

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 685**

51 Int. Cl.:

A61K 31/549 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2014 PCT/CZ2014/000113**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15051771**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2014 E 14799323 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3054925**

54 Título: **Una composición farmacéutica estable que contiene amlodipina y valsartán**

30 Prioridad:

08.10.2013 CZ 20130783

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

15.11.2018

73 Titular/es:

**ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**SALANDOVA, JANA;
KRUMBHOLCOVA, LUCIE;
VARILOVA, TEREZA;
PRACNA, MARKETA;
KUKACKOVA, LENKA y
BARTUNEK, ALES**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 689 685 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 estable que contiene amlodipina y valsartán

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable que contiene valsartán y amlodipina, que está en la forma de un comprimido monocapa.

10 **Técnica anterior**

La solicitud de patente W02000/02543A describe una terapia combinada para la hipertensión con el antagonista del receptor AT1 (S)-N-(l-carboxi-2-metilprop-l-il)-N-pentanoil-N-[2'(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]amina (valsartán) o su sal farmacéuticamente aceptable y el bloqueante del canal de calcio 3-etil-5-metil (4RS)-2-[(2-aminoetoxi) metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato (amlodipina) o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una combinación fija que contiene valsartán y amlodipina en una forma farmacéutica se describe en la solicitud de patente W02007/022113A. La invención se refiere a una composición farmacéutica en la forma de un comprimido monocapa en el caso de dosis bajas de valsartán (menor o igual de 160 mg) o un comprimido bicapa en el caso de dosis mayores de valsartán (más de 160 mg). Los comprimidos monocapa se preparan mediante granulación por vía seca (compactación) de una mezcla de amlodipina, valsartán y excipientes farmacéuticamente aceptables, seguido por compresión para formar comprimidos, que pueden estar posiblemente revestidos. Los comprimidos bicapa se preparan por granulación de valsartán, granulación por vía seca o húmeda de amlodipina; los gránulos obtenidos posteriormente se comprimen individualmente para dar un comprimido bicapa, que pueden estar posiblemente revestidos. También se prepararon comprimidos monocapa que contienen 320 mg de valsartán y 5 mg de amlodipina de acuerdo con la invención, pero en este caso, no se demostró bioequivalencia en comparación con los monocomponentes. Basándose en este hallazgo, se desarrollaron comprimidos bicapa para mayores concentraciones de valsartán (valsartán/amlodipina 320/5 mg y 320/10 mg).

La solicitud W02009/084003A describe un comprimido monocapa que contiene una combinación de amlodipina y valsartán, que es bioequivalente cuando se compara con el comprimido bicapa comercialmente disponible (EXFORGE®), pero los comprimidos preparados contienen menos del 35 % en peso de valsartán y, por tanto, los comprimidos que contienen dosis mayores de valsartán son demasiado grandes, lo que es incómodo para el paciente. Los comprimidos monocapa de acuerdo con la invención se preparan mediante granulación por vía seca de ambos principios activos junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y la posterior compresión de los gránulos obtenidos para formar comprimidos monocapa.

Una composición farmacéutica que contiene valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida se describe en la solicitud WO2003/097045A, donde preferentemente, los principios activos individuales están separados entre sí (kit de partes). La solicitud de patente WO2008002905A describe una composición farmacéutica que contiene valsartán, amlodipina e hidroclorotiazida en forma de comprimidos monocapa y bicapa. Los comprimidos monocapa se preparan mediante granulación por vía seca (compactación) de una mezcla de amlodipina, valsartán, hidroclorotiazida y excipientes farmacéuticamente aceptables, los gránulos obtenidos se comprimen para formar comprimidos, que pueden estar posiblemente revestidos. De la solicitud WO2007/022113A se sabe que una granulación por vía seca de los principios activos y los excipientes farmacéuticamente aceptables no permite preparar un comprimido monocapa que contenga dosis más altas de valsartán (más de 160 mg) y amlodipina que sea bioequivalente a los monocomponentes. También se espera un problema similar en el caso de una composición que contiene valsartán, amlodipina y hidroclorotiazida, cuyo diseño no es un objetivo de las solicitudes de patente WO2008002905A.

Se ha descubierto sorprendentemente que un comprimido monocapa que contiene una combinación de amlodipina y valsartán se pueden preparar de forma que sea bioequivalente cuando se compara con los monocomponentes para todas las dosis habitualmente utilizadas (valsartán/amlodipina 160/5 mg, 160/10 mg, 320/5 mg y 320/10 mg), en el que los componentes de mayor concentración tienen un peso menor en comparación con los comprimidos bicapa comercialmente disponible (EXFORGE®), así como con los comprimidos monocapa conocidos en la técnica anterior. Se ha descubierto además que un comprimido monocapa que contiene una combinación de amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida preparado según el método de acuerdo con la invención es también bioequivalente para todas las dosis habitualmente utilizadas.

60 **Divulgación de la invención**

La invención proporciona una composición farmacéutica, que tiene la forma de un comprimido monocapa, que contiene valsartán, amlodipina o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de acuerdo con la invención contiene opcionalmente hidroclorotiazida como principio activo adicional.

5 En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene valsartán, besilato de amlodipina y, opcionalmente, hidroclorotiazida como principios activos. La cantidad de valsartán en un comprimido es de 40 mg a 320 mg, preferentemente 80 mg, 160 mg y 320 mg; la cantidad de amlodipina es de 1,25 mg a 20 mg, preferentemente 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; la cantidad de hidroclorotiazida es de 5 mg a 50 mg, preferentemente 12,5 mg y 25 mg.

10 La cantidad de valsartán en un comprimido monocapa es más de un 35 % en peso, con respecto al peso del comprimido, y está preferentemente en forma micronizada para mejorar su disponibilidad biológica. Para garantizar la compactación del material fino, se ha seleccionado el método de granulación por vía húmeda.

En términos de formulación de amlodipina ha sido necesario tener en cuenta la estabilidad del propio principio activo, por una parte, y el parámetro crítico de la uniformidad de contenido en la forma farmacéutica final, por la otra.

15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, que tiene la forma de un comprimido monocapa, contiene excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en una carga, aglutinante, lubricante, agente humectante, disgregante y agente de deslizamiento.

20 Las cargas adecuadas son celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidrogenofosfato cálcico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina desgasificada, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, lactitol, fructosa, dextranos, sacarosa, carbonato de magnesio, almidón, almidón pregelatinizados.

Los aglutinantes adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizados, poli metacrilatos, gelatina, hipernefoma, povidona y celulosa microcristalina.

25 Los disgregantes adecuados son povidona, macroscópicas sódica, almidón, almidón pregelatinizados, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódico, poliacrilato potasio.

Los agentes humectantes adecuados son laurilsulfato de sodio, polisorbatos.

30 Los agentes de deslizamiento adecuados son talco, almidón, dióxido de silicio coloidal.

Los anti adhesivos (lubricantes) adecuados son estearato de magnesio, ácido esteárico, silicato de magnesio, estearato de calcio, estearilo fumarato sódico, macro goles, aceites vegetales hidrogenados, laurilsulfato sódico.

35 El principio farmacéutico de acuerdo con la invención contiene:

Valsartán	35 - 45 % en peso
Amlodipina	0,5 - 4 % en peso
Carga	32 - 54,5 % en peso
Agente anti adhesivo	0,2 - 2 % en peso
Agente de deslizamiento	0,1 - 1 % en peso
Aglutinante	2 - 6 % en peso
Disgregante	1 - 8 % en peso
Agente humectante	0,2 - 2 % en peso

El comprimido monocapa de acuerdo con la invención va provisto opcionalmente de un revestimiento.

40 Los comprimidos monocapa, en una realización preferida, contienen cargas en el intervalo del 32 al 54,5 % en peso, tales como celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidrogenofosfato cálcico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina desgasificada, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, lactitol, fructosa, dextranos, sacarosa, carbonato de magnesio, almidón, almidón pregelatinizados. Entre el grupo de los anti adhesivos (lubricantes), usados en el intervalo del 0,2 al 2 % en peso, pueden estar estearato de magnesio, ácido esteárico, silicato de magnesio, estearato de calcio, estearilo fumarato sódico, macro goles, aceites vegetales hidrogenados, laurilsulfato sódico. Los agentes de deslizamiento, usados en el intervalo del 0,1 al 1 % en peso, están representados por talco, almidón y dióxido de silicio coloidal. Los aglutinantes, presentes en cantidades del 2 al 6 % en peso, son hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizados, poli metacrilatos, gelatina, hipernefoma, povidona y celulosa microcristalina. Se selecciona un disgregante entre el grupo que contiene povidona, macroscópicas sódica, almidón, almidón pregelatinizados, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódico, poliacrilato potasio, habitualmente utilizada en cantidades del 1 al 8 % en peso.

45

50

La invención se refiere además a un método de producción de un comprimido monocapa que contiene amlodipina y valsartán.

5 Valsartán, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se granula por amasado en un dispositivo de granulación (mezclador de alta cizalla) o mediante aire fluidizado (granulado de lecho fluidizado), usándose agua como agente mojarte. Tras conseguir los gránulos deseados, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1 al 3 % en peso.

10 Besilato de amlodipina, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se granula por vía seca, sin el uso de un agente humectante - es decir, los gránulos se producen mediante formación de briquetas, que se comprimen para formar piezas sólidas que posteriormente se trituran y tamizan hasta conseguir un polvo. Otra opción es el método de compactación, donde una mezcla del principio activo y el excipiente se comprime entre dos rodillos que giran en sentidos opuestos y la mezcla se compacta por presión, y posteriormente se tamiza. En la compactación se usa una fuerza de 3 a 12 kN/cm.

15 El producto de compactación de amlodipina se mezcla con los gránulos de valsartán y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, la mezcla se homogeneiza y la mezcla para formación de comprimidos se comprime para conseguir piezas sólidas -donde los núcleos obtenidos tienen una concentración mínima de 30 N. Una vez que se ha aplicado el revestimiento de compresión a los núcleos, los comprimidos se someten a secado final.

20 La invención se refiere además a un método de producción de un comprimido monocapa que contiene amlodipina, valsartán e hidroclorotiazida.

25 Valsartán, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se granula por amasado en un dispositivo de granulación (mezclador de alta cizalla) o mediante aire fluidizado (granulado de lecho fluidizado), usándose agua como agente humectante. Tras conseguir los gránulos deseados, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1 al 3 %.

30 Besilato de amlodipina, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se granula por vía seca, sin el uso de un agente humectante -es decir, los gránulos se producen mediante formación de briquetas, que se comprimen para formar piezas sólidas que posteriormente se trituran y tamizan hasta conseguir un polvo. Otra opción es el método de compactación, donde una mezcla del principio activo y el excipiente se comprime entre dos rodillos que giran en sentidos opuestos y la mezcla se compacta por presión, y posteriormente se tamiza. En la compactación se usa una fuerza de 3 a 12 kN/cm.

35 El producto de compactación de amlodipina se mezcla con los gránulos de valsartán y la propia hidroclorotiazida, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, la mezcla se homogeneiza, y la mezcla para formación de comprimidos se comprime para obtener piezas sólidas -donde los núcleos obtenidos tienen una concentración mínima de 30 N. Tras la compresión, se aplica el revestimiento de compresión a los núcleos y los comprimidos se someten a secado final.

45 Las ventajas de la formulación de acuerdo con la invención incluyen claramente una estabilidad superior, resultado del uso del método de procesamiento por vía seca del besilato de amlodipina, y valores aceptables de uniformidad de contenido. Todas las formas farmacéuticas se producen con la misma tecnología. La estabilidad conseguida ha confirmado que la tecnología de producción seleccionada garantiza la compatibilidad de ambos principios activos. La forma farmacéutica es estable incluso a pesar de ser un comprimido monocapa donde ambos principios activos están más en contacto. La producción de comprimidos monocapa no requiere el uso de ningún equipo de formación de comprimidos especial; la producción es factible en máquinas convencionales de formación de comprimidos. Además, el tamaño del comprimido es muy ventajoso, especialmente en lo que respecta al cumplimiento terapéutico del paciente. Un comprimido monocapa de acuerdo con la invención que contiene la máxima cantidad utilizada de los principios activos, es decir, 10 mg de amlodipina y 320 mg de valsartán, solo pesa 768 mg, mientras que el peso de la preparación original Exforge® es más de 900 mg.

55 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: Perfiles de disolución de besilato de amlodipina

60 Las figuras muestran los perfiles de disolución de tres prototipos de amlodipina/valsartán 10/160 mg en comparación con la preparación original Norvasc® (otro nombre es Istin®). El prototipo A es más lento en ambos entornos de pH 1,2 y pH 6,8 -besilato de amlodipina se libera más lentamente desde los gránulos. Esto significa que desde el punto de vista de la disolución, los prototipos B y C parecen ser adecuados. Las Figuras 1c y 1d comparan la mayor concentración de amlodipina/valsartán en comparación con la amlodipina Istin® original.

Fig. 2: Perfiles de disolución de valsartán

65 Las figuras muestran la misma tendencia, es decir, el perfil de disolución más lento para el prototipo B de amlodipina/valsartán 10/160. Los perfiles se comparan con el producto original de valsartán - Diovan®. La comparación con la concentración más alta de 10/320 mg se muestra en las Figs. 2c y 2d.

Fig. 3: Perfil de disolución de valsartán después de un ensayo de estabilidad 3 M a pH 6,8

Los tres prototipos desarrollados A, B y C se cargaron durante 3 meses en las condiciones de 40 °C y 75 % de humedad relativa. Los perfiles de disolución se desaceleraron considerablemente para los prototipos A y C. La figura muestra los perfiles del valsartán, que es más importante para la bioequivalencia. El prototipo B mostró la formulación más estable.

Fig. 4: Perfil de disolución de valsartán en la triple combinación de amlodipina/valsartán/HCTZ

La Figura 4 describe los perfiles de disolución de valsartán en la triple combinación con amlodipina e hidroclorotiazida. La liberación muestra la misma tendencia que en el caso de la combinación doble y, por tanto, en el caso de este prototipo, se espera demostrar una bioequivalencia comparable con la preparación original Diovan®.

Ejemplos

Ejemplo 1 - un comprimido monocapa fabricado a partir de un granulado que contiene valsartán (granulación por vía húmeda) y amlodipina en polvo. Los valores se citan en mg.

Tabla 1

Composición de 1 comp.rev.	Prototipo 1
Valsartán	160,0
Besilato de amlodipina	13,9
Celulosa microcristalina desgasificada	67,0
Sorbitol	18,5
Carbonato de calcio + almidón pregelatinizados	18,5
Almidón pregelatinizados	6,0
Povidona	15,0
Estearil fumarato sódico	8,0
Lauril sulfato de sodio	2,0
Crospovidona	26,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0
Capa de recubrimiento (Macrogol, hipernefoma, dióxido de titanio, talco, óxidos de hierro)	10,0
Total	348,9

Valsartán, junto con sorbitol, povidona, celulosa microcristalina desgasificada, povidona, y laurilsulfato de sodio se homogeneizó en un granulado y posteriormente se granuló por amasado con el uso de agua como agente humectante. Tras conseguir los gránulos deseados, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1 al 3 % en peso. Se añadió besilato de amlodipina al granulado junto con los excipientes -la otra parte de la povidona, almidón pregelatinizados, carbonato de calcio con celulosa microcristalina, estearilo fumarato de sodio, y dióxido de silicio coloidal. tamizado a través de un tamiz con un tamaño de malla máx. de 1,0 mm, Después de una homogeneización final, la mezcla para compresión se comprimió para dar piezas sólidas con una concentración de al menos 30 N. Después de la compresión, los núcleos se revistieron con una suspensión de hipernefoma. Cuando el peso de los núcleos hubo aumentado en 10 mg, el revestimiento se completó, y los comprimidos se sometieron a secado final. La temperatura del producto no debería superar los 42 °C.

Los comprimidos producidos de esta forma tuvieron un bajo contenido de amlodipina; experimentos repetidos mostraron los mismos resultados. El premezclado de la amlodipina en la fase extragranular es fundamental; por tanto, se sometieron a ensayo otros métodos de producción, que se describen a continuación.

Ejemplo 2 - un comprimido monocapa fabricado de un granulado que contiene valsartán junto con amlodipina (granulación por vía húmeda). Los valores se citan en mg.

Tabla 2

Composición de 1 comp.rev.	Prototipo A
Valsartán	160,0
Besilato de amlodipina	13,9
Celulosa microcristalina desgasificada	67,0
Sorbitol	18,5
Carbonato de calcio + almidón pregelatinizados	18,5
Almidón pregelatinizados	6,0

Povidona	15,0
Estearil fumarato sódico	8,0
Lauril sulfato de sodio	2,0
Crospovidona	26,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0
Capa de recubrimiento (Macrogol, hipernefoma, dióxido de titanio, talco, óxidos de hierro)	10,0
Total	348,9

5 Valsartán, junto con amlodipina, sorbitol, povidona, celulosa microcristalina desgasificada, povidona y laurilsulfato de sodio, se homogeneizaron en un granulado y posteriormente se granuló por amasado con el uso de agua como agente humectante. Tras conseguir los gránulos deseados, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1 al 3 %. Se añadieron otros excipientes al granulado -la otra parte de la povidona, almidón pregelatinizados, carbonato de calcio con celulosa microcristalina, estearilo fumarato de sodio, y dióxido de silicio coloidal. tamizado a través de un tamiz con un tamaño de malla máx. de 1,0 mm, Después de una homogeneización final, la mezcla p ara compresión se comprimió para dar piezas sólidas con una concentración de al menos 30 N. Después de la compresión, los núcleos se revistieron con una suspensión de hipernefoma. Cuando el peso de los núcleos hubo aumentado en 10 mg, el revestimiento se completó, y los comprimidos se sometieron a secado final. La temperatura del producto no debería superar los 42 °C.

15 **Ejemplo 3** - un comprimido monocapa fabricado a partir de un granulado que contiene valsartán (granulación por vía húmeda) y amlodipina compactada.

Tabla 3

Composición de 1 comp.rev.	Prototipo B (mg)
Valsartán	160,0
Besilato de amlodipina	13,9
Celulosa microcristalina desgasificada	67,0
Sorbitol	18,5
Carbonato de calcio + almidón pregelatinizados	18,5
Almidón pregelatinizados	6,0
Povidona	15,0
Estearil fumarato sódico	9,0
Lauril sulfato de sodio	2,0
Crospovidona	36,0
Dióxido de silicio coloidal	4,8
Celulosa microcristalina	74,3
Capa de recubrimiento (Macrogol, hipernefoma, dióxido de titanio, talco, hierro)	10,0
Total	435,0

20 Valsartán, junto con sorbitol, povidona, celulosa microcristalina desgasificada, povidona, y laurilsulfato de sodio se homogeneizó en un granulado y posteriormente se granuló por amasado con el uso de agua como agente humectante. Tras conseguir los gránulos deseados, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1 al 3 % en peso. Besilato de amlodipina, junto con celulosa microcristalina, povidona, dióxido de silicio coloidal. y estearilo fumarato de sodio se cribaron a través de un tamiz de malla 1,0 mm, y la mezcla se compactó en un compactador. El material compactado se premezcló con el gránulo junto con los restantes excipientes -parte restante de povidona, almidón pregelatinizados, carbonato de calcio con celulosa microcristalina, estearilo fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal. Después de una homogeneización final, la mezcla para compresión se comprimió para dar piezas sólidas con una concentración de al menos 30 N. Después de la compresión, los núcleos se revistieron con una suspensión de hipernefoma. Cuando el peso de los núcleos hubo aumentado en 10 mg, el revestimiento se completó, y los comprimidos se sometieron a secado final. La temperatura del producto no debería superar los 42 °C.

30 **Ejemplo 4** - un comprimido monocapa fabricado a partir de un granulado que contiene valsartán (granulación por vía húmeda) y un granulado que contiene amlodipina (granulación por vía húmeda).

Tabla 4

Composición de 1 comp.rev.	Prototipo C
Valsartán	160,0
Besilato de amlodipina	13,9
Celulosa microcristalina desgasificada	67,0
Sorbitol	18,5
Carbonato de calcio + almidón pregelatinizados	18,5
Almidón pregelatinizados	6,0
Povidona	19,5
Estearil fumarato sódico	8,0
Lauril sulfato de sodio	2,0
Crospovidona	26,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0
Lactosa monohidrato	34,8
Almidón	23,5
Capa de recubrimiento (Macrogol, hipernefoma, dióxido de titanio, talco, hierro)	10,0
Total	411,7

5 Valsartán, junto con sorbitol, povidona, celulosa microcristalina desgasificada, povidona, y laurilsulfato de sodio se homogeneizó en un granulado y posteriormente se granuló por amasado con el uso de agua como agente humectante. Tras conseguir los gránulos deseados, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1 al 3 % en peso. El besilato de amlodipina se granuló junto con lactosa, almidón y povidona por amasado con agua. A continuación, el granulado se secó para conseguir la humedad del 1 al 3 % en peso. Los dos granulados se mezclaron y finalmente se homogeneizaron con los excipientes restantes. La mezcla para compresión se comprimió para dar piezas sólidas con una concentración de al menos 30 N. Después de la compresión, los núcleos se revistieron con una suspensión de hipernefoma. Cuando el peso de los núcleos hubo aumentado en 10 mg, el revestimiento se completó, y los comprimidos se sometieron a secado final. La temperatura del producto no debería superar los 42 °C.

15 Comparación de los prototipos

Los tres prototipos A, B y C se compararon entre sí. Los comprimidos se cargaron en condiciones aceleradas — temperatura de 40 °C y humedad relativa del 75 %. Se controlaron los parámetros críticos, especialmente la pureza, uniformidad de contenido y disolución. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 5.

20

Tabla 5: Evaluación analítica de los prototipos

		Prototipo A	Prototipo B	Prototipo C
Contenido de amlodipina	inicio	9,9 mg	9,9 mg	9,9 mg
	3 M 40° C 75 % HR	9,7 mg	9,8 mg	10,0 mg
	CU	5,4	6,0	9,0
Contenido de valsartán	inicio	157,4 mg	155,6 mg	154,5 mg
	3 M 40 °C 75 % HR	157,7 mg	154,5 mg	155,5 mg
	CU	5,9	3,9	4,8
Pureza	inicio	0,20 % en peso Imp D (A) <0,05 % en peso Imp B (V)	0,25 % en peso Imp D (A) <0,05 % en peso Imp B (V)	0,16 % en peso Imp E (A) <0,05 % en peso Imp B (V)
	3 M 40 °C 75 % HR	0,86 % en peso Imp D (A) <0,05 % en peso Imp B (V)	0,37 % en peso Imp D (A) <0,05 % en peso Imp B (V)	0,53 % en peso Imp F (A) <0,05 % en peso Imp B (V)
Agua	inicio	2,2 % en peso	2,6 % en peso	2,6 % en peso
	3 M 40 °C 75 % HR	5,9 % en peso	6,2 % en peso	6,2 % en peso

HR - humedad relativa
M - mes
CU - uniformidad de contenido
Imp B (V) - impureza B (Valsartán)-(2S)-3-metil-2-[(pentanoil[[[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]amino]butanoato de bencilo
Imp D (A) - impureza D (Amlodipina)-3-etil5-metil2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metilpiridina-3,5-dicarboxilato
Imp E (A) - impureza E (Amlodipina)-(4RS)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo
Imp F (A) - impureza F (Amlodipina)-(4RS)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo

- El contenido y la uniformidad de contenido fueron correctas para los tres prototipos. El cambio de método de preparación para amlodipina en comparación con el mezclado directo (Ejemplo 1) ha proporcionado una solución al problema de la falta de uniformidad del contenido. Sin embargo, existen diferencias perceptibles entre los prototipos en lo que respecta a la pureza. El peor caso es el prototipo A, donde ambos principios activos se granulan juntos en una sola etapa. Después de tres meses en las condiciones aceleradas, el contenido de la impureza D aumentó hasta el valor del 0,86 % en peso. Desde el punto de vista de la pureza, es el prototipo B, donde el besilato de amlodipina se procesa usando un método por vía seca -compactación, el que parece ser el mejor. El prototipo A no es aceptable tampoco desde el punto de vista de la disolución. El perfil de disolución de la amlodipina es notablemente más lento. Además, el perfil de disolución del valsartán es más importante. De nuevo, el prototipo B es el que presenta los mejores resultados. En el caso de la granulación de amlodipina, el método de producción utilizado para los prototipos A y C, el perfil de valsartán quedó notablemente ralentizado durante los ensayos de estabilidad (Figura n.º 3).
- De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 5, el prototipo B es el más estable de todos (Ejemplo 3, en el que el granulado de besilato de amlodipina (preparado mediante granulación por vía seca -compactación) se premezcla con el granulado de valsartán (preparado granulación por vía húmeda) junto con excipientes extragranulares; después de la posterior homogeneización, la mezcla de compresión se comprime para obtener piezas sólidas -los núcleos, a los que se proporciona un revestimiento. De una forma similar, se prepararon comprimidos monocapa que contienen 320 mg de valsartán y 5 mg de amlodipina y 320 mg de valsartán y 10 mg de amlodipina. Los perfiles de disolución mostrados en las Figs. 1 y 2 sugieren que la formulación es similar a los productos monocomponentes -Diovan e Istin, que también se confirmó en un estudio de bioequivalencia *in-vivo*.

Estudios de bioequivalencia

Las combinaciones de amlodipina/valsartán desarrolladas se sometieron a ensayo *in-vivo*, en comparación con los productos monocomponentes - Istin® o Norvasc® para besilato de amlodipina, y Diovan® para valsartán.

Tabla 6: Composición de concentraciones sometidas a ensayos *in-vivo*

Sustancia	concentración 10/160 mg		concentración 10/320 mg		Función
	Cantidad (mg)	Cantidad (% en peso)	Cantidad (mg)	Cantidad (% en peso)	
Principios activos					
Valsartán	160,000	36,782	320,000	41,667	Principio activo
Besilato de amlodipina	13,870	3,189	13,870	1,806	Principio activo
Excipientes del núcleo					
Celulosa microcristalina desgasificada	67,000	15,402	134,000	17,448	Carga
Sorbitol	18,500	4,253	37,000	4,818	Carga
Carbonato de magnesio + almidón pregelatinizados	18,500	4,253	37,000	4,818	Carga
Almidón pregelatinizados	6,000	1,379	12,000	1,563	Carga
Povidona	15,000	3,448	30,000	3,906	Aglutinante
Estearil fumarato sódico	9,000	2,069	17,000	2,214	Lubricante

Lauril sulfato de sodio	2,000	0,460	4,000	0,521	Agente humectante
Crospovidona	36,000	8,276	62,000	8,073	Disgregante
Dióxido de silicio coloidal	4,800	1,103	8,800	1,146	Agente deslizamiento de
Celulosa microcristalina	74,330	17,087	74,330	9,678	Carga
Excipientes del revestimiento					
Hipromelosa	7,752	1,782	12,000	1,563	Agente filmógeno
Macrogol	1,329	0,306	1,940	0,253	Plastificante
Dióxido de titanio	0,775	0,178	1,560	0,203	Colorante
Talco	0,111	0,026	2,300	0,299	Agente deslizamiento de
Óxidos de hierro	0,033	0,008	0,200	0,026	Colorante

Tabla 7: Resultados de los estudios de bioequivalencia

	Amlodipina/valsartán 10/160 mg		Amlodipina/valsartán 10/320 mg	
	Amlodipina	Valsartán	Amlodipina	Valsartán
ABC	100,9 %	103,8 %	98 %	97,2 %
Cmáx	98,6 %	109,0 %	100 %	103,1 %

5 **Ejemplo 5** - un comprimido monocapa fabricado a partir de un gránulo que contiene valsartán (granulación por vía húmeda), amlodipina compactada y HCTZ en polvo

Tabla 8

Composición de 1 comp.rev.	Prototipo B (mg)
Valsartán	320,0
Besilato de amlodipina	13,9
Hidroclorotiazida	25,0
Celulosa microcristalina desgasificada	134,0
Sorbitol	37,0
Carbonato de calcio + almidón pregelatinizados	37,0
Almidón pregelatinizados	12,0
Povidona	305,0
Estearil fumarato sódico	17,0
Lauril sulfato de sodio	4,0
Crospovidona	62,0
Dióxido de silicio coloidal	8,8
Celulosa microcristalina	74,3
Capa de recubrimiento (Macrogol, hipernefoma, dióxido de titanio, talco, hierro)	30,0

ES 2 689 685 T3

Total	435,0
--------------	--------------

Valsartán, junto con sorbitol, povidona, celulosa microcristalina desgasificada, povidona, y laurilsulfato de sodio se homogeneizó en un granulado y posteriormente se granuló por amasado con el uso de agua como agente humectante. Tras conseguir los gránulos necesarios, la mezcla se seca hasta una humedad del granulado resultante del 1-3 al 3 %. Besilato de amlodipina, junto con celulosa microcristalina, povidona, dióxido de silicio coloidal, y estearilo fumarato de sodio se cribaron a través de un tamiz de malla 1,0 mm, y la mezcla se compactó en un compactador. El material compactado se premezcló con el gránulo junto con los restantes excipientes -la parte restante de povidona, almidón pregelatinizados, carbonato de calcio con celulosa microcristalina, estearilo fumarato de sodio y dióxido de silicio coloidal, así como el principio activo hidroclorotiazida. Después de una homogeneización final, la mezcla para compresión se comprimió para dar piezas sólidas con una concentración de al menos 30 N. Después de la compresión, los núcleos se revistieron con una suspensión de hipernefoma. Cuando el peso de los núcleos hubo aumentado en 20 mg, el proceso de revestimiento se completó, y los comprimidos se sometieron a secado final. La temperatura del producto no debería superar los 42 °C.

15

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un comprimido monocapa que contenía amlodipina y valsartán o sus sales farmacéuticamente aceptables, **caracterizado por que**
- 5 a) se granula valsartán o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, con el uso de agua como agente humectante,
 b) se granula por vía seca amlodipina o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,
 10 c) se mezclan los gránulos obtenidos de amlodipina con los gránulos de valsartán y con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se homogeneiza la mezcla y se comprime la mezcla de formación de comprimidos para obtener piezas sólidas -los núcleos - y
 d) se dota opcionalmente a los núcleos obtenidos de un revestimiento.
- 15 2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se humedece con agua la mezcla de valsartán y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el punto a) y la mezcla resultante se procesa para obtener un granulado por amasado o granulación en medio fluidizado.
- 20 3. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** se selecciona al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el punto a) del grupo que comprende una carga, un aglutinante, un agente humectante, un disgregante o cualquier combinación de los mismos.
- 25 4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se granula por vía seca la mezcla seca de amlodipina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el punto b) mediante briqueteado o compactación con el uso de una fuerza de 3 a 12 kN/cm.
- 30 5. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** se selecciona al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el punto a) del grupo que comprende una carga, un disgregante, un agente de deslizamiento, un lubricante o cualquier combinación de los mismos.
- 35 6. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** se mezclan los gránulos de amlodipina con los gránulos de valsartán y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se homogeneiza la mezcla y se comprime la mezcla de formación de comprimidos para obtener piezas sólidas que tienen una concentración mínima de 30 N.
- 40 7. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se selecciona en la porción extragranular al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con el punto c) del grupo que comprende una carga, un disgregante, un agente de deslizamiento, un lubricante o cualquier combinación de los mismos.
- 45 8. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** la carga se selecciona de entre el grupo que comprende celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidrogenofosfato cálcico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina silicificada, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, lactitol, fructosa, dextranos, sacarosa, carbonato de magnesio, almidón y almidón pregelatinizado.
- 50 9. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el aglutinante se selecciona de entre el grupo que comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, poli metacrilatos, gelatina, hipromelosa, povidona y celulosa microcristalina.
- 55 10. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** los agentes humectantes se seleccionan del grupo que comprende polisorbatos y laurilsulfato sódico.
11. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el disgregante se selecciona del grupo que comprende crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, almidón de carboximetilcelulosa sódica y polacrilina de potasio.
- 60 12. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el agente de deslizamiento se selecciona entre el grupo que comprende talco, almidón y dióxido de silicio coloidal.
- 65 13. El método de producción de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el lubricante se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, silicato de magnesio, estearato de calcio, estearilo fumarato sódico, macrogoles, aceites vegetales hidrogenados y laurilsulfato de sodio.
14. El método de producción del comprimido monocapa de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado por que** se añade además hidroclorotiazida a la mezcla de entrada de acuerdo con el punto c) que contiene gránulos de valsartán, gránulos de amlodipina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. El método de producción del comprimido monocapa de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** se añade hidroclorotiazida libremente en forma de polvo.

5 16. Un comprimido monocapa, **caracterizado por que** contiene valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad del 35 al 45 % en peso en la forma de gránulos preparados mediante granulación por vía húmeda, amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad del 0,5 al 4 % en peso en la forma de gránulos preparados mediante granulación por vía seca, una carga en una cantidad del 32 al 54,5 % en peso, un agente anti adhesivo en una cantidad del 0,2 al 2 % en peso, un agente de deslizamiento en una cantidad del 0,1 al 1 % en peso, un aglutinante en una cantidad del 2 al 6 % en peso, un disgregante en una cantidad del 1 al 10 8 % en peso y un agente de humectación en una cantidad del 0,2 al 2 % en peso.

17. El comprimido monocapa de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado por que** comprende además de 5 a 50 mg de hidroclorotiazida.

Perfil de disolución de besilato de amlodipina

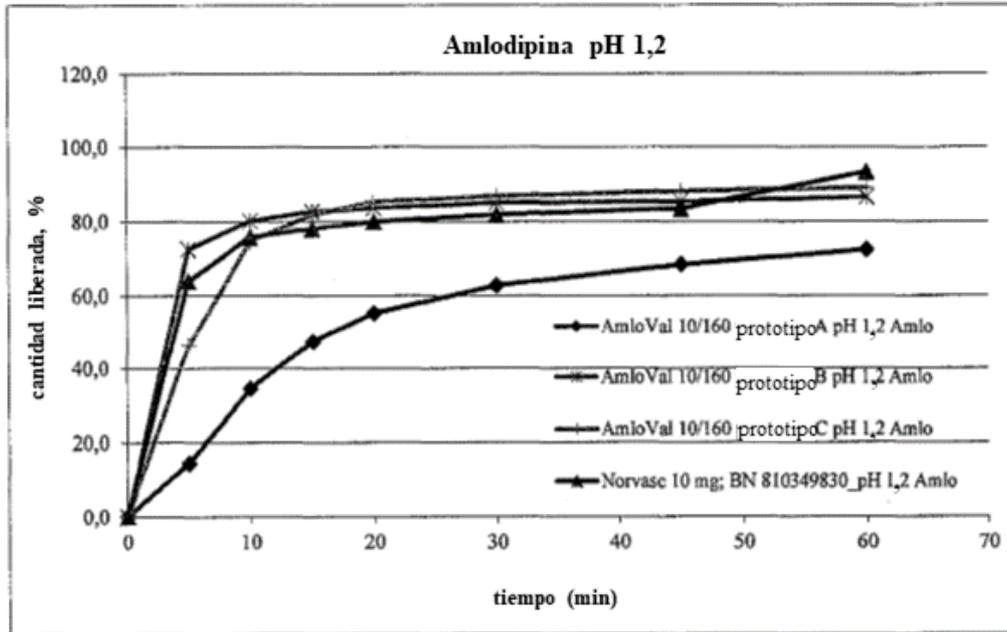


Fig. 1a

Perfil de disolución de besilato de amlodipina

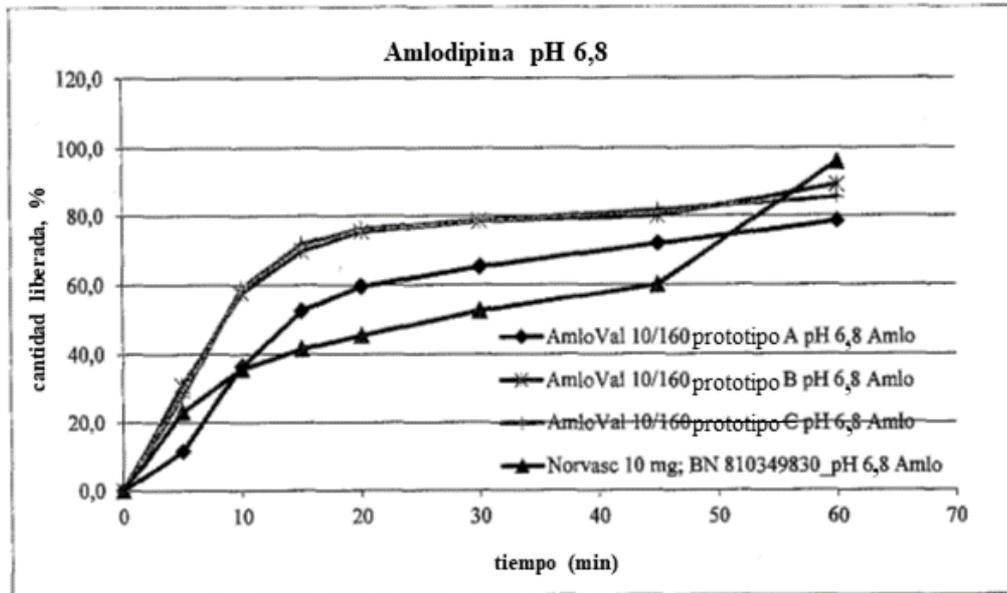


Fig. 1b

Perfil de disolución de besilato de amlodipina

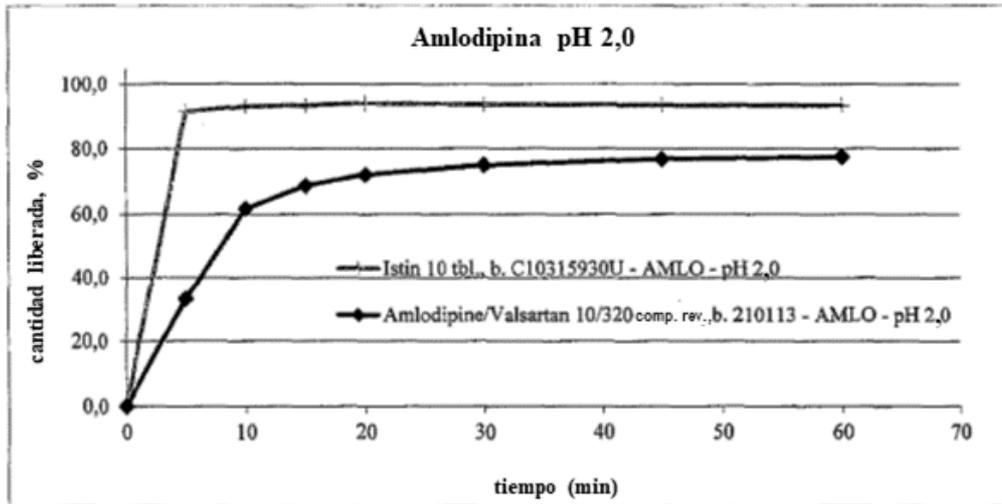


Fig. 1c

Perfil de disolución de besilato de amlodipina

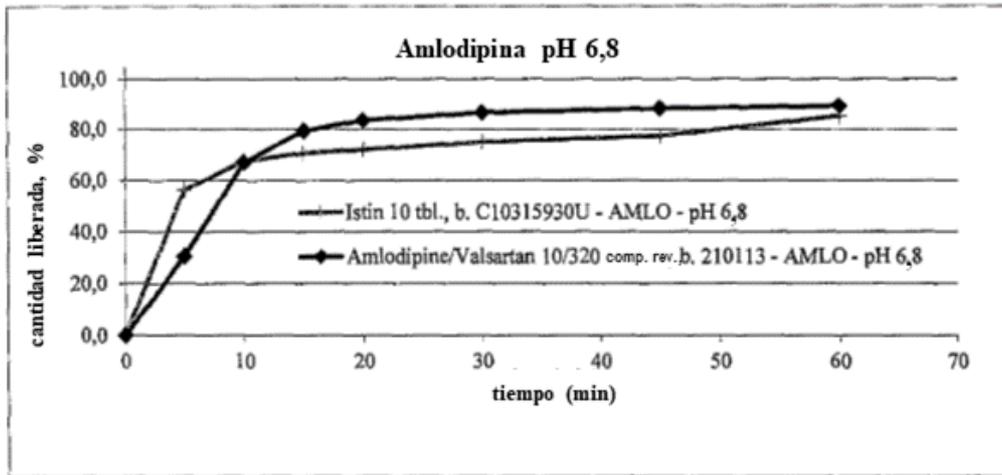


Fig. 1d

Perfil de disolución de valsartán

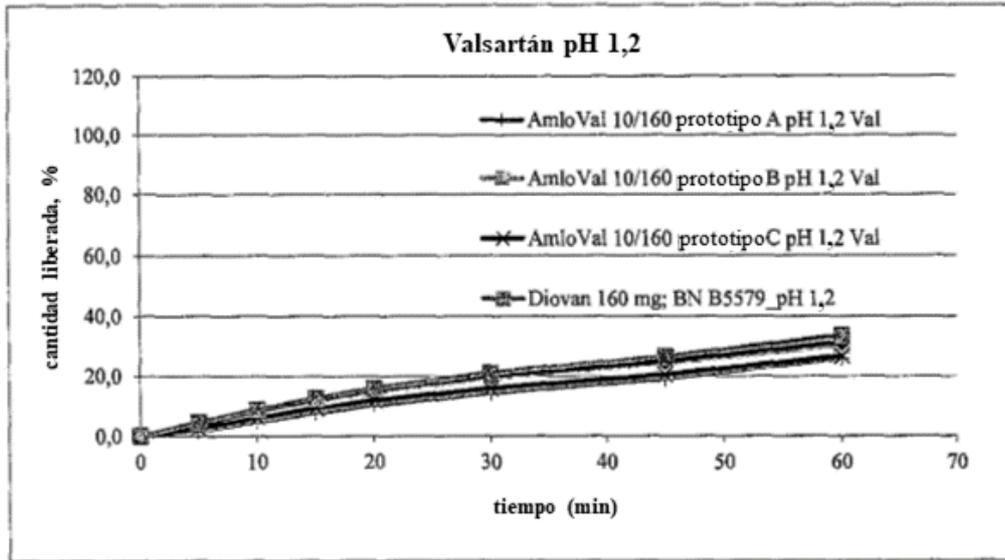


Fig. 2a

Perfil de disolución de valsartán

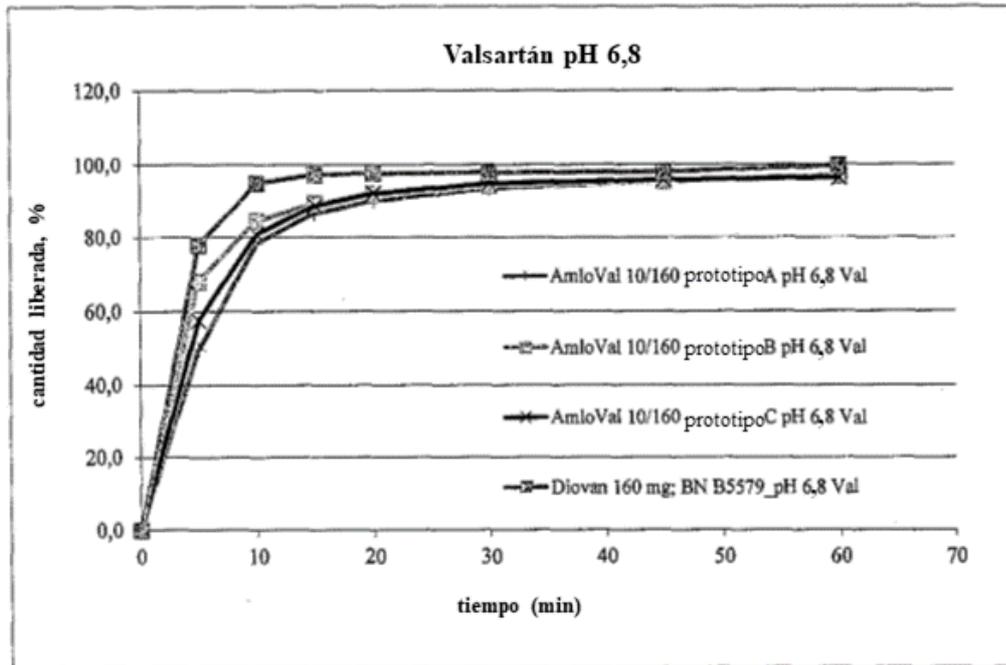


Fig. 2b

Perfil de disolución de valsartán

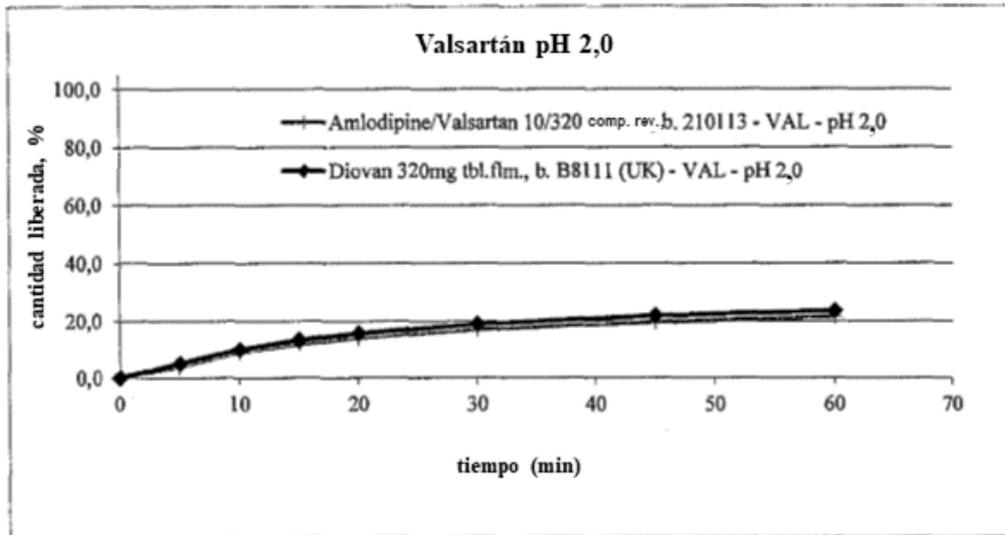


Fig. 2c

Perfil de disolución de valsartán

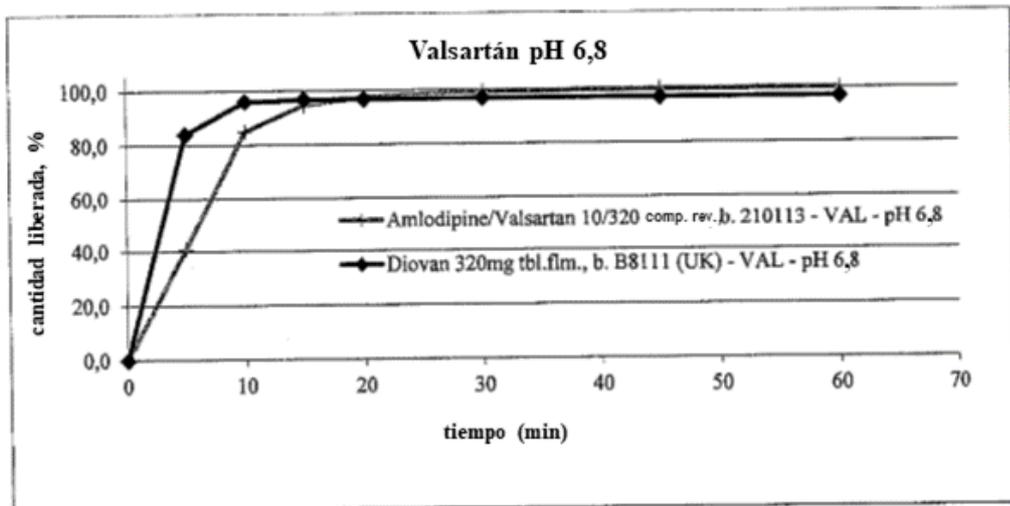


Fig. 2d

Perfil de disolución de valsartán después del ensayo de estabilidad 3M a pH 6,8

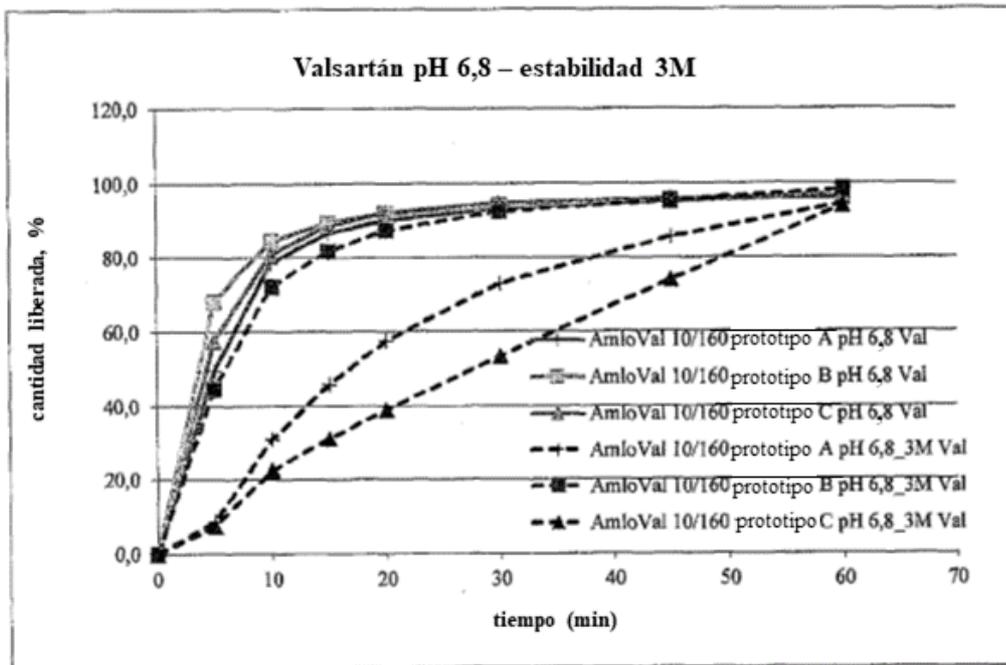


Fig. 3

Perfil de disolución de valsartán en la triple combinación de amlodipina/valsartán/HCTZ

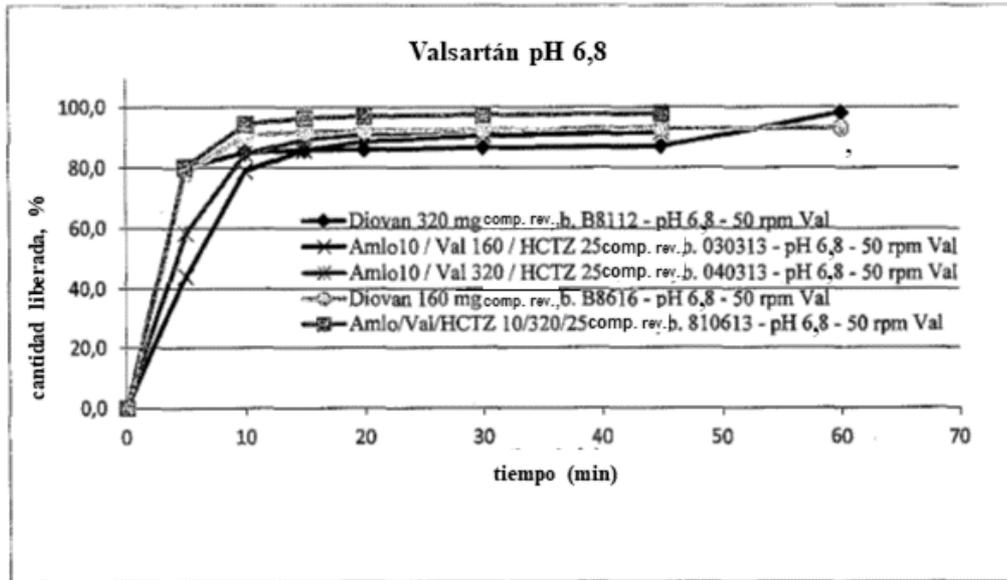


Fig. 4