



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 787**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/442** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **02788262 .0**  
86 Fecha de presentación : **17.12.2002**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1458384**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Comprimidos de amlodipino besilato con estabilidad mejorada.**

30 Prioridad: **17.12.2001 HU 0105345**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2007**

73 Titular/es: **EGIS Gyógyszergyár Nyrt**  
**Keresztúri út 30-38**  
**1106 Budapest, HU**

72 Inventor/es: **Fekete, Pál;**  
**Kiralyne Ignacz, Mária;**  
**Tömpe, Péter;**  
**Gora, Lászlóné;**  
**Szentgroti, Pálné;**  
**Leventiszne Huszar, Magdolna;**  
**Thuroczi, Pálné y**  
**Lonkaine Magyar, Olga**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 269 787 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**

Comprimidos de amlodipino besilato con estabilidad mejorada.

5 Esta invención se refiere a comprimidos de amlodipino besilato con estabilidad mejorada del principio activo y de peso reducido que contienen celulosa microcristalina, un lubricante y un agente disgregante. La invención se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de dichos comprimidos.

10 Se sabe que el amlodipino besilato [besilato de éster 5-metílico del ácido 2-[(2-aminoetoxi)-metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3-etil-3,5-piridindicarboxílico] es uno de los representantes más importantes de los principios farmacéuticos que presentan actividad antagonista del calcio. En la práctica terapéutica, se usan comprimidos que contienen amlodipino besilato en cantidades correspondientes a 2,5 mg, 5 mg y 10 mg de base de amlodipino libre. Las cantidades del amlodipino besilato en los comprimidos son de 3,472 mg, 6,944 mg y 13,888 mg, respectivamente. A pesar del contenido relativamente pequeño de principio activo, los pesos de los comprimidos conocidos son sorprendentemente altos (100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente) es decir la concentración del principio activo en las composiciones conocidas apenas supera el 3%.

20 Según la publicación L'Informatore Farmacéutico, 1994, la composición cuantitativa de los comprimidos conocidos de amlodipino besilato es la siguiente:

Comprimido de Norvasc<sup>®</sup>, 10 mg:

amlodipino besilato	13,889 mg
25 celulosa microcristalina	248,111 mg
hidrofosfato de calcio (anhidro)	126,000 mg
carboximetilalmidón sódico	8,000 mg
estearato de magnesio	4,000 mg
30 peso nominal del comprimido	<u>400,000 mg</u>

35 Para un experto en la materia de la preparación de comprimidos, la composición sugiere de manera inequívoca una técnica de compresión directa, ya que no están presentes en absoluto agentes aglutinantes de granulación en húmedo, solubles en agua ni ningún otro disolvente, y la celulosa microcristalina y el hidrofosfato de calcio anhidro son excipientes aplicados normalmente en técnicas de compresión directa.

40 La concentración inusualmente pequeña del principio activo aplicada en la composición anterior puede haber sido una consecuencia de las malas características de preparación de los comprimidos y la escasa estabilidad del amlodipino besilato. Durante la técnica de compresión directa que debe haberse utilizado para la preparación de los comprimidos conocidos, el principio activo se mezcla con los diferentes excipientes de preparación de comprimidos (cargas, agentes aglutinantes secos, agentes disgregantes, agentes deslizantes) en forma de polvo, y luego se preparan los comprimidos a partir de la mezcla en polvo. Se sabe bien que los excipientes de preparación de comprimidos directa sólo pueden mejorar ligeramente las malas características de preparación de comprimidos del principio activo. Al mismo tiempo, una técnica de granulación en húmedo que puede dar como resultado una mayor mejora en la compresibilidad podría no haberse aplicado debido a la inestabilidad química del principio activo, puesto que el secado tras la granulación en húmedo conduciría a un aumento de la descomposición del principio activo, y la granulación en un disolvente orgánico es muy cara, especialmente cuando se respetan apropiadamente los requisitos de protección medioambiental.

50 Las preparaciones que están en el mercado en la actualidad presentan varios inconvenientes. Debido a la gran cantidad de los excipientes, el tamaño del comprimido es relativamente grande y los comprimidos grandes son difíciles de tragar, especialmente para los pacientes ancianos, que son los implicados en primer lugar en la ingestión de preparación farmacéuticas que contienen amlodipino. Además, debido al alto contenido de excipientes, los costes de los materiales del procedimiento de fabricación son relativamente elevados, y en caso de una línea de producción dada, la producción es bastante baja.

55 Cuando se reproduce el comprimido de amlodipino besilato conocido, se ha encontrado que la estabilidad del mismo en los exámenes de estabilidad en condiciones aceleradas estipulados no cumple con los requisitos. Los exámenes han mostrado concretamente que con el almacenamiento durante un periodo de 3 meses a una temperatura de 40°C con una humedad relativa (HR) del 75%, la cantidad de los productos de descomposición por oxidación en los comprimidos de la composición especificada anteriormente superaba la cantidad del 0,5% permitida por la United States Pharmacopoeia 24 (USP 24) en el párrafo "Amlodipine Tablets".

65

## ES 2 269 787 T3

La composición de los comprimidos probados fue la siguiente:

Componente	2,5 mg	5 mg	10 mg
amlodipino besilato	3,475 mg	6,95 mg	13,90 mg
celulosa microcristalina PH 102	62,025 mg	124,05 mg	248,10 mg
hidrogenofosfato de calcio (anhidro)	31,500 mg	63,00 mg	126,00 mg
carboximetilalmidón sódico	2,000 mg	4,00 mg	8,00 mg
estearato de magnesio	1,000 mg	2,00 mg	4,00 mg
peso promedio	100,00 mg	200,00 mg	400,00 mg

Como técnica, se aplicó la compresión directa, es decir los componentes anteriores se tamizaron, homogeneizaron y se comprimió el homogeneizado para proporcionar comprimidos en una máquina de preparación de comprimidos giratoria de tipo Manesty B3B.

Los exámenes iniciales de los comprimidos dieron resultados adecuados. Durante los exámenes de estabilidad en condiciones aceleradas que duraron 3 meses, según HPLC, la cantidad de productos de descomposición por oxidación superó el valor permitido de 0,5%.

El perfil de contaminación de los comprimidos que contienen 2,5 mg de amlodipino, es decir la concentración de la contaminación que aparece en un tiempo de retención dado determinado mediante HPLC es la siguiente:

t <sub>R</sub> (min)	inicial	3 meses		6 meses	
		40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
0,65'	< 0,1%	0,1%	0,1%	0,8%	0,01%
8,50'	< 0,1%	0,61%	0,37%	0,95%	0,3%
10,70'	< 0,1%	0,1%	0,1%	0,034%	0,08%
< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%	0,1%	0,1%

El perfil de contaminación de los comprimidos que contienen 5 mg de amlodipino, según HPLC es el siguiente

t <sub>R</sub> (min)	inicial	3 meses		6 meses	
		40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
8,2'	0,24%	< 0,1%	< 0,1%	0,2%	< 0,1%
8,5'	< 0,1%	0,56%	0,37%	0,84%	0,53%
< 10,77'	0,1%	0,1%	0,11%	0,14%	0,14%

El perfil de contaminación de los comprimidos que contienen 10 mg de amlodipino, según HPLC es el siguiente

t <sub>R</sub> (min)	inicial	3 meses		6 meses	
		40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
7,9'	0,21%	< 0,1%	< 0,1%	0,2%	< 0,1%
8,55'	< 0,1%	0,46%	0,28%	0,67%	0,41%
< 0,1%	0,11%	0,11%	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
10,77'	< 0,1%	< 0,1%	< 0,11%	0,13%	0,14%

Por tanto, durante los exámenes de estabilidad en condiciones aceleradas, la cantidad del producto de oxidación que aparece a un tiempo de retención de aproximadamente 8,5 min. aumentó significativamente y superó la cantidad máxima tolerable del 0,5%.

Para la producción de comprimidos de amlodipino besilato de una calidad adecuada, había la necesidad, por tanto, de proporcionar una composición que garantice una estabilidad adecuada.

Con el fin de proporcionar una composición que garantice una estabilidad adecuada de los comprimidos que contienen amlodipino besilato como principio activo, se prepararon comprimidos que contenían 10 mg del principio

## ES 2 269 787 T3

activo con la ayuda de diferentes cargas de preparación de comprimidos directa, y se examinaron las características de compatibilidad de dichos comprimidos. Se midió el contenido de contaminación antes y después de someter los comprimidos a una carga térmica de 60°C durante 4 días.

5 Las composiciones de los comprimidos y los resultados de los exámenes se proporcionan en la tabla 1 a continuación.

TABLA I

10 *Resultados experimentales de diferentes mezclas de polvo (composición, compactibilidad, contenido de contaminación)*

Componente	1.	2.	3.	4.	5.
Amlodipino besilato	13,9	13,9	13,9	13,9	13,9
Celulosa microcristalina (Avicel PH 02)	248,1	374,1	248,1	248,1	248,1
Hidrofosfato de sodio (Compritol A), anhidro	126	0	0	0	0
Carboximetilalmidón de Na (Primojel)	8	8	8	8	8
Estearato de magnesio	4	4	4	4	4
Lactosa (DCL 11)	0	0	126	0	0
Manitol (Perlitol 200)	0	0	0	126	0
Almidón de maíz (Starch 1500)	0	0	0	0	126

Fuerza de compresión

Peso del comprimido: 400 mg

Resistencia a la rotura kN	4 kN	31,8	45,7	23,3	25	9,5
	6 kN	50	54	48,8	30,34	8,3
	8 kN	59	descabezado	50,3	42,85	9
Friabilidad %	4 kN	0,24	0,13	0,34	0,28	1,61
	6 kN	0,14	0,09	0,19	0,48	2,29
	8 kN	0,09	descabezado	0,24	0,48	11,35
Disgregación min.	4 kN	4	6	6	5	14
	6 kN	9	7	19	10	12
	8 kN	11	5	32	15	7
Examen de contaminación	Tiempo del pico - Contaminación					
Valores iniciales	min. -%	8,38'	8,05'	8,10'	8,01'	8,42'
		-0,16	-0,12	-0,12	-0,12	-0,12
Valores iniciales del examen de contaminación	Tiempo del pico - Contaminación min. -%			8,67'		
				-0,12		
Examen de contaminación tratado durante 4 días a 60°C	min. -%	8,67'	8,67'	13,1'	8,67'	8,67'
		-0,45	-0,14	-0,25	-0,12	-0,11

## ES 2 269 787 T3

En la composición del comprimido, se sustituyó el fosfato de calcio por cargas específicas adecuadas para la compresión directa. Se aplicaron como celulosa microcristalina Avicel PH 102 de la empresa FMC, como lactosa Lactosa DCL 11 de la empresa DMV, como manitol Perlitol 200 disponible de la empresa Roquett, como almidón de maíz Starch 1500 de la empresa Colorcon.

5 Para la preparación de los comprimidos, se homogeneizaron los componentes en una mezcladora de gravedad y se comprimieron para proporcionar comprimidos en una máquina de preparación de comprimidos de punzón único de tipo Fette E XI con diferentes fuerzas de compresión. Los comprimidos eran de 10 mm de diámetro y 400 mg de peso. Se midieron los parámetros físicos de los comprimidos mediante HPLC basándose en la United States Pharmacopoeia 10 24 (USP 24), párrafo "Amlodipine Tablets". Con el fin de evaluar el efecto de los excipientes sobre la estabilidad química del principio activo, se almacenaron los comprimidos a una temperatura de 60°C durante 4 días y se repitió el análisis químico.

Basándose en los resultados de las pruebas mostrados en la tabla I, en el caso de la composición conocida a partir del estado de la técnica, fueron satisfactorios los parámetros físicos de los comprimidos, sin embargo, la estabilidad 15 química de los mismos es escasa. Con el almacenamiento de los comprimidos durante 4 días a una temperatura de 60°C, la cantidad de los productos de oxidación medida mediante HPLC presenta un pico a aproximadamente 8 minutos y se aproxima al límite superior permitido del 0,5%. En el caso de los otros excipientes de compresión directa evaluados, la cantidad del producto de oxidación no aumentó comparado con el valor inicial, en el caso de 20 la lactosa, sin embargo (experimento 3), apareció una nueva contaminación desconocida en una cantidad del 0,25%, sugiriendo una incompatibilidad entre el principio activo y la lactosa. Cuando se aplica Starch 1500, el almidón de maíz propuesto para la compresión directa, las propiedades mecánicas de los comprimidos fueron débiles, con baja resistencia a la rotura y friabilidad muy alta. Se obtuvieron los comprimidos con las propiedades relativamente más ventajosas cuando se usó celulosa microcristalina (experimento 2). En este último caso, concretamente, se obtuvieron 25 los comprimidos que muestran la resistencia a la rotura mayor y el tiempo de disgregación menor usando una baja fuerza de compresión de 4 a 6 kN. El problema es que en el caso de aplicación de fuerzas de compresión superiores, se produjo una separación laminar de los comprimidos, de manera que resultó necesaria una modificación adicional de la composición.

30 Durante el examen dirigido a ajustar una composición apropiada de los comprimidos de amlodipino besilato, se ha descubierto sorprendentemente que la laminación puede eliminarse reduciendo la cantidad de la celulosa microcristalina que presenta una muy buena compresibilidad *per se*, o aplicando una cantidad de aproximadamente el 0,5% en peso de dióxido de silicio coloidal en la composición. La reducción de la cantidad de celulosa microcristalina da como resultado una reducción considerable en los pesos de los comprimidos, asimismo, que implica ventajas adicionales. 35 En primer lugar, puede lograrse un ahorro en los costes de fabricación. Además, como consecuencia de los menores tamaños de los comprimidos, se facilita el tragado de los comprimidos, especialmente en el caso de comprimidos que contienen amlodipino besilato correspondiente a 10 mg de la base de amlodipino. Sin embargo, la reducción en la cantidad de celulosa microcristalina está limitada por el hecho de que el peso de los comprimidos que contienen la menor cantidad de amlodipino besilato correspondiente a 2,5 mg de la base de amlodipino puede no ser inferior 40 a aproximadamente 60 a 70 mg, preferentemente de aproximadamente 70 mg. Concretamente, el límite inferior del peso del comprimido está determinado por el tamaño del comprimido, físicamente manejable por parte de los pacientes. Esto significa normalmente un comprimido redondo de 6 a 7 mm de diámetro, y se garantiza de manera óptima la altura apropiada de aproximadamente 2,5 mm perteneciente a este diámetro mediante un peso de comprimido de aproximadamente 60 a 70 mg.

45 Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan comprimidos de amlodipino besilato con estabilidad mejorada del principio activo y de peso reducido que contienen celulosa microcristalina, un lubricante y un agente disgregante, que comprende un 4 a 6% en peso de amlodipino besilato como principio activo junto con de un 87 a un 94% en peso de celulosa microcristalina, un 1 a 5% en peso de un agente disgregante, de un 0,5 a un 1,5% en peso de un lubricante y de un 0,2 a un 1,0% en peso de dióxido de silicio coloidal.

El peso de los comprimidos más grandes que contienen amlodipino besilato en una cantidad correspondiente a 10 mg de base de amlodipino libre es de 240 a 280 mg, preferentemente a aproximadamente 280 mg.

55 Según los exámenes, se ha descubierto que los comprimidos de amlodipino besilato más ventajosos con respecto tanto a la fabricación de comprimidos como a los parámetros físicos del comprimido y la estabilidad química del principio activo son los que contienen aproximadamente 5% en peso de amlodipino besilato, aproximadamente 90% en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente 3% de un agente disgregante (preferentemente, carboximetilalmidón sódico), aproximadamente 1% en peso de un lubricante (preferentemente, estearato de magnesio) y aproximadamente 60 0,5% en peso de un agente deslizante, preferentemente dióxido de silicio coloidal. En lugar de carboximetilalmidón sódico, puede usarse asimismo carboximetilcelulosa sódica o cálcica, crospovidona o hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) como agente disgregante para los comprimidos según la invención. También puede aplicarse como lubricante estearato de calcio en lugar de estearato de magnesio.

65 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona la preparación de comprimidos de amlodipino besilato con estabilidad mejorada del principio activo y de peso reducido, que comprende homogeneizar 4 a 6% en peso de amlodipino besilato, de 87 a 94% en peso de celulosa microcristalina, de 1 a 5% en peso de un agente disgregante, de 0,5 a 1,5% en peso de un lubricante y de 0,2 a 1,0% en peso de dióxido de silicio coloidal con respecto al peso total

## ES 2 269 787 T3

de los comprimidos mediante una técnica de mezclado en polvo y la compresión de comprimidos a partir de la mezcla de polvo así obtenida.

Puede observarse que la preparación de los comprimidos de amlodipino besilato según la invención es muy simple. Los ingredientes se reducen a polvo y se homogeneizan en la razón apropiada y a partir del homogeneizado así obtenido pueden comprimirse los comprimidos que contienen la cantidad deseada del principio activo en una máquina de preparación de comprimidos de cualquier tipo. Según las investigaciones, las composiciones siguientes han demostrado ser muy ventajosas:

Dosis	2,5 mg	5 mg	10 mg
Amlodipino besilato	3,475 m	6,95 mg	13,90 mg
Celulosa microcristalina PH 102	63,400 m	126,80 mg	253,60 mg
Carboximetilalmidón sódico	2,000 m	4,00 mg	8,00 mg
Estearato de magnesio	0,750 m	1,50 mg	3,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,375 m	0,75 mg	1,50 mg
Peso promedio	70,000 m	140,00 mg	280,00 mg

Las composiciones especificadas anteriormente son sólo a título de ejemplo en naturaleza, una alteración de las cantidades de los componentes individuales de aproximadamente +/- 20% no conduce a una disminución de la calidad de los comprimidos.

En el caso de contenidos idénticos de principio activo, los comprimidos de amlodipino besilato según la invención son de un peso considerablemente menor que los comprimidos conocidos. Por tanto, se ha conseguido una aplicabilidad terapéutica mejorada, especialmente cuando se preparan comprimidos que contienen cantidades superiores del principio activo y son de mayor tamaño. Además, la producción de tales comprimidos es más económica. La estabilidad del principio activo en los comprimidos según la invención cumple incluso con los requisitos más estrictos de las farmacopeas.

En los siguientes ejemplos, se apreciarán detalles adicionales de la presente invención sin limitar el alcance de protección de los ejemplos.

### Ejemplo 1

#### *Preparación de comprimidos que contienen 10 mg de amlodipino*

Tamaño de lote: 100.000 comprimidos (140 kg)

Técnica: compresión directa a partir de un homogeneizado

Composición de un lote:

#### A./Premezcla:

Amlodipino besilato	1,39 kg
Celulosa microcristalina PH 102 FMC	8,36 kg
Aerosil 200	0,15 kg

#### B./Homogeneizado

Celulosa microcristalina PH 102 FMC	17,00 kg
Primojel (carboximetilalmidón sódico)	0,80 kg
Estearato de magnesio	0,30 kg

Durante el procedimiento de fabricación, los componentes medidos para la premezcla se homogeneizan manualmente en un recipiente de acero inoxidable. A continuación, se vierte la mitad de la cantidad de la celulosa microcristalina en un cilindro de 100 litros y se añaden al mismo la premezcla, el Primojel, el estearato de magnesio y finalmente la cantidad residual de la celulosa microcristalina, y se homogeneizan los componentes girando el cilindro con la ayuda de un aparato apropiado. El homogeneizado se comprime para proporcionar comprimidos de 280 mg en una máquina de preparación de comprimidos de tipo Manesty Betapress usando punzones de preparación de comprimidos de rebordes planos de 10 mm de diámetro. Cada comprimido contenía 13,9 mg de amlodipino besilato correspondiente a 10 mg de base de amlodipino.

## ES 2 269 787 T3

Los parámetros más importantes de los comprimidos son los siguientes:

Parámetro	Resultados	Requisitos	
<i>aspecto externo</i>	redondos, con rebordes	redondos, con rebordes	
<i>color</i>	casi blanco	blanco o casi blanco	
<i>olor</i>	inodoro	inodoro	
<i>tamaño</i>	peso diámetro	3,61- 3,71 mm 10,05-10,08 mm	3,5 mm ± 6% (3,29-3,71 mm) ~ 10 mm
<i>superficie de corte</i>		casi blanca	blanca o casi blanca
<i>resistencia a la rotura</i>		57 N	mín. 50 N
<i>friabilidad</i>		0%	máx. 1%
<i>peso promedio</i>		0,2769 g	280,0 mg ± 5% 266,0-294,0 mg)
<i>uniformidad de peso</i>	mín-máx	+2,71%-2,4%	mín. 18/20 peso promedio ± 5% máx. 2/20 peso promedio + 10%
	RSD	1,27%	máx. 6%
<i>identidad</i>	HPLC	idéntico	idéntico
<i>pureza (HPLC)</i>	contaminación total	0,09%	máx. 1%
<i>derivado oxidado</i>		8,8'-0,07%	máx. 0,5%
<i>desconocidos uno por uno</i>		13,9'-0,02%	máx. 0,1%
<i>contenido de humedad</i>	KF	3,59%	máx. 6%
<i>tiempo de disgregación</i>		1'	máx. 15'
<i>disolución del principio activo</i>		en 30' 97,7%	en 30' mín. 80% (Q)
<i>contenido de principio activo</i>		96,5%	13,90 mg ± 5% (13,205-14,595 mg) 10,00 mg ± 5% (9,5-10,5 mg)
<i>uniformidad de contenido</i>	mín-máx RSD	96,8-100,7% 1,33%	85-115% (con respecto al promedio de 10 comprimidos )
<i>pureza microbiológica</i>			
Recuento de microorg. aerobios totales (UFC/g)		adecuado	máx. 10 <sup>3</sup> /g
mohos + hongos (UFC/g)		adecuado	máx. 10 <sup>2</sup> /g
<i>Escherichia coli</i> (1 g)		adecuado	excluido

Se almacenaron los comprimidos en una botella marrón cerrada con un tapón de polietileno durante 3 y 6 meses a una temperatura de 30°C con una humedad relativa del 60%, y a una temperatura de 40°C con una humedad relativa del 75%, respectivamente.

Tras el almacenamiento, los parámetros más importantes fueron los siguientes:

	3 meses		6 meses	
	40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
<i>color</i>	casi blanco	casi blanco	casi blanco	casi blanco
<i>olor</i>	inodoro	inodoro	inodoro	inodoro
<i>principio activo sin descomponer</i>	97,4%	98,7%	97,9%	99,7%
<i>disgregación</i>	1'	1'	1'	1'
<i>resistencia</i>	54 N	57 N	52 N	55 N
<i>contenido de humedad</i>	4,2%	3,96%	5,15%	4,77%
<i>friabilidad</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

## ES 2 269 787 T3

Contaminación (HPLC):

t <sub>R</sub> (min)	inicial	3 meses		6 meses	
		40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
3,6'	< 0,01%	0,07%	0,08%	0,03%	0,03%
6,3'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,09%	0,06%
8,8'	0,07%	0,13%	0,13%	0,14%	0,14%
9,7'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,12%	0,12%
11,2'	< 0,01%	0,03%	0,04%	< 0,01%	< 0,01%
12,5'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	0,02%
13,9'	0,02%	0,03%	0,04%	< 0,01%	< 0,01%
15,5'	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	0,03%	0,03%
total	0,09%	0,26%	0,29%	0,42%	0,40%

Disolución del principio activo (%):

Aparato de disolución: paleta de la Ph. Eur., 50 rpm

Medio de disolución: 900 ml, cloruro de hidrógeno 0,1 N

tiempo (min)	inicial			40°C/75 % HR 3 meses			40°C/75 % HR 6 meses		
	5	15	30	5	15	30	5	15	30
promedio %	94,8	97,5	97,7	98,8	98,5	98,7	97,2	99,5	99,4
RSD %	1,91	0,98	1,13	1,75	1,29	1,46	1,82	1,57	1,49

Basándose en los experimentos anteriores, puede establecerse que tanto la calidad como la estabilidad de los comprimidos que contienen 10 mg de principio activo preparados según la invención son completamente satisfactorias.

### Ejemplo 2

#### *Preparación de comprimidos que contienen 5 mg de amlodipino*

Para la preparación de comprimidos que contienen 5 mg de amlodipino, se preparó el homogeneizado tal como se describe en el ejemplo 1. Luego, se midieron 14,0 kg del homogeneizado y se comprimieron para proporcionar comprimidos que pesaban 140 mg en una máquina de preparación de comprimidos de tipo Manesty Betapress usando punzones de preparación de comprimidos de rebordes planos de 8 mm de diámetro. Cada comprimido contenía 6,95 mg de amlodipino besilato correspondiente a 5,0 mg de base de amlodipino.

ES 2 269 787 T3

Parámetro		Resultados	Requisitos
5	aspecto externo	redondos, con rebordes	redondos, con rebordes
	color	casi blanco	blanco o casi blanco
	olor	inodoro	inodoro
10	tamaño	peso diámetro	2,45 mm ± 6% (2,3-3,6 mm) ~ 8 mm
	superficie de corte	casi blanca	blanca o casi blanca
	resistencia a la rotura	84 N (78-92)	mín. 40 N
15	peso promedio	140,1 mg	140,0 mg ± 7,5% (129,5-150,5 mg)
20	uniformidad de peso	mín-máx mín.: -1,78%, 137,6 mg máx: +3.07%, 144,4 mg	mín. 18/20 peso promedio + 2/20 peso promedio + 15%
	identidad	HPLC	idéntico
	pureza (HPLC)	contaminación total	0,08% máx. 1%
25	derivado oxidado	8,7'-0,08%	máx. 0,5%
	desconocidos uno por uno	0	máx. 0,1%
	contenido de humedad	KF	3,97% máx. 6%
	tiempo de disgregación	1 min.	máx. 15 min.
30	friabilidad	0,09%	máx. 1%
	liberación del principio activo	en 30' 99,0%	en 30' mín. 80% (Q)
	liberación del principio activo	6,89 mg, 99,2%	6,95 mg ± 5% (6,602-7,2975)
35	uniformidad de contenido	mín-máx RSD	97,4-101,1% 1,19 85-115% (con respecto al promedio de 10 comprimidos) RSD: máx. 6%
40	Pureza microbiológica		
	Recuento de microorg. aerobios totales (UFC/g)	adecuado	máx. 10 <sup>3</sup> /g
	mohos + hongos (UFC/g)	adecuado	máx. 10 <sup>2</sup> /g
45	<i>Escherichia coli</i> (1 g)	adecuado	excluido

Los comprimidos se almacenaron en una botella marrón cerrada con un tapón de polietileno durante 3 y 6 meses a una temperatura de 30°C con una humedad relativa del 60%, y a una temperatura de 40°C con una humedad relativa del 75%, respectivamente.

Tras el almacenamiento, los parámetros más importantes fueron los siguientes:

	3 meses		6 meses	
	40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
55	color	casi blanco	casi blanco	casi blanco
	olor	inodoro	inodoro	inodoro
60	principio activo sin descomponer	101,1% 7,02 mg	99,5% 6,91 mg	98,2% 6,825 mg
	disgregación	1'	1'	1'
	resistencia	77 N (74-83)	81 N (75-88)	73 N (72-77 N)
65	contenido de humedad	4,85%	4,73%	5,28%
	friabilidad	0,00%	0,00%	0,03%
				0,06%

## ES 2 269 787 T3

Contaminación (HPLC):

t <sub>R</sub> (min)	inicial	3 meses		6 meses	
		40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
2,4'	< 0,02%	0,08%	0,04%	< 0,02%	< 0,02%
3,6'	< 0,02%	0,02%	0,09%	0,03%	0,03%
6,3'	< 0,02%	< 0,02%	< 0,09%	0,03%	< 0,02%
11,3'	< 0,02%	< 0,02%	0,03%	< 0,02%	< 0,02%
13,9'	< 0,02%	< 0,02%	0,04%	< 0,02%	< 0,02%
<b>total</b>		<b>0,15%</b>	<b>0,14%</b>		

Disolución del principio activo (%):

Aparato de disolución: Paleta de la Ph. Eur., 50 rpm

Medio de disolución: 900 ml, cloruro de hidrógeno 0,1 N

tiempo (min)	inicial			40°C/75 % HR 3 meses			40°C/75 % HR 6 meses		
	5	15	30	5	15	30	5	15	30
promedio %	77,2	98,9	99,0	92,9	99,5	99,7	95,5	99,2	98,1
RSD %	14,36	2,14	1,33	1,66	2,27	2,59	1,69	2,03	1,39

Basándose en los experimentos anteriores, puede establecerse que tanto la calidad como la estabilidad de los comprimidos que contienen 5 mg de principio activo preparados según la invención son completamente satisfactorias.

### Ejemplo 3

#### *Preparación de comprimidos que contienen 2,5 mg de amlodipino*

Para la preparación de comprimidos que contienen 2,5 mg de amlodipino, se utilizó la mitad de la cantidad del homogeneizado preparado para la producción de los comprimidos que contienen 5 mg de amlodipino según el ejemplo 2. A partir del homogeneizado que pesaba 14,0 kg, se prensaron comprimidos que pesaban 70 mg en una máquina de preparación de comprimidos de tipo Manesty Betapress usando punzones de preparación de comprimidos de rebordes planos de 6 mm de diámetro. Cada comprimido contenía 3,475 mg de amlodipino besilato correspondiente a 2,5 mg de base de amlodipino.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 269 787 T3

Parámetro		Resultados	Requisitos
5	aspecto externo	redondos, con rebordes	redondos, con rebordes
	color	casi blanco	blanco o casi blanco
	olor	inodoro	inodoro
10	tamaño	peso	2,17- 2,22 mm
		diámetro	6,00-6,01 mm
	superficie de corte	casi blanca	blanca o casi blanca
	resistencia a la rotura	60 N (54-63)	mín. 20 N
15	peso promedio	69,8 g	70,0 mg ± 10% (63,0-77,0 mg)
	uniformidad de peso	mín-máx	mín.: -0,86%, 69,2 mg máx: +1,00%, 70,5 mg
20	identidad	HPLC	idéntico
	pureza (HPLC)	contaminación total	0,11%
	derivado oxidado		8,7'-0,11
25	desconocidos	uno por uno	0
	contenido de humedad	KF	3,72%
	tiempo de disgregación		1 min.
30	friabilidad		0,0%
	liberación del principio activo		98,8% en 30'
35	contenido del principio activo		3,435 mg, 98,86%
	uniformidad de contenido	mín-máx RSD	99,0-102,2% 0,95
40	Pureza microbiológica Recuento de microorg. aerobios totales (UFC/g)	adecuado	máx. 10 <sup>3</sup> /g
	mohos + hongos (UFC/g)	adecuado	máx. 10 <sup>2</sup> /g
45	<i>Escherichia coli</i> (1 g)	adecuado	excluido

Los comprimidos se almacenaron en una botella marrón cerrada con un tapón de polietileno durante 3 y 6 meses a una temperatura de 30°C con una humedad relativa del 60%, y a una temperatura de 40°C con una humedad relativa del 75%, respectivamente.

Tras el almacenamiento, los parámetros más importantes fueron los siguientes:

	3 meses		6 meses	
	40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
55	color	casi blanco	casi blanco	casi blanco
	olor	inodoro	inodoro	inodoro
60	principio activo sin descomponer	99,9% 3,472 mg	100,2% 3,482 mg	97,8% 3,398 mg
	disgregación	1'	1'	1'
	resistencia	55 N (51-60)	57 N (54-61)	53 N (51-56 N)
65	contenido de humedad	4,42%	4,49%	5,13%
	friabilidad	0,00%	0,00%	0,08%

## ES 2 269 787 T3

Contaminación (HPLC):

t <sub>R</sub> (min)	inicial	3 meses		6 meses	
		40°C 75% HR	30°C 60% HR	40°C 75% HR	30°C 60% HR
3,6'	< 0,01%	0,02%	< 0,01%	0,03%	0,04%
8,9'	0,11	0,13%	0,14%	0,14%	0,12
14,2'	< 0,01%	< 0,01%	0,05%	0,03%	0,06%
total	0,11	0,15%	0,14%	0,20	0,22

Disolución del principio activo (%):

Aparato de disolución: Paleta de la Ph. Eur., 50 rpm

Medio de disolución: 900 ml, cloruro de hidrógeno 0,1 N

tiempo (min)	inicial			40°C/75 % HR 3 meses			40°C/75 % HR 6 meses		
	5	15	30	5	15	30	5	15	30
promedio %	93,9	99,1	98,8	93,9	99,9	100,2	96,8	98,5	99,7
RSD %	2,37	0,38	0,60	4,36	1,42	1,04	1,28	1,42	1,32

Basándose en los experimentos anteriores, puede establecerse que tanto la calidad como la estabilidad de los comprimidos de amlodipino que contienen 2,5 mg de principio activo preparados según la invención son completamente satisfactorias.

## ES 2 269 787 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimidos de amlodipino besilato con estabilidad mejorada del principio activo y peso reducido que contienen celulosa microcristalina, un lubricante y un agente disgregante, que comprende 4 a 6% en peso de amlodipino besilato como principio activo junto con 87 a 94% en peso de celulosa microcristalina, 1 a 5% en peso de un agente disgregante, 0,5 a 1,5% en peso de un lubricante y 0,2 a 1,0% en peso de dióxido de silicio coloidal.
- 10 2. Comprimidos según la reivindicación 1, en el que los comprimidos pesan de 60 a 80 mg y presentan un contenido de principio activo correspondiente a 2,5 mg de base de amlodipino.
3. Comprimidos según la reivindicación 1, en los que los comprimidos pesan de 120 a 160 mg y presentan un contenido de principio activo correspondiente a 5 mg de base de amlodipino.
- 15 4. Comprimidos según la reivindicación 1, en los que los comprimidos pesan de 240 a 320 mg y presentan un contenido de principio activo correspondiente a 10 mg de base de amlodipino.
- 20 5. Procedimiento para la preparación de comprimidos de amlodipino besilato según la reivindicación 1, que comprende homogeneizar 4 a 6% en peso de amlodipino besilato, 87 a 94% en peso de celulosa microcristalina, 1 a 5% en peso de un agente disgregante, 0,5 a 1,5% en peso de un lubricante y 0,2 a 1,0% en peso de dióxido de silicio coloidal con respecto al peso total de los comprimidos mediante una técnica de mezclado de polvo y la compresión de comprimidos a partir de la mezcla de polvo así obtenida.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 5, que comprende la compresión a partir de la mezcla de polvo, de comprimidos que contienen amlodipino besilato en una cantidad correspondiente a 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de base de amlodipino.

30

35

40

45

50

55

60

65