualitativa y cuantitativa [mg] de amlodipino /ramipril - granulación húmeda

Componente	AML/RAM 5/2,5 mg	AML/RAM 5/5 mg	AML/RAM 5/10 mg	AML/RAM 10/5 mg	AML/RAM 10/10 mg
Componentes del polvo					
Ramipril	2,50	5,00	10,00	5,00	10,00
Almidón pregelatinizado	6,80	66,80	66,80	66,80	66,80
Estearilfumarato de sodio	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70
Peso del polvo	70,00	72,50	77,50	72,50	77,50
Componentes del granulado					
Amlodipino bencenosulfonato	6,93	6,93	6,93	13,87	13,87
Celulosa microcristalina	109,47	109,47	109,47	102,53	102,53
Fosfato de calcio dibásico	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00

Componentes del granulado					
anhidro,					
Glicolato sódico de almidón	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Estearilfumarato de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Peso del granulado	162				
<i>Peso total de la mezcla</i>	232,00	234,50	239,50	234,50	239,50

Ejemplo 1

5 Las cantidades del lote (basado en la tabla 1) de amlodipino bencenosulfonato, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, glicolato sódico de almidón y estearilfumarato de sodio se tamizan a través de un tamiz. Después de mezcla, se somete la mezcla resultante a compactación seca. El granulado resultante de amlodipino se evaluó en términos de aspecto, densidad volumétrica y uniformidad de los gránulos (contenido promedio de amlodipino bencenosulfonato de 95 - 105 %; DER ≤ 5 %). Después se añaden los componentes tamizados previamente: ramipril, almidón pregelatinizado y estearilfumarato de sodio como mezcla en polvo al granulado. Se mezcla la mixtura hasta que se obtuvo una mezcla homogénea y estable (el contenido promedio de amlodipino bencenosulfonato del 95 – 105 %; DER ≤ 5 %).

Ejemplo 1A

Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvo una composición estable de amlodipino y perindopril (basado en la tabla 2).

Ejemplo 1B

15 Se prepararon las siguientes composiciones estables análogamente al ejemplo 1 o 1A: amlodipino y ramipril; amlodipino y perindopril, respectivamente, excepto que se recubrieron los gránulos de amlodipino con un recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa y sílice coloidal.

Ejemplo 2

20 Análogamente al Ejemplo 1 se preparó una composición estable de ramipril y amlodipino (basado en la tabla 3) con la diferencia de que se realizó granulación húmeda de amlodipino bencenosulfonato, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro y estearilfumarato de sodio con disolución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa al 10 %.

Ejemplo 2A

Se preparó una composición estable de amlodipino y ramipril análogamente al ejemplo 2, excepto que se recubrieron los gránulos de amlodipino con un recubrimiento que contenía hidroxipropilmetilcelulosa y sílice coloidal.

25 Ejemplo 3. Preparación de sobrecitos que contienen una composición estable de un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio

A) Se rellenaron sobrecitos tipo barra con la composición obtenida según el ejemplo 1 en la forma de la mezcla del granulado de amlodipino y el polvo que contenía ramipril.

B) Se rellenaron sobrecitos tipo barra con la composición obtenida según el ejemplo 2 en la forma de la mezcla del granulado de amlodipino y el polvo que contenía ramipril.

30 Ejemplo 4. Preparación de cápsulas que contienen composición estable de un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio

A) Se rellenaron cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 con la composición obtenida según el ejemplo 1 en la forma de la mezcla del granulado de amlodipino y el polvo que contenía ramipril.

35 B) Se rellenaron cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 con la composición obtenida según el ejemplo 2 en la forma de la mezcla del granulado de amlodipino y el polvo que contenía ramipril.

Ejemplo 5. Preparación de comprimidos que contienen composición estable de un inhibidor de la ECA y un bloqueador de los canales de calcio

La composición obtenida según el ejemplo 1A en la forma de la mezcla del granulado de amlodipino y el polvo que contenía perindopril se comprimió en un comprimido usando una prensa para comprimir comprimidos de alta velocidad Korsch tipo XL 100 para proporcionar comprimidos con los siguientes parámetros:

5

dosis AML\_PER 5 mg/4 mg:

- masa: 214 mg
- diámetro de comprimido: 8 mm
- dureza: 40-60 N
- tiempo de disgregación: por debajo de 5 min

10

dosis AML\_PER 5 mg/8 mg:

- masa: 218 mg
- diámetro del comprimido: 8 mm
- dureza: 35 - 50 N
- tiempo de disgregación: por debajo de 5 min

15

Ejemplo 6

Análogamente a los ejemplos 1-5, se prepararon composiciones estables y formas farmacéuticas unitarias para la combinación de sustancias activas: ramipril y felodipino, felodipino y perindopril, trandolapril y felodipino, felodipino y quinapril, moexipril y felodipino, felodipino y fosinopril, enalapril y felodipino, amlodipino y perindopril, amlodipino y trandolapril, amlodipino y quinapril, amlodipino y moexipril, amlodipino y fosinopril, amlodipino y enalapril, así como cápsulas, sobrecitos y comprimidos que contienen estas composiciones.

20

Ejemplo 7. Estabilidad de las cápsulas según el ejemplo 4A, que contienen una composición según el ejemplo 1

Se determinaron las impurezas de una forma farmacéutica unitaria preparada según el ejemplo 4A en la forma de una cápsula que contenía una composición farmacéutica de ramipril y amlodipino obtenida para dosis de amlodipino y ramipril de 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg y 10 mg/10 mg, respectivamente, usando el método y los límites establecidos en las monografías relevantes de la Farmacopea británica para la impureza D y E de ramipril y se determinaron experimentalmente sobre la base de los ensayos de estabilidad según las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos para los Medicamentos para impureza D de amlodipino.

25

Tabla 4. Impurezas de ramipril y amlodipino

Impureza D de ramipril (ramipril dicetopiperazina)	(2S)-2-[(3S, 5aS, 8aS, 9aS)-3-metil-1,4-dioxo-decahidro-1H-ciclopenta[e]pirrolo[1,2a]pirazin-2-il]-4-fenilbutanoato de etilo
Impureza E de ramipril (ramipril adiócido)	ácido (2S, 3aS, 6aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-carboxi-3-fenilpropil]amino]propanoil]-octahidrociclo-penta[b]pirrol-2-carboxílico
Impureza D de amlodipino	2-[(2-aminoetoxi)-metil]-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridin-3,5-dicarboxilato del éster 3-etílico, 5-metílico

30

La estabilidad de la composición farmacéutica en forma de cápsulas que contienen amlodipino y ramipril en las dosis respectivas de 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg y 10 mg/10 mg preparadas según el ejemplo 4A se determinó evaluando la pureza química usando el método HPLC al comienzo del experimento y después de 3 y 6 meses de almacenaje a 40°C/75 % de humedad relativa.

35

Los resultados se muestran en las siguientes tablas 5, 6 y 7.

Tabla 5 Pureza química de cápsula de 5 mg / 5 mg de amlodipino/ramipril por el método HPLC

Requerimientos (límites de impurezas)	Comienzo	3 meses	6 meses
Impureza D de amlodipino $\leq 0,5$ %	< 0,05 %	0,07 %	0,08 %
Impureza D de ramipril $\leq 5,0$ %	0,16 %	2,5 %	3,9 %
Impureza E de ramipril $\leq 2,0$ %	< 0,05 %	0,17 %	0,20 %
Impureza desconocida máxima $\leq 0,5$ %	< 0,1 %	< 0,1 %	0,14 %
Impurezas totales $\leq 7,0$ %	0,16 %	2,7 %	4,3 %

Tabla 6. Pureza química de cápsula de 5 mg/10 mg de amlodipino/ramipril por el método HPLC

Requerimientos (límites de impurezas)	Comienzo	3 meses	6 meses
Impureza D de amlodipino $\leq 0,5$ %	0,05 %	0,10 %	0,11 %
Impureza D de ramipril $\leq 5,0$ %	0,14 %	1,50 %	2,2 %
Impureza E de ramipril $\leq 2,0$ %	< 0,05 %	0,10 %	0,12 %
Impureza desconocida máxima $\leq 0,5$ %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Impurezas totales $\leq 7,0$ %	0,14 %	1,7 %	2,4 %

Tabla 7. Pureza química de cápsula de 10 mg/10 mg de amlodipino/ramipril por el método HPLC

Requerimientos (límites de impurezas)	Comienzo	3 meses	6 meses
Impureza D de amlodipino $\leq 0,5$ %	0,05 %	0,05 %	0,05 %
Impureza D de ramipril $\leq 5,0$ %	0,15 %	1,30 %	2,3 %
Impureza E de ramipril $\leq 2,0$ %	< 0,05 %	0,05 %	0,12 %
Impureza desconocida máxima $\leq 0,5$ %	< 0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Impurezas totales $\leq 7,0$ %	0,15 %	1,3 %	2,5 %

5 Se observó un aumento de impureza D de ramipril y ligero aumento de impurezas E de ramipril y D de amlodipino. El porcentaje de impurezas detectadas no excedió de los valores indicados en las monografías mencionadas anteriormente para los productos farmacéuticos y las directrices para los fármacos.

Ejemplo 8 Determinación del pH de la composición

10 Se pesó con precisión 1,00 g de las composiciones del ejemplo 1 para matraces de 10 ml, después se añadieron 9,00 g de agua de Milli Q y se taparon los matraces con tapones. Se pesaron dos muestras de cada mezcla. Se disolvió una primera muestra durante 10 minutos en un baño de ultrasonidos y después durante 10 minutos en un agitador mecánico. Después de eso se midió el pH de las muestras. Se mezclaron segundas muestras y se midió el pH. Los resultados de las mediciones del pH de las composiciones del ejemplo 1, que contenían amlodipino y ramipril en dosis: 5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg y mediciones del pH para polvo a) que contenía 2,5 mg, 5 mg y 10 mg de ramipril se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Valores de pH de composiciones del ejemplo 1 y polvos a) que contenían ramipril.

	valor del pH muestra 1	valor del pH muestra 2
Composición de AML-RAM 5 mg /2,5 mg	5,58	5,57
Composición de AML-RAM 5 mg /5 mg	5,52	5,51
Composición de AML-RAM 5 mg /10 mg	5,36	5,40
Composición de AML-RAM 10 mg /5 mg	5,37	5,35
Composición de AML-RAM 10 mg/10 mg	5,17	5,20
Polvo de RAM 2,5 mg	4,99	5,01
Polvo de RAM 5 mg	4,98	4,97
Polvo de RAM 10 mg	4,97	4,95

Ejemplo 9. Análisis de la compatibilidad de las sustancias activas amlodipino bencenosulfonato y perindopril tert-butilamina

- 5 Se realizó un análisis DSC en un sistema abierto a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto usando un sistema Mettler DSC Tolledo 1 Star. La figura 2 muestra los resultados del análisis de compatibilidad de amlodipino bencenosulfonato y perindopril tert-butilamina o una mezcla simple de polvos. La ausencia de un pico derivado de la fusión del amlodipino bencenosulfonato en mezclas binarias de amlodipino bencenosulfonato - perindopril tert-butilamina sugiere la incompatibilidad de estas dos sustancias.
- 10 Los resultados de los experimentos presentados en los ejemplos muestran claramente que la composición y la forma farmacéutica unitaria según la invención que contenían sustancias activas incompatibles susceptibles de degradación, fabricadas en un procedimiento simple y económicamente ventajoso según la invención son estables en condiciones de almacenaje a corto y largo plazo y satisfacen los límites de pureza química establecidos para las preparaciones farmacéuticas.
- La ventaja de la composición inventiva es que no requiere estabilizadores o reguladores del pH.
- 15 Otra ventaja de la invención es que se usan excipientes conocidos usados habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, que se describen en las monografías de las farmacopeas y aseguran así la seguridad del paciente, en la composición. Otra ventaja de la composición de la invención es que no se requiere separación física de los principios activos – al tiempo que se mantiene su estabilidad.
- 20 La ventaja del procedimiento de la preparación de una composición según la invención es el uso de sólo operaciones no laboriosas y simples de mezcla y compactación. Una ventaja adicional de este procedimiento es que se minimiza la tensión mecánica que contribuye a la degradación de los inhibidores de la ECA.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica en la forma de una mezcla que consiste en:
- a) un polvo que contiene un inhibidor de la ECA en el que el inhibidor de la ECA se selecciona de: ramipril, perindopril y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y
  - 5 b) un granulado que contiene un bloqueador de los canales de calcio en donde el bloqueador de los canales de calcio se selecciona de amlodipino y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- en la que el polvo a) y el granulado b) contienen uno o más excipientes y en la que el polvo a) no se separa físicamente del granulado b).
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ECA es sal de terc-butilamina o arginina de perindopril o ramipril en la forma de ácido libre.
3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el porcentaje del inhibidor de la ECA en el polvo a) es de 2,5 a 14 % en peso, con respecto al peso total del polvo a).
- 15 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el bloqueador de los canales de calcio es amlodipino bencenosulfonato.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el porcentaje del bloqueador de los canales de calcio en el granulado b) es de 3,5 a 11 % en peso, con respecto al peso total del granulado b).
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el polvo a) contiene excipientes seleccionados de una carga y un antiapelmazante.
- 20 7. La composición según la reivindicación 6, en la que el polvo a) contiene de 80 a 97 % en peso de la carga, con respecto al peso total del polvo a).
8. La composición según la reivindicación 6, en la que el polvo a) contiene de 0,5 a 2,5 % en peso del antiapelmazante, con respecto al peso total del polvo a).
- 25 9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el granulado b) contiene excipientes seleccionados de una carga, aglutinante, disgregante y antiapelmazante.
10. La composición según la reivindicación 9, en la que el granulado b) contiene de 55 a 70 % en peso de la carga, con respecto al peso total del granulado b).
11. La composición según la reivindicación 9, en la que el granulado b) contiene de 15 a 30 % en peso del aglutinante, con respecto al peso total del granulado b).
- 30 12. La composición según la reivindicación 9, en la que el granulado b) contiene de 0,8 a 4,3 % en peso del disgregante, con respecto al peso total del granulado b).
13. La composición según la reivindicación 9, en la que el granulado b) contiene de 0,8 a 1,5 % en peso del antiapelmazante, con respecto al peso total del granulado b).
- 35 14. Una forma farmacéutica unitaria que comprende una composición como define una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionada de: una cápsula, un sobrecito, una barra, un comprimido y una ampolla.
15. La forma farmacéutica unitaria según la reivindicación 14, que contiene el inhibidor de la ECA en la cantidad de 0,9 a 5,0 % en peso y el bloqueador de los canales de calcio en la cantidad de 2,6 a 7,1 % en peso con respecto al peso total de la composición en la forma farmacéutica unitaria.

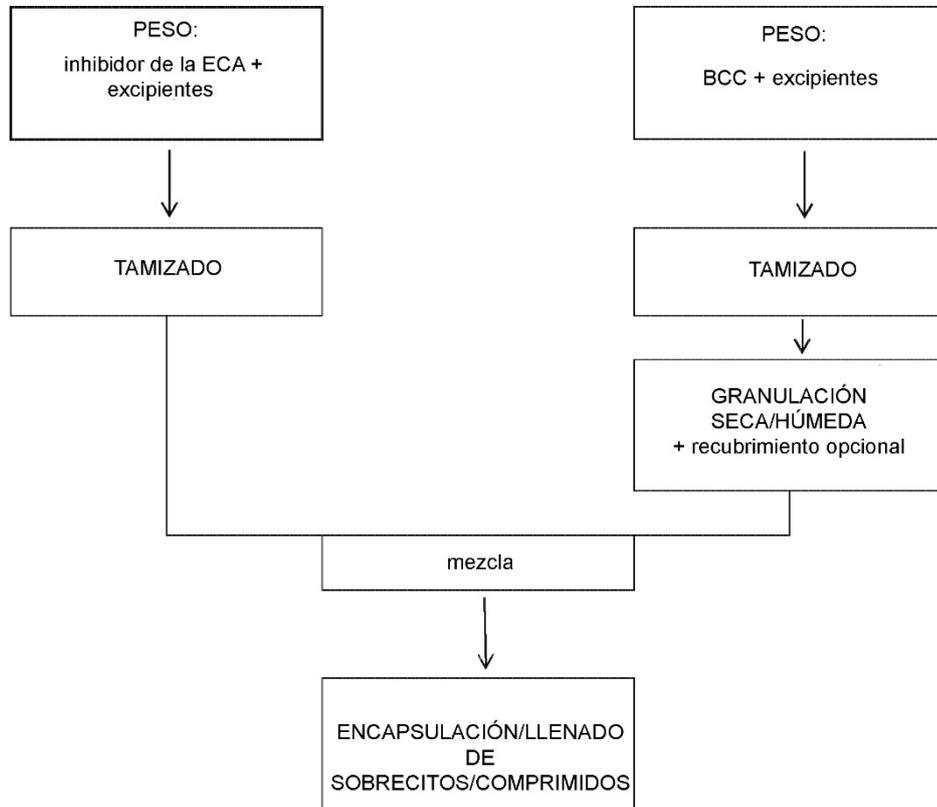


Fig. 1

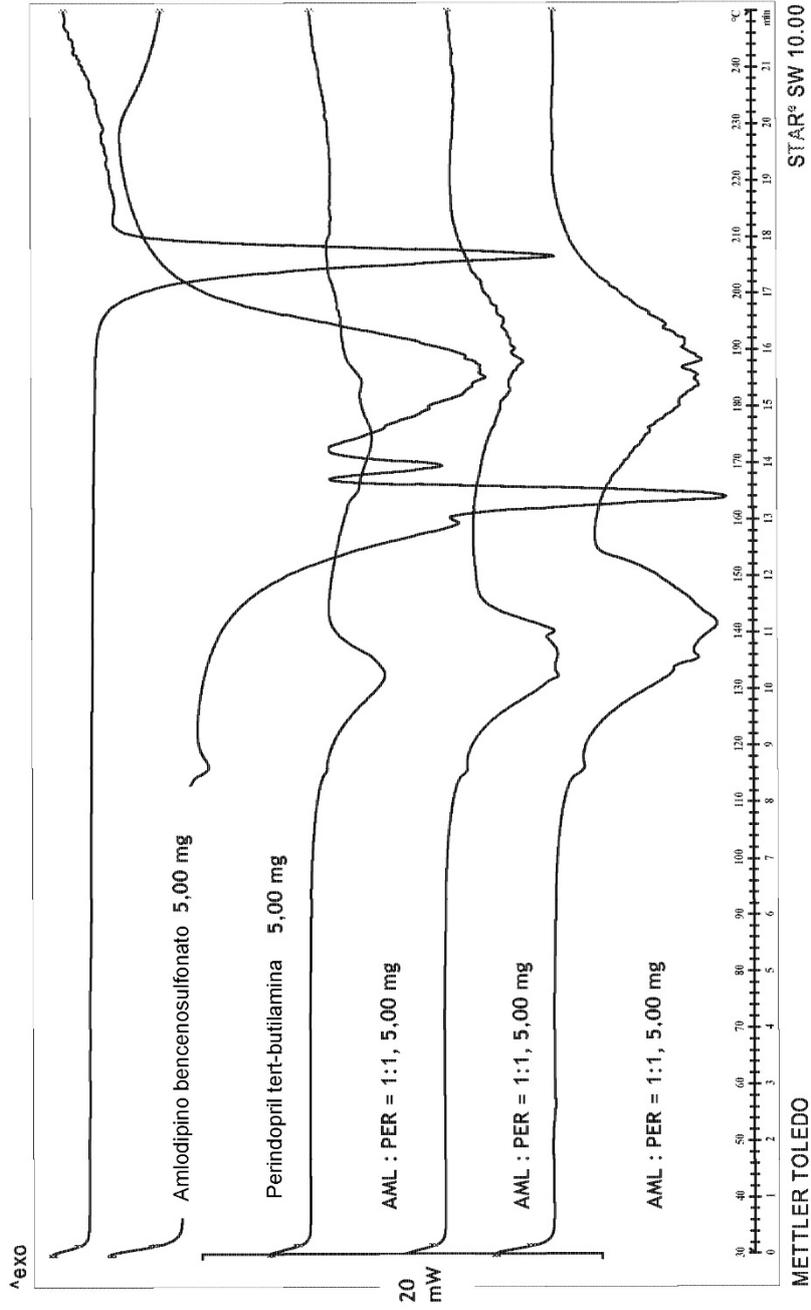


Fig. 2