

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 992 213**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**A61K 31/403** (2006.01)**A61K 31/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2021** **PCT/EP2021/053251**87 Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2021** **WO21160700**96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2021** **E 21705458 (4)**97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 4103158**54 Título: **Composición que comprende ramipril e indapamida**

30 Prioridad:

10.02.2020 EP 2015630945 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
10.12.2024

73 Titular/es:

ADAMED PHARMA S.A. (100.0%)
Ul. Mariana Adamkiewicza 6A, Pienkow
05-152 Czosnow, PL

72 Inventor/es:

KIELPINSKI, MATEUSZ;
RZASA, JOANNA;
KUBIAK, BARTLOMIEJ y
DABROWSKA, JUSTYNA

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, SoniaObservaciones:Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 2 992 213 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

Composición que comprende ramipril e indapamida

5 **Campo de la presente invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ramipril e indapamida para administración oral, que puede usarse para tratar la hipertensión arterial.

10 **Antecedentes tecnológicos**

El ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), está destinado al tratamiento de la hipertensión arterial. El ramipril se puede usar como monoterapia o se puede administrar conjuntamente con otros principios activos cardiovasculares como productos individuales administrados al mismo tiempo en formas farmacéuticas unitarias separadas o al mismo nivel de dosis que la combinación de dosis fija. Tal tratamiento combinado aprobado es la combinación de ramipril de liberación inmediata y liberación sostenida de indapamida para administración oral.

Para un cumplimiento óptimo, una combinación de dosis fija de ramipril de liberación inmediata y liberación sostenida de indapamida se prefiere a la administración de formas farmacéuticas separadas de ramipril e indapamida. Esta dosis fija solo puede usarse en un tratamiento cuando se confirme la bioequivalencia en comparación con los dos medicamentos de referencia. Significa que al mismo tiempo se cumplen los requisitos de estabilidad química y los perfiles de disolución se parecen a los de los respectivos fármacos de referencia. De cualquier otra manera, la combinación de dosis fija no es adecuada para su uso como medicamento.

El documento WO2008124611 describe formas farmacéuticas fijas de ramipril e indapamida. Sin embargo, de hecho, se colocan dos formas distintas de ramipril e indapamida en una cápsula dura. Como resultado, solo los tamaños de cápsula grandes son capaces de contener cantidades de medicamentos y, como resultado, es muy probable que se produzcan dificultades para tragar. Este inconveniente no debe omitirse en el caso de un tratamiento de hipertensión arterial que dure un período de tiempo prolongado. De forma adicional, en tal cápsula, los dos tipos de partículas están en contacto, lo que resulta en la degradación de ambos ingredientes activos. Además, el proceso de fabricación consume tiempo y es costoso.

En la patente WO2020109319, se describe un comprimido bicapa de ramipril e indapamida. La forma del fármaco supera los inconvenientes relacionados con una cápsula grande. La estabilidad química de ambos ingredientes activos se ha presentado para las variantes de comprimidos en las que la capa de ramipril se estabiliza con hidrogenocarbonato de sodio. Sin embargo, no se proporcionan datos de disolución experimental. Otro inconveniente es que la masa total de la capa de ramipril no se diversifica entre dosificaciones particulares, lo que da como resultado el mismo % en peso de excipientes para todas las concentraciones de ramipril y finalmente resulta en la utilización de cantidades innecesarias de materiales de carga y finalmente en comprimidos innecesariamente grandes para concentraciones de ramipril más bajas, lo que provoca inconvenientes a los pacientes debido al tamaño del comprimido, pero también debido a la ingesta innecesaria de sustancias excipientes. Las pérdidas económicas resultantes de esto no se deben subestimar.

La inestabilidad del ramipril es generalmente conocida en la técnica. Se atribuye a una combinación de factores tales como el calor, la humedad, la oxidación y en el caso de los comprimidos, los procesos de compresión utilizados en la fabricación. Los esfuerzos para estabilizar el ramipril se han centrado en los recubrimientos protectores y en el uso de aglutinantes y/o aditivos seleccionados. Sin embargo, las soluciones propuestas rara vez demuestran funcionar. Especialmente cuando el ramipril se combina con otras sustancias activas químicamente no compatibles. Así ocurre en el caso de la indapamida.

También son bien conocidos los problemas generales de los comprimidos bicapa resultantes de las influencias de los componentes de las capas respectivas y su comportamiento de formación de matriz en el perfil de disolución del ingrediente activo de la otra capa. Hasta ahora estos problemas no se han abordado para los comprimidos bicapa de ramipril e indapamida.

En la patente EP20156309 del presente solicitante se describen granulados de ramipril estabilizados con PVA. Los granulados se mantienen estables cuando además se comprimen para formar comprimidos.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de una forma farmacéutica fija que comprenda ramipril e indapamida que pueda reemplazar fácilmente la administración de formas farmacéuticas separadas de ramipril e indapamida.

Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de ramipril e indapamida que reduzca o supere los problemas anteriormente mencionados y que pueda usarse fácilmente como una alternativa de dosis única en tratamientos que requieren la administración separada de ramipril e indapamida.

El objeto se resuelve mediante una composición farmacéutica que comprende ramipril e indapamida según las reivindicaciones adjuntas.

En particular, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos:

- 5 (1) Según un aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica para administración oral es una forma farmacéutica única proporcionada en forma de un comprimido bicapa, comprendiendo el comprimido:
 - a) una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
 - 10 b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 (2) La composición farmacéutica según (1), en donde el ramipril está contenido como ácido libre, o una sal farmacéuticamente aceptable del ácido libre; y la indapamida está contenida como amida libre, o una sal farmacéuticamente aceptable de la amida libre, preferiblemente el ramipril está contenido como el ácido libre y la indapamida está contenida como la amida libre.
- 20 (3) La composición farmacéutica según (1) o (2), en donde en la capa de liberación inmediata a) la relación en % en peso de ramipril a alcohol polivinílico está en un intervalo de 1,1 a 4,0, preferiblemente de 1,15 a 3,9, más preferiblemente de 1,7 a 2,85, tal como 1,75 o 2,8.
- 25 (4) La composición farmacéutica según (3), en donde el comprimido no está recubierto o está recubierto. Preferiblemente, el comprimido está recubierto.
- (5) La composición farmacéutica según (4), en donde la capa de liberación inmediata a) comprende 10, 5 o 2,5 mg de ramipril calculados sobre un ácido libre de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida, calculados sobre la amida libre de indapamida; y, preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) comprende 10 o 5 mg de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida.
- 30 (6) La composición farmacéutica según (5), en donde la capa de liberación inmediata a) tiene un contenido de ramipril del 4,5 al 5,5 % en peso, preferiblemente del 4,5 al 5,0 % en peso, más preferiblemente del 4,5 al 4,9 % en peso, tal como el 4,9 % en peso, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a); además, la capa de liberación sostenida b) tiene un contenido de indapamida del 0,5 al 1,0 % en peso, preferiblemente del 0,6 al 0,9 % en peso, más preferiblemente del 0,6 al 0,8 % en peso, tal como el 0,75 % en peso, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).
- 35 (7) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (6), en donde la capa de liberación sostenida b) comprende del 25 al 45 % en peso del agente de liberación sostenida, preferiblemente del 30 al 42 % en peso y más preferiblemente del 32 al 37 % en peso, tal como el 32 % en peso del agente de liberación sostenida, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).
- 40 (8) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (7), en donde, en una matriz de la capa de liberación sostenida b), el agente de liberación sostenida se selecciona preferiblemente entre calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2700 - 5500, más preferiblemente de 2500 - 5040 mPas, con la máxima preferencia de 4000 mPas medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 %.
- 45 (9) La composición farmacéutica según (7) u (8), en donde la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o la matriz está formada por una HPMC de calidad K4M o E4M y la matriz de hidroxietilcelulosa (HEC) está formada por una HEC de calidad HHX o cualquier combinación de las mismas. Preferiblemente, la matriz de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) está formada por una HPMC de calidad K4M o HEC de calidad HHX. Con la máxima preferencia, la matriz está formada por una HPMC de calidad K4M.
- 50 (10) La composición farmacéutica según (9) en donde la matriz HPMC es una combinación de hidroxipropilmetilcelulosas K4M y E4M o una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, tal como K4M y HHX o E4M y HHX.
- 55 (11) La composición farmacéutica según (11) o (12), en donde los agentes de liberación sostenida que son una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) se utilizan de 2:8 a 1:1, preferiblemente 1:1.
- 60 (12) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (11), en donde la capa de liberación inmediata a) comprende, como al menos un excipiente, al menos uno de un material de carga, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, un agente deslizante y cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, la capa de
- 65

liberación inmediata a) contiene un aglutinante además del material de carga, el disgregante y el lubricante. Más preferiblemente, la capa de liberación inmediata b) no contiene ningún agente deslizante.

(13) La composición farmacéutica según (1) a (12), en donde la capa de liberación sostenida b) comprende, como al menos un excipiente, al menos uno de un material de carga, un aglutinante, un lubricante, un agente deslizante, un disgregante y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, la capa de liberación sostenida b) comprende como al menos un excipiente un material de carga, un aglutinante, un lubricante y un agente deslizante.

(14) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (13), en donde la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un material de carga. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprenden un material de carga.

(15) La composición farmacéutica según (14), en donde el material de carga es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en lactosa anhidra o monohidrato, sacarosa, celulosa microcristalina, almidón tal como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina recubierta con sílice coloidal, manitol y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente el material de carga es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en lactosa anhidra o monohidrato, manitol, celulosa microcristalina, almidón de maíz, sacarosa y cualquier combinación de los mismos, y más preferiblemente el material de carga es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina o una combinación de estos.

(16) La composición farmacéutica según (14) o (15), en donde la capa de liberación inmediata a) contiene el material de carga en una cantidad del 80 al 90 % en peso, preferiblemente del 85 al 87 % en peso, con respecto al peso de la capa de liberación inmediata a), y/o en donde la capa de liberación sostenida b) contiene el material de carga en una cantidad del 50 al 70 % en peso, preferiblemente del 52 al 69 % en peso, más preferiblemente del 57 al 63 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b).

(17) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (16), en donde la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un aglutinante. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprenden un aglutinante.

(18) La composición farmacéutica según (17), en donde el aglutinante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxixelulosa, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copovidona, almidón pregelatinizado, gelatina y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente el aglutinante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y cualquier combinación de las mismas, y más preferiblemente, el aglutinante es polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico.

(19) La composición farmacéutica según (17) o (18), en donde la capa de liberación inmediata a) contiene el aglutinante en una cantidad del 1 al 3 % en peso, preferiblemente del 1,5 al 2 % en peso, tal como el 1,75 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación inmediata a), y/o en donde la capa de liberación sostenida b) contiene el aglutinante en una cantidad del 4 al 5 % en peso, preferiblemente del 4,2 al 4,5 % en peso, tal como el 4,3 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b). Preferiblemente, la relación en % en peso de ramipril a alcohol polivinílico está en el intervalo de 1,1 a 4,0, preferiblemente de 1,15 a 3,9, más preferiblemente de 1,7 a 2,85, tal como 1,75 o 2,8.

(20) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (19), en donde la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un disgregante. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) comprende un disgregante.

(21) La composición farmacéutica según (20), en donde el disgregante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en sal sódica de carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente el disgregante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y cualquier combinación de los mismos, más preferiblemente el disgregante es croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón.

(22) La composición farmacéutica según (20) o (21), en donde la capa de liberación inmediata a) contiene el disgregante en una cantidad del 3 al 7 % en peso, preferiblemente del 4 al 6 % en peso, más preferiblemente del 5 % en peso, con respecto al peso de la capa de liberación inmediata a).

(23) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (22), en donde la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un lubricante. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprenden un lubricante.

(24) La composición farmacéutica según (23), en donde la capa de liberación inmediata a) contiene el lubricante en una cantidad del 0,5 al 3 % en peso, preferiblemente del 1 al 2,5 % en peso, tal como el 2 % en peso con

respecto al peso de la capa de liberación inmediata a), y/o en donde la capa de liberación sostenida b) contiene el lubricante en una cantidad del 0,2 al 0,6 % en peso, preferiblemente del 0,3 al 0,6 % en peso, tal como el 0,6 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b).

- 5 (25) La composición farmacéutica según (24), en donde el lubricante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, triestearato de glicerol, derivados del aceite de palma tales como ácido palmítico o aceite de palma hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado, y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente el lubricante es al menos uno seleccionado independientemente de entre estearato de magnesio y ácido esteárico.
- 10 (26) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (25), en donde la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un agente deslizante. Preferiblemente, la capa de liberación sostenida b), pero no la capa de liberación inmediata a), comprende un agente deslizante.
- 15 (27) La composición farmacéutica según (26), en donde el agente deslizante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en sílice de pirólisis (dióxido de silicio coloidal), tal como sílice coloidal anhidra, almidón, talco y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente el agente deslizante es sílice coloidal anhidra.
- 20 (28) La composición farmacéutica según (26) o (27), en donde la capa de liberación sostenida b) contiene el agente deslizante en una cantidad de hasta el 1 % en peso, con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b), y preferiblemente del 0,1 al 0,5 % en peso, del 0,2 al 0,03 % en peso, tal como el 0,2 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b).
- 25 (29) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (28), en donde la capa de liberación inmediata a) comprende del 80 al 90 % en peso, preferiblemente del 85 al 87 % en peso, de un material de carga del 3 al 7 % en peso, preferiblemente del 4 al 6 % en peso, tal como el 5 % en peso de un disgregante, del 0,5 al 3 % en peso, preferiblemente del 1 al 2,5 % en peso, tal como el 2 % en peso, de un lubricante basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a).
- 30 (30) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (29), en donde la capa de liberación inmediata a) comprende del 0,75 al 5 % en peso, preferiblemente del 1,5 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 1,75 al 3,75 % en peso, preferiblemente del 0,75, 1,75, 1,25, 2,25, 2,75, 3,25, 3,75, 4,25, 4,5, 4,77 % en peso de un aglutinante, con la máxima preferencia 1,75 basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprende del 4 al 5 % en peso, preferiblemente del 4,2 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 4,3 % en peso, de un aglutinante, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).
- 35 (31) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (30), en donde la capa de liberación sostenida b) comprende del 25 al 45 % en peso, preferiblemente del 30 al 42 % en peso, más preferiblemente del 32 al 37 % en peso, del agente de liberación sostenida, del 50 al 70 % en peso, preferiblemente del 52 al 69 % en peso, más preferiblemente del 57 al 63 % en peso de un material de carga, del 4 al 5 % en peso, preferiblemente del 4,2 al 4,5 % en peso, tal como el 4,3 % en peso de un aglutinante, del 0,2 al 0,6 % en peso, preferiblemente del 0,3 al 0,55 % en peso, tal como el 0,5 % en peso de un lubricante, y del 0,1 al 0,5 % en peso, del 0,2 al 0,3 % en peso, tal como el 0,2 % en peso de un agente deslizante.
- 40 (32) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (31), en donde la capa de liberación inmediata a) contiene un 4,9 % en peso de ramipril, un 86,35 % en peso de lactosa monohidrato, un 5,0 % en peso de croscarmelosa sódica, un 1,75 % en peso de alcohol polivinílico y un 2 % en peso de estearil fumarato de sodio, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a).
- 45 (33) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (32), en donde la capa de liberación sostenida b) contiene un 0,75 % en peso de indapamida, un 57,25 a un 62,25 % en peso de lactosa monohidrato, un 32 a un 37 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa K4M o E4M o hidroxietilcelulosa HHX, un 4,30 % en peso de polivinilpirrolidona, un 0,2 % en peso de sílice coloidal anhidra y 0,5 % en peso de estearato de magnesio, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).
- 50 (34) La composición farmacéutica según una cualquiera de las opciones (9) a (33), en donde el valor del parámetro de trabajo para la matriz de la capa de liberación sostenida b) está en un estado hinchado es inferior a 38-37 N*mm, en donde el estado hinchado se obtiene por inmersión de la capa seca de liberación sostenida b) en 30 a 35 ml de un medio: pH = 1,2 (solución acuosa de HCl 0,1 M) durante 1 hora y, posteriormente, en 30 a 35 ml de un tampón fosfato medio pH = 4,5 durante 1 h, contenido en un vaso de precipitados, colocándose el vaso de precipitados en un baño agitado suavemente y calentado a 37 °C. Dicha matriz de la capa de liberación sostenida b) está en un estado hinchado y tiene un grosor en el intervalo de 6,5-8,0 mm, preferiblemente de 6,7-7,3 mm
- 55 (35) La composición farmacéutica según una cualquiera de (1) a (34), en donde la composición farmacéutica tiene una tasa de liberación de disolución de indapamida del 10 al 30 % en peso, preferiblemente del 12 al 19 % en peso de indapamida en 2 h, del 40 al 65 % en peso en 8 h, del 45 al 65 % en 10 h y más del 85 % en peso en 21 h, basados en
- 60
- 65

el contenido total de indapamida determinado mediante el uso del Aparato de paletas “2” de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 a 37,0 °C $\pm$ 0,5 °C y 50 rpm, y una tasa de disolución de ramipril del 85 % en peso, preferiblemente del 90 % en peso, con la máxima preferencia el 97 % en peso de ramipril en 15 minutos, basados en el contenido total de ramipril determinado mediante el uso de Aparato de cestas “1” de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 500 ml de HCl 0,1 M (pH 1,2) a 37,0 °C $\pm$ 0,5 °C y 100 rpm.

Según un aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica de dosis fija para administración oral tiene las características según los puntos (1) a (2) anteriores. Por lo tanto, se proporciona la composición farmacéutica de liberación prolongada en forma de comprimido para administración oral, que comprende: a) una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0, tal como 2,8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la capa de liberación inmediata a) forma una primera capa, la capa de liberación sostenida b) forma una segunda capa. La composición farmacéutica para administración oral según este aspecto puede caracterizarse además según una cualquiera de (3) y a (35) anteriores. Según un aspecto adicional, dicha composición farmacéutica es para su uso en un método de tratamiento de una hipertensión arterial.

Según un aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica de dosis fija para administración oral tiene las características según los puntos (1) y (3) anteriores. Por lo tanto, se proporciona la composición farmacéutica de liberación prolongada en forma de comprimido para administración oral, que comprende: a) una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0, tal como 2,8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la capa de liberación inmediata a) la relación en % peso de ramipril a alcohol polivinílico está en un intervalo de 1,1 a 4,0, preferiblemente de 1,15 a 3,9, más preferiblemente de 1,7 a 2,85, tal como 1,75 o 2,8.

Según otro aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica para administración oral tiene las características de (1) y (5) anteriores. Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido bicapa para administración oral, que comprende: a) una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0, tal como 2,8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la capa de liberación inmediata a) comprende 10, 5 o 2,5 mg de ramipril calculados sobre un ácido libre de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida; y, preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) comprende 10 o 5 mg de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida. La composición farmacéutica para administración oral según este aspecto puede caracterizarse además según una cualquiera de (2) y (4) a (35) anteriores.

Según otro aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica para administración oral tiene las características de (1) y (6) anteriores. Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido bicapa para administración oral, que comprende: a) una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0, tal como 2,8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y la capa de liberación inmediata a) tiene un contenido de ramipril del 4,5 al 5,5 % en peso, preferiblemente del 4,5 al 5,0 % en peso, más preferiblemente del 4,5 al 4,9 % en peso, tal como el 4,9 % en peso, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a); además, la capa de liberación sostenida b) tiene un contenido de indapamida del 0,5 al 1,0 % en peso, preferiblemente del 0,6 al 0,9 % en peso, más preferiblemente del 0,6 al 0,8 % en peso, tal como el 0,75 % en peso, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

Según otro aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica para administración oral tiene las características de (1) y (29) anteriores. Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido bicapa para administración oral, que comprende una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0, tal como 2,8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y la capa de liberación inmediata a) que comprende del 80 al 90 % en peso, preferiblemente del 85 al 87 % en peso, de

un material de carga del 3 al 7 % en peso, preferiblemente del 4 al 6 % en peso, tal como el 5 % en peso de un disgregante, del 0,5 al 3 % en peso, preferiblemente del 1 al 2,5 % en peso, tal como el 2 % en peso de un lubricante basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a) y

5 Según otro aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica para administración oral tiene las características de (1) y (30) anteriores. Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido bicapa para administración oral, que comprende una capa de liberación inmediata que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación en % en peso de 1,1 a 4,0, tal como 2,8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida
10 seleccionado de entre las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 %, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y la capa de liberación inmediata a) comprende del 0,75 al 5 % en peso, preferiblemente del 1,5 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 1,75 al 3,75 % en peso, preferiblemente del 0,75, 1,75, 1,25, 2,25, 2,75, 3,25, 3,75, 4,25, 4,5, 4,77 % en peso de un aglutinante, con la máxima preferencia 1,75 basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprende del 4 al 5 % en peso, preferiblemente del 4,2 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 4,3 % en peso, de un aglutinante, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

20 Según otro aspecto preferido de la presente invención, la composición farmacéutica para administración oral tiene las características de (32) y (33) anteriores. Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido bicapa para administración oral, que comprende: a) la capa de liberación inmediata a) que contiene un 4,9 % en peso de ramipril, un 86,35 % en peso de lactosa monohidrato, un 5,0 % en peso de croscarmelosa sódica, un 1,75 % en peso de alcohol polivinílico y un 2 % en peso de estearil fumarato de sodio, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) que contiene 0,75 % en peso de indapamida,
25 57,25 a 62,25 % en peso de lactosa monohidrato, 32 a 37 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa K4M o E4M o hidroxietilcelulosa HHX, 4,30 % en peso de polivinilpirrolidona, 0,2 % en peso de sílice coloidal anhidra, y 0,5 % en peso de estearato de magnesio basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

30 En el aspecto más preferido, se proporciona una composición farmacéutica en forma de un comprimido bicapa para administración oral, que comprende: a) una capa de liberación inmediata que comprende un 4,9 % de ramipril, un 86,35 % en peso de lactosa monohidrato, un 5 % en peso de croscarmelosa sódica, un 1,75 % en peso de alcohol polivinílico y un 2 % en peso de estearil fumarato de sodio, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a) y 0,75 % en peso de indapamida, 62,25 % en peso de lactosa monohidrato, 4,30 % en peso de polivinilpirrolidona, 32,00 % en peso de hipromelosa K4M, 0,20 % en peso de sílice coloidal anhidra y 0,50 % en
35 peso de estearato de magnesio basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

En tal aspecto más preferido, la composición comprende:

40 en la capa de liberación sostenida b) 1,5 mg de indapamida, 124,5 mg de lactosa monohidrato, 8,6 mg de povidona K-30, 64 mg de hipromelosa K4M, 0,4 mg de sílice coloidal anhidra, 1 mg de estearato de magnesio y en la capa de liberación inmediata a) 10 mg de ramipril, 176,15 mg de lactosa monohidrato, 10,2 mg de croscarmelosa sódica, 3,57 mg de alcohol polivinílico y 4,08 mg de estearil fumarato de sodio; o comprende:

45 en la capa de liberación sostenida b) 1,5 mg de indapamida, 124,5 mg de lactosa monohidrato, 8,6 mg de povidona K-30, 64 mg de hipromelosa K4M, 0,4 mg de sílice coloidal anhidra, 1 mg de estearato de magnesio y en la capa de liberación inmediata a) 5 mg de ramipril, 88,08 mg de lactosa monohidrato, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 1,78 mg de alcohol polivinílico y 2,04 mg de estearil fumarato de sodio.

50 El comprimido bicapa de dosis fija según la presente invención proporciona a los pacientes un tratamiento de la hipertensión arterial eficaz, seguro y conveniente cuando se requiere la administración concomitante de ramipril e indapamida.

A los pacientes que utilizan dicha terapia les resultaría más fácil tomar el medicamento con regularidad según lo programado, lo que aumentaría el cumplimiento. El comprimido que proporciona una liberación inmediata de ramipril y una liberación sostenida de indapamida garantiza el mantenimiento de un nivel terapéutico de los principios
55 activos a lo largo del tiempo y según los requisitos establecidos para los referentes de ambos activos, respectivamente. Esto es beneficioso tanto desde el punto de vista clínico como del paciente, dado que no es necesario el control del cumplimiento de la administración de las dosis posteriores del medicamento. Se logran perfiles de disolución y estabildades apropiados de ambos principios activos en el comprimido bicapa según la invención y, en consecuencia, la idoneidad para su uso en un tratamiento médico.

60 Descripción detallada

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración oral en forma de comprimido bicapa, cuya composición farmacéutica comprende: a) una capa de liberación inmediata,
65 que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación de % en peso en un intervalo de 1,1 a 4,0 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un

agente de liberación sostenida que es la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxietilcelulosa con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 %, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una capa de liberación inmediata (LI) libera ramipril sin características especiales de control de la tasa, mientras que la capa de liberación sostenida (LS) libera indapamida gradualmente en 24 horas debido al agente de liberación sostenida. La comprensión de los términos corresponde a las definiciones comunes de los manuales farmacéuticos. La capa de liberación inmediata muestra una liberación del principio activo, que no está modificado deliberadamente mediante una formulación especial y/o un método de fabricación. La capa de liberación inmediata (LI) asegura que el ramipril esté disponible para el organismo sin un impacto relevante de la forma farmacéutica. En particular, según la presente invención, la capa LI logra la disolución in vitro de al menos el 85 % en peso del ramipril en 15 minutos, basados en el contenido total de ramipril de la capa LI. La capa de liberación sostenida libera el ingrediente activo a una tasa sostenida, en particular, a una tasa constante. Preferiblemente, la tasa de liberación es independiente del pH, el contenido iónico, y otros contenidos dentro de todo el segmento del tracto gastrointestinal, en particular el estómago y el intestino delgado. En particular, según la presente invención, la capa de liberación sostenida tiene una tasa de disolución in vitro del 10 al 30 % en peso de indapamida en 2 h, basados en el contenido total de indapamida de la capa LS. El punto temporal de 2 h del perfil de disolución se ha elegido como representativo de la correlación y como referente para la predicción del perfil de disolución completa requerido (hasta la liberación de la cantidad total del PA). Las tasas de disolución in vitro mencionadas anteriormente para la indapamida se determinan mediante el uso de Aparato de paletas "2" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 900 ml de tampón fosfato de pH 6,8 a 37,0 °C ± 0,5 °C y 50 rpm, y para el ramipril mediante el uso de Aparato de cestas "1" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 500 ml de HCl 0,1 M (pH 1,2) a 37,0 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

La combinación de la capa LI y la capa LS en forma de un comprimido bicapa según la presente invención proporciona una liberación sostenida de indapamida comparable al estado de la técnica una forma farmacéutica oral de liberación sostenida de indapamida de referencia y una liberación inmediata de ramipril comparada con la del estado de la técnica liberación inmediata forma farmacéutica de ramipril de liberación inmediata de referencia, ambas administradas por la misma vía oral. En particular, la composición farmacéutica de dosis fija alcanza una tasa de disolución in vitro de la indapamida del 10 al 30 % en peso, preferiblemente del 12 al 19 % en peso de indapamida en 2 h, del 40 al 65 % en peso en 8 h, del 45 al 65 % en peso en 10 h y más del 85 % en peso en 21 h, basados en el contenido total de indapamida determinado mediante el uso de Aparato de paletas "2" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 a 37,0 °C ± 0,5 °C y 50 rpm, y una tasa de disolución del ramipril del 85 % en peso, preferiblemente del 90 % en peso, con la máxima preferencia el 97 % en peso de ramipril en 15 minutos, basados en el contenido total de ramipril determinado el uso de Aparato de cestas "1" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 500 ml de HCl 0,1 M (pH 1,2) a 37,0 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

En la composición farmacéutica, el ramipril está preferiblemente contenido como el ácido libre y la indapamida está contenida como una amida libre.

Según una realización, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica única en forma de comprimido. En el comprimido, la capa de liberación inmediata a) forma una primera capa, la capa de liberación sostenida b) forma una segunda capa, y la primera capa cubre al menos parcialmente la superficie de la segunda capa. La segunda capa puede estar completamente rodeada por la primera. Sin embargo, es preferible que el comprimido sea un comprimido bicapa, lo que significa que la primera capa está dispuesta en un lado (es decir, una de las dos caras) de la segunda capa y, típicamente, cubre esta cara por completo. Un comprimido de este tipo se puede producir de forma económica.

El comprimido puede estar recubierto o no recubierto. El recubrimiento puede ser, por ejemplo, un recubrimiento de película. El comprimido puede tener cualquier recubrimiento adecuado, p. ej., un recubrimiento funcional. Dichos recubrimientos se pueden encontrar en el "Pharmaceutical Manufacturing Handbook" editado por Shayne Cox Gad, publicado por John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey, marzo de 2008. Preferiblemente, el comprimido está recubierto. El recubrimiento tiene una función estética y no es un recubrimiento funcional, es decir, el recubrimiento no influye en la tasa de disolución de los principios activos de sus respectivas capas. Un recubrimiento de película que comprende HPMC, Macrogol 6000 y un recubrimiento (colorante) se puede aplicar opcionalmente sobre el núcleo del comprimido, tal como Colorcon Opadry®. Se prefiere el uso del sistema de recubrimiento de película completa Opadry® 03F180012 con agua como disolvente. El más preferible es el sistema de recubrimiento de película completa Colorcon Opadry® II 85F18422.

En la composición farmacéutica, la capa LI a) y la capa LS b) pueden comprimirse juntas, por ejemplo, usando una máquina de formación de comprimidos bicapa. Los componentes de la capa LI y los componentes de la capa LS también pueden granularse y a continuación comprimirse para formar un comprimido, por ejemplo, usando una máquina de formación de comprimidos bicapa. Preferiblemente, en la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) se comprime a partir de granulados, y la capa de liberación sostenida b) se comprime a partir de granulados. Los granulados se pueden obtener mediante técnicas comunes de granulación seca o húmeda, preferiblemente mediante granulación húmeda. Además de los granulados, antes de comprimirse a la respectiva capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) también pueden contener una fracción extragranular, por ejemplo, que comprende uno o más de un lubricante, un material de carga, un absorbente y un agente deslizante o agente de liberación sostenida. Los componentes de una fracción extragranular se añaden después de la formación de los granulados, se mezclan y luego se comprimen en las respectivas capas.

Según una realización, en la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) puede contener de 2,5 a 10 mg de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) puede contener de 1,5 a 2,5 mg de indapamida, preferiblemente 1,5 mg de indapamida. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) contiene 5 o 10 mg de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) contiene 1,5 mg de indapamida.

En la realización mencionada anteriormente, la capa de liberación inmediata a) tiene un contenido de ramipril del 4,5 al 5,5 % en peso, preferiblemente del 4,5 al 5,0 % en peso, más preferiblemente del 4,5 al 4,9 % en peso, tal como el 4,9 % en peso, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a); además, la capa de liberación sostenida b) tiene un contenido de indapamida del 0,5 al 1,0 % en peso, preferiblemente del 0,6 al 0,9 % en peso, más preferiblemente del 0,6 al 0,8 % en peso, tal como el 0,75 % en peso, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

En la composición farmacéutica, la capa de liberación sostenida b) contiene un agente de liberación sostenida para modificar y mantener la liberación de indapamida de la capa LS. Debido al agente de liberación sostenida, la capa LS tiene los anteriores valores de liberación in vitro. La capa de liberación inmediata a) no tiene una liberación modificada ni sostenida de ramipril como se indicó anteriormente. En la composición farmacéutica, el agente de liberación sostenida se puede usar en una cantidad del 25 al 45 % en peso del agente de liberación sostenida, preferiblemente del 30 al 42 % en peso y más preferiblemente del 32 al 37 % en peso, tal como el 32 % en peso del agente de liberación sostenida, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

El agente de liberación sostenida está contenido en una matriz de la capa de liberación sostenida b). La matriz de la capa de liberación sostenida b) puede estar formada por el agente de liberación sostenida o el agente de liberación sostenida y un aglutinante. Según la invención reivindicada, el agente de liberación sostenida es al menos una de las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500, preferiblemente 2700 - 5500, con la máxima preferencia 2500 - 5040 mPas, tal como 4000 mPas medidos según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso. Preferiblemente, el agente de liberación sostenida es una HPMC de calidad K4M o E4M o una HEC de calidad HHX. En una realización preferida, una mezcla de al menos dos de las calidades de HPMC K4M o E4M y una calidad de HEC HHX se utiliza en una relación de 2:8 a 1:1. Por lo tanto, la matriz de la capa LS está formada preferiblemente por la HPMC de calidad K4M o E4M o una mezcla de las mismas o la HPMC de calidad K4M o E4M o una mezcla de las mismas y un aglutinante. También preferiblemente, la matriz de la capa LS está formada por una de las calidades de HPMC K4M, E4M en una mezcla con HEC de calidad HHX, opcionalmente con un aglutinante. En la capa LS, la indapamida se dispersa o suspende preferiblemente en la matriz, de manera que la liberación sea sostenida.

Más preferiblemente, el grosor de la matriz de la capa de liberación sostenida en una hinchada está en un intervalo de 6,5-8,0 mm, preferiblemente de 6,7-7,3 mm, y para dicha matriz el parámetro de trabajo estaba por debajo de 38-37 N*mm, en donde el estado hinchado se obtiene por inmersión de la capa de liberación sostenida seca b) en 30 a 35 ml de un medio: pH = 1,2 (solución acuosa de HCl 0,1 M) durante 1 hora y, posteriormente, en 30 a 35 ml de un tampón fosfato medio pH = 4,5 durante 1 h, contenido en un vaso de precipitados, colocándose el vaso de precipitados en un baño agitado suavemente y calentado a 37 °C.

También, se prefieren las combinaciones de dos o más hidroxipropilmetilcelulosas y una hidroxietilcelulosa de calidad HHX. Tal como la combinación de las calidades de HPMC K4M o E4M con la calidad de HEC HHX. Preferiblemente se usa una combinación de K4M y HHX o E4M y HHX en una relación de 2:8 a 1:1. Con la máxima preferencia, la hidroxipropilmetilcelulosa K4M se usa con la hidroxietilcelulosa HHX.

En la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprenden también cada una al menos un excipiente. Como el al menos un excipiente, la capa de liberación inmediata a) puede comprender al menos uno de un material de carga, un disgregante, un aglutinante, un lubricante y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) comprende un material de carga, un disgregante, un aglutinante, un lubricante y, opcionalmente, un agente deslizante. La capa de liberación inmediata a) preferiblemente consiste en ramipril y un material de carga, un disgregante, un lubricante y un aglutinante.

La capa de liberación sostenida b) puede comprender, como al menos un excipiente, al menos uno de un material de carga, un aglutinante, un lubricante, un agente deslizante y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente la capa de liberación sostenida b) comprende un material de carga, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, y, opcionalmente, un agente deslizante. La capa de liberación sostenida b) preferiblemente consiste en indapamida, un agente de liberación sostenida, un material de carga, un aglutinante, un lubricante y un agente deslizante. Preferiblemente, la capa LS no contiene ningún disgregante.

En la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) y/o, preferiblemente y, la capa de liberación prolongada b) comprenden un material de carga. En la presente memoria, un material de carga significa al menos un solo material de carga. En consecuencia, el material de carga puede ser al menos un material de carga

independientemente seleccionado del grupo que consiste en lactosa anhidra o monohidrato, sacarosa, celulosa microcristalina, almidón tal como almidón de maíz, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina recubierta con sílice coloidal, manitol y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el material de carga es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en lactosa anhidra o monohidrato, manitol, celulosa microcristalina, almidón de maíz, sacarosa y cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, el material de carga es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, o una combinación de estos. La capa de liberación inmediata a) contiene el material de carga en una cantidad del 80 al 90 % en peso, preferiblemente del 85 al 87 % en peso, con respecto al peso de la capa de liberación inmediata a), y/o en donde la capa de liberación sostenida b) contiene el material de carga en una cantidad del 50 al 70 % en peso, preferiblemente del 52 al 69 % en peso, más preferiblemente del 57 al 63 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b).

En la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un aglutinante. Preferiblemente la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) comprenden un aglutinante, estando contenido el aglutinante además del agente de liberación sostenida. En la presente memoria, un aglutinante significa al menos un solo aglutinante. En consecuencia, el aglutinante puede ser, por ejemplo, al menos un aglutinante independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copovidona, almidón pregelatinizado, gelatina y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el aglutinante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y cualquier combinación de las mismas. Más preferiblemente, el aglutinante es polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico. La capa de liberación inmediata a) comprende del 0,75 al 5 % en peso, preferiblemente del 1,5 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 1,75 al 3,75 % en peso, preferiblemente del 0,75, 1,75, 1,25, 2,25, 2,75, 3,25, 3,75, 4,25, 4,5, 4,77 % en peso de un aglutinante, con la máxima preferencia 1,75 basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a) y/o en donde la capa de liberación sostenida b) contiene el aglutinante en una cantidad del 4 al 5 % en peso, preferiblemente del 4,2 al 4,5 % en peso, tal como el 4,3 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b). Con la máxima preferencia, la capa de liberación inmediata a) contiene el alcohol polivinílico como aglutinante. Según la invención reivindicada, la relación en % en peso de ramipril a alcohol polivinílico está en el intervalo de 1,1 a 4,0, preferiblemente de 1,15 a 3,9, más preferiblemente de 1,7 a 2,8, tal como 2,8. No se requiere un aglutinante si el componente respectivo se produce mediante granulación seca o compactación directa. Se prefiere sin embargo usar granulación húmeda en la preparación de los componentes de las capas, donde un aglutinante se usa comúnmente como se describe en mayor detalle a continuación.

En la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) comprenden un disgregante. En la presente memoria, un disgregante significa al menos un solo disgregante. En consecuencia, el disgregante puede, por ejemplo, ser al menos un disgregante independientemente seleccionado del grupo que consiste en sal sódica de carboximetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el disgregante es al menos uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y cualquier combinación de los mismos. Más preferiblemente, el disgregante es croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón. El disgregante se puede usar en una cantidad del 3 al 7 % en peso, preferiblemente del 4 al 6 % en peso, más preferiblemente del 5 % en peso, basados en la masa total de la respectiva capa. Preferiblemente solo la capa de liberación inmediata a) puede contener el disgregante en una cantidad del 3 al 7 % en peso, preferiblemente del 4 al 6 % en peso, más preferiblemente del 5 % en peso, con respecto al peso de la capa de liberación inmediata a).

En la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) y/o, preferiblemente y, la capa de liberación sostenida b) comprenden un lubricante. En la presente memoria, un lubricante significa al menos un solo lubricante. En consecuencia, el lubricante puede ser, por ejemplo, al menos un lubricante independientemente seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, triestearato de glicerol, derivados del aceite de palma tales como ácido palmítico o aceite de palma hidrogenado, especialmente Softisan 154, aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado, y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el lubricante es al menos uno seleccionado independientemente de entre estearato de magnesio y ácido esteárico. La capa de liberación inmediata a) puede contener el lubricante en una cantidad del 0,5 al 3 % en peso, preferiblemente del 1 al 2,5 % en peso, tal como un 2 % en peso con respecto al peso de la capa de liberación inmediata a). La capa de liberación sostenida b) puede contener el lubricante en una cantidad del 0,2 al 0,6 % en peso, preferiblemente del 0,3-0,5 % en peso, tal como el 0,5 % en peso, con respecto al peso de la capa de liberación sostenida b).

En la composición farmacéutica, la capa de liberación inmediata a) y/o la capa de liberación sostenida b) pueden comprender un agente deslizante. Se prefiere que la capa de liberación sostenida b) pero no la capa de liberación inmediata a) comprenda un agente deslizante. En la presente memoria, un agente deslizante significa al menos un solo agente deslizante. En consecuencia, el agente deslizante puede ser, por ejemplo, al menos un agente deslizante independientemente seleccionado del grupo que consiste en sílice de pirólisis (dióxido de silicio coloidal), tal como sílice coloidal anhidra, almidón, talco y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el agente

deslizante es sílice coloidal anhidra. El agente deslizante se puede usar en una cantidad del 0,1 al 0,5 % en peso, preferiblemente del 0,2 al 0,3 % en peso, más preferiblemente del 0,2 % en peso, basados en la masa total de la composición.

- 5 Las composiciones farmacéuticas especialmente preferidas de la presente invención se obtienen mediante la combinación de realizaciones preferidas tales como los contenidos preferidos y los componentes preferidos.

Según una realización especialmente preferida, la composición farmacéutica es una forma farmacéutica única en forma de comprimido bicapa, en donde la capa de liberación inmediata a) forma una primera capa, la capa de liberación sostenida b) forma una segunda capa. La capa de liberación inmediata a) comprende 10, 5 o 2,5 mg de ramipril calculados sobre un ácido libre de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida; y, preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) comprende 10 o 5 mg de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida.

15 En la matriz de la capa de liberación sostenida b), la capa de liberación sostenida b) comprende del 25 al 45 % en peso, preferiblemente del 30 al 42 % en peso, más preferiblemente del 32 al 37 % en peso, de una HPMC o HEC como el agente de liberación sostenida, siendo la HPMC o HEC al menos una seleccionado del grupo de calidades con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500, preferiblemente 2700 - 5500, con la máxima preferencia 2500 - 5040 mPas, tal como 4000 mPas medidos según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso y cualquier combinación de las mismas.

Según otra realización especialmente preferida, la capa de liberación inmediata a) comprende del 80-90 % en peso, preferiblemente del 85-87 % en peso, de un material de carga, del 0,5-3,0 % en peso, preferiblemente del 1-2,5 % en peso, con la máxima preferencia del 2,0 % en peso, de un lubricante y del 0,75 al 5 % en peso, preferiblemente del 1,5 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 1,75 al 3,75 % en peso, preferiblemente 0,75, 1,75, 1,25, 2,25, 2,75, 3,25, 3,75, 4,25, 4,5, 4,77 % en peso de un aglutinante, con la máxima preferencia 1,75, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a).

La capa de liberación inmediata a) puede comprender del 0,75 al 5 % en peso, preferiblemente del 1,5 al 4,5 % en peso, más preferiblemente del 1,75 al 3,75 % en peso, preferiblemente 0,75, 1,75, 1,25, 2,25, 2,75, 3,25, 3,75, 4,25, 4,5, 4,77 % en peso de un aglutinante, con la máxima preferencia 1,75, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a). El material de carga, el disgregante, el lubricante, el agente deslizante y el aglutinante se seleccionan preferiblemente de entre los compuestos anteriormente mencionados. La capa de liberación inmediata a) puede contener además del 3 al 6 % en peso, preferiblemente del 4 al 5 % en peso, más preferiblemente del 4,5 al 4,9 % en peso, tal como el 4,9 % en peso, de ramipril y puede consistir en ramipril y los excipientes mencionados anteriormente en las cantidades indicadas. Aún más preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) contiene o consiste en 4,9 % de ramipril, 86,35 % en peso de lactosa monohidrato, 5 % en peso de croscarmelosa sódica, 1,75 % en peso de alcohol polivinílico y 2 % en peso de estearil fumarato de sodio, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a).

Según otra realización especialmente preferida, la capa de liberación sostenida b) comprende del 25 al 45 % en peso, preferiblemente del 30 al 42 % en peso, más preferiblemente del 32 al 37 % en peso, del agente de liberación sostenida, del 50 al 70 % en peso, preferiblemente del 52 al 69 % en peso, más preferiblemente del 57 al 63 % en peso de un material de carga, del 4,0 al 5,0 % en peso, preferiblemente del 4,2 al 5,5 % en peso, con la máxima preferencia 4,3 % en peso de un aglutinante, del 0,2 al 0,6 % en peso, preferiblemente del 0,3 al 0,5 % en peso, con la máxima preferencia 0,5 % en peso de un lubricante y del 0,1 al 0,5 % en peso, preferiblemente del 0,2 al 0,3 % en peso, con la máxima preferencia 0,2 % en peso de un agente deslizante, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

Preferiblemente, no contiene ningún disgregante. El agente de liberación sostenida, el material de carga, el lubricante, el agente deslizante y el aglutinante se seleccionan preferiblemente de entre los compuestos anteriormente mencionados. La capa de liberación sostenida b) puede contener además del 0,25 al 2 % en peso, preferiblemente del 0,5 al 1,50 % en peso, más preferiblemente del 0,75 al 1,25 % en peso, tal como el 0,75 % en peso, de indapamida y consistir en indapamida y los excipientes mencionados anteriormente en las cantidades indicadas. Más preferiblemente, la capa de liberación sostenida b) contiene o consiste en un 0,75 % en peso de indapamida, un 52,25 % en peso de lactosa monohidrato, un 4,30 % en peso de polivinilpirrolidona, un 42,00 % en peso de hipromelosa K4M, un 0,20 % en peso de sílice coloidal anhidra y un 0,50 % en peso de estearato de magnesio basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b) o la capa de liberación sostenida b) contiene o consiste en un 0,75 % en peso de indapamida, un 52,25 % en peso de lactosa monohidrato, un 4,30 % en peso de polivinilpirrolidona, un 22,00 % en peso de hipromelosa K4M, un 20,00 % en peso de hipromelosa E4M, un 0,20 % en peso de sílice coloidal anhidra y un 0,50 % en peso de estearato de magnesio basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b). Aún más preferiblemente, la capa de liberación sostenida b) contiene o consiste en un 0,75 % en peso de indapamida, un 62,25 % en peso de lactosa monohidrato, un 4,30 % en peso de polivinilpirrolidona, un 32,00 % en peso de hipromelosa K4M, un 0,20 % en peso de sílice coloidal anhidra y un 0,50 % en peso de estearato de magnesio basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b) o la capa de liberación sostenida b) contiene o consiste en un 0,75 % en peso de indapamida, un 62,25 % en peso de lactosa monohidrato, un 4,30 % en peso de

polivinilpirrolidona, un 20,00 % en peso de hipromelosa K4M, un 12,00 % en peso de hipromelosa E4M, un 0,20 % en peso de sílice coloidal anhidra y un 0,50 % en peso de estearato de magnesio basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).

5 En una variante preferida de la composición farmacéutica, la capa LI y la capa LS forman un comprimido bicapa y la capa LS contiene una matriz de HPMC o HEC que permite la liberación sostenida de indapamida. La liberación sostenida de indapamida puede caracterizarse además por el grosor de la matriz de HPMC o HEC después del hinchamiento, es decir, en el estado hinchado.

10 Tras la inmersión de la capa seca de liberación sostenida b) en 30 a 35 ml de un medio: pH = 1,2 (solución acuosa de HCl 0,1 M) durante 1 hora y, posteriormente, en 30 a 35 ml de un tampón fosfato medio, pH = 4,5, durante 1 h, contenido en un vaso de precipitados, colocándose el vaso de precipitados en un baño agitado suavemente y calentado a 37 °C, la matriz de la capa de liberación sostenida b) está en un estado hinchado y tiene un grosor en el intervalo de 6,5-8,0 mm, preferiblemente de 6,7-7,3 mm.

15 Las mediciones del grosor se realizan en la capa LS, hinchada en un medio que se asemeja a las condiciones in vivo. Tal grosor de la capa LS hinchada es favorable para obtener una liberación sostenida de indapamida de la matriz de HPMC para obtener un perfil deseable de tiempo/concentración de indapamida. Antes del hinchamiento, la capa de liberación sostenida seca tiene un grosor en el intervalo de 3,0 a 5,0 mm, preferiblemente de 3,2 - 3,5 mm. El grosor de la capa de liberación sostenida b) en el estado hinchado está en un intervalo de 6,5-8,0 mm, preferiblemente de 6,7-7,3 mm, y para una matriz hinchada de este tipo, el parámetro de trabajo está por debajo de 38-37 N*mm.

20 Preferiblemente la composición farmacéutica de la presente invención tiene una tasa de disolución in vitro, una tasa de liberación por disolución de la indapamida del 10 al 30 % en peso, preferiblemente del 12 al 19 % en peso de indapamida en 2 h, del 40 al 65 % en peso en 8 h, del 45 al 65 % en peso en 10 h y más del 85 % en peso en 21 h, basados en el contenido total de indapamida determinado mediante el uso de Aparato de paletas "2" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 a 37,0 °C ± 0,5 °C y 50 rpm, y una tasa de disolución del ramipril del 85 % en peso, preferiblemente del 90 % en peso, con la máxima preferencia el 97 % en peso de ramipril en 15 minutos, basados en el contenido total de ramipril determinado el uso de Aparato de cestas "1" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 500 ml de HCl 0,1 M (pH 1,2) a 37,0 °C ± 0,5 °C y 100 rpm.

25 En otro aspecto, la invención se refiere al método de fabricación de la composición farmacéutica de liberación prolongada. El método permite la producción de la composición farmacéutica utilizando herramientas convencionales y tecnologías farmacéuticas conocidas, al tiempo que simplifica significativamente el proceso de fabricación y reduce sus costes en comparación con los estándares de fabricación conocidos en la técnica. La composición farmacéutica, en particular en forma de comprimido bicapa, se puede preparar mediante un método que comprende compresión directa, granulación seca o granulación húmeda para elaborar la capa de liberación inmediata y la capa de liberación sostenida b).

30 Por lo tanto, un método de fabricación de la composición farmacéutica de liberación prolongada comprende (a) una etapa de preparación de la capa de liberación inmediata a); (b) una etapa de preparación de la capa de liberación sostenida b); (c) una etapa de combinación de la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida (b) para formar un comprimido bicapa, en donde la capa de liberación sostenida (b) forma una primera capa, y la capa de liberación inmediata a) forma una segunda capa; y, opcionalmente, (d) una etapa de conformación de un recubrimiento alrededor de la primera y la segunda capas obtenidas en la etapa (c). Preferiblemente, se forma un recubrimiento, es decir, la etapa (d) se lleva a cabo preferiblemente.

35 En la etapa (a) y la etapa (b), la capa LI y la capa LS pueden prepararse independientemente usando una tecnología seca o húmeda, tal como la granulación seca o húmeda.

40 Se puede obtener un componente granulado seco de la capa LI o la capa LS usando granulación seca directa de una mezcla en polvo que comprende ramipril o indapamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, excipientes adecuados como se ha descrito anteriormente y, en el caso de la capa LS, un agente de liberación sostenida, como se ha descrito anteriormente, en particular al menos una de las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, preferiblemente 2700 - 5500, con la máxima preferencia 2500 - 5040 mPas, tal como 4000 mPas medidos según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso. Preferiblemente, el agente de liberación sostenida es una HPMC de calidad K4M o E4M o una HEC de calidad HHX. También se pueden incluir otros excipientes, si es necesario. Los excipientes adecuados, utilizados en farmacia, se pueden encontrar en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" editado por R. C. Rowe, P. J. Sheskey, y S. Owen, Pharmaceutical Press, edición VII. El método de granulación seca usado para obtener el componente de la capa LI (etapa (a)) o el componente de la capa LS (etapa (b)) se puede seleccionar de entre compactación con rodillo y compresión previa. Los métodos son conocidos por el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en el "Pharmaceutical Manufacturing Handbook" editado por Shayne Cox Gad, publicado por John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey.

65

Se pueden obtener componentes granulados húmedos de la capa LI o componentes de la capa LS usando un método de granulación adecuado conocido en la técnica usando mezclas en polvo que comprenden ramipril o indapamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, excipientes adecuados como se ha descrito anteriormente y, en el caso de la capa LS, un agente de liberación sostenida, como se ha descrito anteriormente, en particular al menos una de las calidades de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5000 mPas, preferiblemente 2700 - 5500 mPas, con la máxima preferencia 2500 - 5040 mPas, tal como 4000 mPas medidos según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 % en peso. También se pueden incluir otros excipientes, si es necesario. El método de granulación húmeda usado para obtener los componentes de la capa LI (etapa (a)) o los componentes de la capa LS (etapa (b)) se puede seleccionar de entre granulación de bajo cizallamiento, alto cizallamiento y granulación en lecho fluidizado. Preferiblemente, los componentes de la capa LI y los componentes de la capa LS se obtienen mediante granulación húmeda (etapas (a) y (b)).

Las operaciones de mezcla se pueden realizar en un mezclador adecuado, preferiblemente en un mezclador de recipientes.

Según una realización del método, los componentes de la capa LI a) y/o la capa LS b) se preparan usando granulación seca (etapas (a) y (b)). En tal variante, el método comprende preferiblemente las siguientes etapas: (I) mezclar ramipril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con todos los excipientes excepto el lubricante y, en el caso de los componentes de la capa LS, con al menos un agente de liberación sostenida hasta lograr la homogeneidad; II) añadir una parte del lubricante y posterior mezcla; III) granulación seca mediante compactación con rodillo o compresión previa; IV) fragmentar los comprimidos intermedios o láminas resultantes mediante una técnica de molienda para producir gránulos; V) añadir la parte restante del lubricante y posterior mezcla.

En los métodos de granulación seca, las partículas de la mezcla de polvo primario se agregan a alta presión utilizando uno de dos procesos principales de granulación seca: compactación con rodillo o compresión previa. En ambos casos los productos intermedios, comprimidos intermedios o láminas, se descomponen utilizando una técnica de molienda adecuada para producir material granulado, que se puede tamizar de forma adicional para separar la fracción del tamaño deseado.

Según otra realización del método, la capa LI a) y/o la capa LS b) se preparan mediante granulación húmeda (etapas (a) y (b)) y posterior compresión en las respectivas capas. En tal variante, el método comprende preferiblemente las siguientes etapas: I) mezclar el ramipril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un solo material de carga, al menos un solo disgregante, opcionalmente otros excipientes y, en el caso de los componentes de la capa LS, al menos un agente de liberación sostenida en un granulador de alto cizallamiento hasta lograr la homogeneidad; II) granular la mezcla de la etapa I) mediante la adición de una solución aglutinante en agua u otro agente de procesamiento, tal como un alcohol, p. ej. etanol, o con una mezcla de los mismos; III) deshidratar y unificar los tamaños de los gránulos secos mediante tamizado o cribado; y, opcionalmente, IV) añadir una fase extragranular que comprende lubricante y/o una mezcla de material de carga y agente deslizante y/o un absorbente y un agente deslizante.

El ramipril y la indapamida también pueden someterse a un proceso de granulación húmeda (p. ej., bajo cizallamiento, alto cizallamiento o en un lecho fluidizado), para mejorar su solubilidad. La granulación húmeda facilita la obtención de los perfiles de liberación in vitro e in vivo deseados. El granulado húmedo resultante se seca y, por ejemplo, se tamiza para obtener una distribución adecuada de las partículas, lo que permite una combinación duradera con el otro componente y los excipientes adicionales.

Según una realización preferida del método, la capa LI a) se prepara usando granulación húmeda (etapa (a)), y los componentes de la capa LS b) se preparan usando granulación húmeda (etapa (b)).

En la etapa (c) del método, los componentes resultantes de la capa de liberación inmediata a) y la capa de liberación sostenida b) se combinan entre sí, y se comprimen en capas separadas en un comprimido, opcionalmente seguido de la conformación de un recubrimiento en la etapa (d), dando como resultado una forma farmacéutica unitaria. Preferiblemente, la composición farmacéutica final de dosis fija de ramipril e indapamida se prepara usando una tecnología de formación de comprimidos bicapa en la etapa (c).

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de la capa LI, la capa LS y la composición farmacéutica

Se presentan capas LI (LI1 a LI8) y capas LS (LS1 a LS/9) ilustrativas según la presente invención en las Tablas 1 y 2 a continuación.

La composición de las concentraciones de 10/1,5 mg y 5/1,5 mg de ramipril de LI/indapamida de LS es cuantitativamente proporcional, es decir, la relación entre la cantidad de cada excipiente y la cantidad de principio activo en la capa de comprimido particular es la misma para ambas concentraciones.

Tabla 1. Composiciones de capas LI ilustrativas

5	Capa LI		LI1		LI2		LI3		LI4		LI5		LI6		LI7		LI8	
		Componente	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
10	intragranular	Ramipril	10	4,90	5,00	4,90	10,00	4,90	10,00	4,90	10,00	4,90	10,00	4,90	10,00	4,90	10,00	4,90
		Lactosa monohidrato	176,15	86,35	88,08	86,35	177,17	86,85	175,13	85,85	174,11	85,35	173,09	84,85	172,07	84,35	171,05	83,85
		Croscarmelosa sódica	5,10	2,50	2,55	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50
		Alcohol polivinílico	3,57	1,75	1,78	1,75	2,55	1,25	4,59	2,25	5,61	2,75	6,63	3,25	7,65	3,75	8,67	4,25
15	extragranular	Croscarmelosa sódica	5,10	2,50	2,55	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50	5,10	2,50
		Estearil fumarato de sodio	4,08	2,00	2,04	2,00	4,08	2,00	4,08	2,00	4,08	2,00	4,08	2,00	4,08	2,00	4,08	2,00
		TOTAL	204,0	100,0	102,0	100,0	204,0	100,0	204,0	100,0	204,0	100,0	204,0	100,0	204,0	100,0	204,0	100,0
20		Relación de % en peso de RAM:PVA		2,80		2,80		3,92		2,18		1,78		1,51		1,31		1,15

Tabla 2a. Composiciones de capas LS ilustrativas según la invención

25	Capa de indapamida LS	Componente	LS1		LS2		LS3		LS 4		LS 5		LS 6		LS 7		LS 8	
			[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
30	Intragranular	Indapamida	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75
		Lactosa monohidrato	124,5	62,25	114,5	57,25	104,5	52,25	114,5	57,25	104,5	52,25	104,5	52,25	104,5	52,25	104,5	52,25
		Povidona K-30	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3
		Disolvente de granulación etanol al 96 % (v/v): agua (50:50)	c.s.p.	-	c.s.p.	-	c.s.p.	-	c.s.p.	-	c.s.p.	-	c.s.p.	-	c.s.p.	-	c.s.p.	-
40	Extragranular	HPMC K4M	64	32	74	37	84	42					42	21				
		HPMC E4M							74	37	84	42	42	21			42	21
		HEC HHX													84	42	42	21
		Sílice coloidal	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2
		Estearato de magnesio	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5
		TOTAL	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

Tabla 2b. Composiciones de capas LS comparativas ilustrativas

50	Capa de indapamida LS	Componente	COMP LS1		COMP LS2		COMP LS3		COMP LS4		COMP LS5		COMP LS6		COMP LS7		COMP LS8	
			[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
55	Intragranular	Indapamida	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75	1,5	0,75
		Lactosa monohidrato	104,5	52,25	138,5	69,25	124,5	62,25	104,5	52,25	124,5	62,25	104,5	52,25	124,5	62,25	124,5	62,25
		Povidona K-30	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3	8,6	4,3
		Disolvente de granulación etanol al 96 % (v/v): agua (50:50)	c.s.p.		c.s.p.		c.s.p.		c.s.p.		c.s.p.		c.s.p.		c.s.p.		c.s.p.	
60	Extragranular	HPMC K15M	84	42	50	25	64	32	84	42								
		HPMC K100M									64	32	84	42				
		HPMC K200M													64	32		
		HPMC K35															64	32
		Sílice coloidal	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2
		Estearato de magnesio	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5
		TOTAL	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200	100

En los siguientes procedimientos, las cantidades de los componentes se usaron tal como se especifica en las Tablas 1 y 2. Como recubrimiento comercial se usó Opadry II (Opadry II 85F18422) en una cantidad de 12,12 mg por comprimido (el 3,0 % en peso calculado con respecto al peso total del comprimido bicapa), los núcleos de los comprimidos se recubren hasta un aumento de peso de aproximadamente el 3 % con una recubridora de comprimidos tal como Glatt GC Smart equipada con un tambor de recubrimiento totalmente perforado.

Preparación del granulado de los componentes de la capa LI

El granulado comprimido adicionalmente en capas LI se prepara como se indica a continuación:

1. Pesaje del ramipril, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, poli(alcohol vinílico) y agua purificada (es decir, el principio activo, material de carga, disgregante, aglutinante y agente de procesamiento).

2. Mezclado de ramipril, lactosa monohidrato y el 50 % de la croscarmelosa sódica en un granulador de alto cizallamiento (es decir, el principio activo, material de carga o disgregante).

3. Preparación de la solución aglutinante: Poli(alcohol vinílico), agua purificada (es decir, aglutinante, agente de procesamiento)

4. La granulación húmeda usando la mezcla de la etapa 2 y la solución aglutinante de la etapa 3 se realiza en un granulador de alto cizallamiento. Tiempo de granulación de 1 a 3 min. El aspecto de la mezcla húmeda se evaluó presionando la masa.

5. Dimensionamiento húmedo del granulado obtenido en la etapa 4 en un molino de tamiz cónico, IPC - tamaño de tamiz de 3 a 6 mm.

6. Deshidratación del granulado dimensionado obtenido en la etapa 5 en un secador de lecho fluidizado a una temperatura máxima de 40 °C, los niveles aceptados del LD están en un intervalo del 0,5 al 2 % en peso.

7. Dimensionamiento del granulado obtenido en la etapa 6 en una máquina de dimensionamiento, IPC - Tamaño de tamiz 0,8-1,5 mm

8. Pesaje del 50 % restante de croscarmelosa sódica (es decir, el disgregante).

9. Mezcla del granulado dimensionado obtenido en la etapa 7 con un 50 % de croscarmelosa sódica en un mezclador de contenedor. Tiempo de mezcla 15-25 min.

10. Mezcla del granulado de la etapa 9 estearil fumarato de sodio (lubricante) en un mezclador de contenedor. Tiempo de mezcla de 3 a 5 min.

Preparación del granulado de los componentes de la capa LS

Las capas LS se preparan como se indica a continuación:

1. Pesaje de la indapamida, lactosa monohidrato, agua purificada, etanol y povidona K-30 (es decir, el principio activo, material de carga, aglutinante, lubricante, disgregante y agente de procesamiento).

2. Mezclado de indapamida, povidona K-30 y lactosa monohidrato en un granulador de alto cizallamiento (es decir, indapamida, material de carga, agente y disgregante).

3. Preparación de la solución aglutinante: mezclado de agua purificada y etanol (es decir, aglutinante y agentes de procesamiento)

4. La granulación húmeda usando la mezcla de la etapa 2 y la solución aglutinante de la etapa 3 se realiza en un granulador de alto cizallamiento. Tiempo de granulación de 1 a 3 min. El aspecto de la mezcla húmeda se evaluó presionando la masa.

5. Dimensionamiento húmedo del granulado obtenido en la etapa 4 en una máquina de dimensionamiento, IPC - tamaño de tamiz de 3 a 6 mm.

6. Deshidratación del granulado dimensionado obtenido en la etapa 5 en un secador de lecho fluidizado a una temperatura máxima de 55 °C, los niveles aceptados del LD están en un intervalo del 0,5 al 1.5 %.

7. Dimensionamiento del granulado obtenido en la etapa 6 en una máquina de dimensionamiento, IPC - Tamaño de tamiz 0,5-1,5 mm

8. Mezcla del granulado dimensionado obtenido en la etapa 7 con hipromelosa y sílice coloidal (es decir, agente de liberación sostenida, agente deslizante)

5 9. Mezcla del granulado de la etapa 8 con estearato de magnesio (es decir, lubricante) en un mezclador de contenedor. Tiempo de mezcla de 3 a 5 min.

Preparación de comprimidos bicapa

10 Los granulados de la mezcla final se comprimen en comprimidos bicapa con la ayuda de una máquina giratoria de prensado. La capa LS es la primera capa del comprimido bicapa. Durante el proceso de compresión, se deben cumplir los siguientes requisitos de los comprimidos (Tabla 3).

Tabla 3. Requisitos durante el proceso de compresión

15	Parámetros de los núcleos de los comprimidos	Requisitos
	Apariencia	Núcleos de comprimido redondos, biconvexos, blancos a blancos hueso, lisos
20	Masa media de la capa de liberación sostenida	200 mg (190 - 210 mg)
	Masa media de la capa de liberación inmediata	102 o 204 mg (97-107 o 194-214 mg)
	Masa promedio de núcleos de comprimido	302 o 404 mg (287-317 o 384-424 mg)
25	Dureza de los núcleos de comprimido	60 - 150 N
	Friabilidad	NMT 1,0 %

30 Para la composición farmacéutica LI1+LS1 e LI2+LS1, los procesos anteriores se usaron para preparar lotes de comprimidos bicapa usando 51 kg del granulado de los componentes de la capa de liberación sostenida y 39 kg del granulado de componentes de la capa de liberación inmediata.

Recubrimiento de comprimidos bicapa

35 La cantidad especificada del sistema de recubrimiento de película se agrega a un recipiente con agua purificada mientras se agita y se mezcla. Los núcleos de los comprimidos obtenidos se recubren con película y se obtienen comprimidos bicapa de ramipril/indapamida recubiertos con película.

Ejemplo 2. Estudios de disolución

40 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención LI1/LS4, LI2/LS1, LI3/LS4, LI1/LS1, LI2/LS8, LI2/LS6 y las formulaciones de referencia comercializadas de ramipril Tritace 10 mg e indapamida [Tertensif LS 1,5 mg], así como los ejemplos comparativos LI2/COMP LS3 e LI2/COMP LS2 se sometieron a ensayos de disolución realizados según los métodos de ensayo descritos en Tabla 4, a continuación

45 Tabla 4 Parámetros del ensayo de disolución

	Parámetro	Condiciones del ensayo de disolución para indapamida	Condiciones del ensayo de disolución para ramipril
50	Medio:	Tampón fosfato pH 6,8	HCl 0,1 M (pH 1,2)
	Volumen [ml]:	900	500
	Tipo de aparato:	Tipo de aparato: 2 (paletas con plomadas, según la 8.ª edición de la Farmacopea Europea)	Tipo de aparato: 1 (cestas, según la 8.ª edición de la Farmacopea Europea)
55	Temperatura	37 °C ± 0,5 °C	37 °C ± 0,5 °C
	RPM:	50	100
60	Puntos temporales [min]:	60, 120, 180, 240, 360, 480, 600, 720, 900, 1080, 1260, 1440	10, 15, 20, ensayo infinito

Las cantidades del principio activo liberadas de los comprimidos sometidos a ensayo se determinan mediante HPLC. El valor medio calculado a partir de 6 comprimidos se indica en las Tablas siguientes. Los requisitos se presentan en la Tabla 5.

65 Tabla 5.

	REQUISITOS	LI1/LS4	LI2/LS1	Tertensif LS de referencia 1,5 mg o Tritace 10 mg
5	Disolución de ramipril	Después de 15 minutos	Después de 15 minutos	Después de 15 minutos
10	para cada comprimido ≥ 85 % ($S_1 = Q + 5$; $Q = 80$ %) El ensayo adicional es aceptable	Valor medio 97,1 % en peso, valor mín. 94,9 % en peso valor máx. 99,4 % en peso	Valor medio 95,3 % en peso valor mín. 86,2 % en peso valor máx. 98,6 %	Valor medio 90 % en peso valor mín. 87 % en peso valor máx. 92 % en peso
15	Disolución de indapamida	- 2 horas	---	- 2 horas
20	- 2 horas: 10 % en peso < U < 30 % en peso	Media = 16,8 % en peso mín. = 15,0 % en peso		Media = 9,2 % Mín. = 7,6 %
25	- 8 horas: 45 % en peso < U < 65 % en peso	máx. = 18,6 % en peso		Máx. = 10,2 %
30	- 21 horas: ≥ 85 % en peso (Q=80 % en peso)	- 8 horas Media = 56,5 % en peso Mín. = 51,6 % en peso Máx. = 61,1 % - 21 horas Media = 93,4 % en peso Mín. = 88,8 % en peso Máx. = 94,1		- 8 horas Media = 52,1 Mín. = 49,8 % Máx. = 54,3 % - 21 horas Media = 91,5 % Mín. = 82,4 % Máx. = 95,5 %
35	Cada comprimido	---	- 2 horas	- 2 horas
40	- 2 horas: 10 % en peso < U < 30 % en peso		Media = 13,8 % en peso mín. = 12,3 %	Media = 9,2 % Mín. = 7,6 %
45	- 10 horas: 45 % en peso < U < 65 % en peso		máx. = 15,1 % - 10 horas Media = 57,3 %	Máx. = 10,2 % - 10 horas Media = 64,1 %
	- 24 horas: ≥ 80 % en peso (Q=75 % en peso)		Mín. = 51,2 % en peso Máx. = 61,9 % - 24 horas Media = 91,0 % Mín. = 83,8 % en peso Máx. = 96,1 %	Mín. = 58,8 % Máx. = 69,5 % - 24 horas Media = 95,1 % Mín. = 86,4 % Máx. = 100,1 %

Tabla 6. Ensayo de disolución para comprimidos de RAM/IND comprimidos de 10 mg / 1,5 mg

Datos de disolución - HCl 0,1 M			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8			Datos de disolución - HCl 0,1 M			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8		
Comprimidos de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg - RAM LI3			Comprimidos de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg - IND LS4, factor f2- 62,3			Comprimidos de referencia de ramipril, Tritace 10 mg			Comprimidos de referencia de indapamida, Tertensif LS 1,5 mg		
Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	94,0	4,9	60	8,4	9,0	10	99,3	2,2	60	3,9	8,7
15	97,1	1,7	120	16,8	8,4	15	99,4	2,3	120	9,2	8,4
20	97,6	1,4	180	24,6	7,9	20	99,5	2,3	180	16,0	8,3
inf	98,2	1,2	240	32,0	7,5	inf	99,4	2,3	240	23,3	6,9

5	Datos de disolución - HCl 0,1 M			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8			Datos de disolución - HCl 0,1 M			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8		
	Comprimidos de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg - RAM LI3			Comprimidos de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg - IND LS4, factor f2- 62,3			Comprimidos de referencia de ramipril, <u>Tritace</u> 10 mg			Comprimidos de referencia de indapamida, Tertensif LS 1,5 mg		
	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]
10				360	45,2	7,3				360	38,0	4,4
				480	56,5	7,1				480	52,1	2,8
				600	65,9	6,7				600	64,1	5,2
15				720	73,5	6,3				720	72,3	6,5
				900	82,3	5,6				900	80,4	6,3
				1080	88,8	4,9				1080	86,6	5,3
20				1260	93,4	4,3				1260	91,5	4,5
				1440	96,7	3,9				1440	95,1	3,9

Tabla 7. Ensayo de disolución para comprimidos de RAM/IND comprimidos de 10 mg / 1,5 mg

25	Datos de disolución - HCl 0,1 M			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8			Datos de disolución - HCl 0,1 M			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8		
	Comprimidos de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg - RAM LI1			Comprimidos de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg - IND LS1, factor f2=64,6			Comprimidos de referencia de ramipril, <u>Tritace</u> 10 mg			Comprimidos de referencia de indapamida, Tertensif LS 1,5 mg		
30	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	95,3	3,4	60	6,7	7,3	10	99,3	2,2	60	3,9	8,7
	15	95,3	4,7	120	13,8	6,83	15	99,4	2,3	120	9,2	8,4
40	20	97,7	1,2	180	20,5	6,9	20	99,5	2,3	180	16,0	8,3
	inf	98,2	1,4	240	26,9	6,9	inf	99,4	2,3	240	23,3	6,9
				360	38,3	6,9				360	38,0	4,4
				480	48,4	6,8				480	52,1	2,8
45				600	57,3	6,6				600	64,1	5,2
				720	64,9	6,3				720	72,3	6,5
				900	74,0	6,1				900	80,4	6,3
50				1080	81,1	5,8				1080	86,6	5,3
				1260	86,61	5,5				1260	91,5	4,5
				1440	91,0	5,2				1440	95,1	3,9

Tabla 8. Ensayo de disolución para comprimidos de RAM/IND comprimidos de 5 mg / 1,5 mg

60	Datos de disolución - HCl 0,1 M f2 = 56,1			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8			Datos de disolución - HCl 0,1 M f2 = 62,0			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8		
	Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - RAM LI2			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - IND LS8			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - RAM LI2			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - IND LS6		
65	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Datos de disolución - HCl 0,1 M f2 = 56,1			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8			Datos de disolución - HCl 0,1 M f2 = 62,0			Datos de disolución - tampón fosfato pH 6,8		
Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - RAM LI2			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - IND LS8			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - RAM LI2			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - IND LS6		
Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]	Punto temporal [min]	Media [%]	DER [%]
10	91,2	3,6	60	6,5	4,1	10	90,6	2,2	60	9,5	7,0
15	92,8	2,5	120	13,0	4,3	15	92,5	1,6	120	17,6	7,3
20	93,6	2,3	180	19,1	4,7	20	93,4	1,2	180	25,3	8,1
inf	94,7	2,1	240	25,0	5,0	inf	94,5	1,0	240	32,3	8,3
			360	35,8	5,5				360	44,6	7,9
			480	45,3	5,4				480	55,1	7,8
			600	53,5	5,3				600	63,9	7,5
			720	60,6	5,2				720	71,4	7,2
			900	69,4	5,1				900	80,4	6,7
			1080	76,4	5,1				1080	87,4	6,3
			1260	82,3	5,0				1260	92,8	5,7
			1440	87,3	4,9				1440	96,9	5,0

Tabla 9. Ensayo de disolución para comprimidos de RAM/IND comprimidos 5 mg / 1,5 mg con capas LS comparativas

Datos de disolución -			Datos de disolución -			Datos de disolución - 0,1			Datos de disolución -		
Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - RAM LI2			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - IND LS2COMP Factor F2 frente a referente = 47,2 - no comparable con el referente			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - RAM LI2			Comprimidos de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg - IND - IND LS3COMP Factor F2 frente a referente = 48,0 - no comparable con el referente		
Tiempo	Media	DER	Tiempo	Media	DER	Tiempo	Media	DER	Tiempo	Media	DER
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	90,2	3,2	60	5,6	6,5	10	90,5	2,0	60	5,8	7,5
15	92,5	2,4	120	11,2	6,5	15	91,5	1,7	120	11,2	5,0
20	92,6	2,3	180	16,8	6,8	20	93,6	1,5	180	16,5	4,6
inf	95,7	2,0	240	22,1	6,6	inf	95,5	1,1	240	21,7	4,8
			360	31,9	6,3				360	31,4	4,8
			480	40,5	6,3				480	40,4	4,6
			600	48,2	6,4				600	48,2	4,2
			720	54,9	6,3				720	55,5	4,6
			900	63,4	6,2				900	64,5	4,5
			1080	70,5	6,1				1080	71,9	4,7
			1260	76,4	6,1				1260	78,0	4,9
			1440	81,4	6,0				1440	83,1	5,1

La cantidad de ramipril disuelta en los comprimidos según la presente invención y el fármaco de referencia Tritace 10 mg superó el 85 % en peso en 15 minutos, por lo tanto, se supone que los perfiles de disolución del PA de ambos productos son afines sin una evaluación matemática adicional según la "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

Los perfiles de disolución de indapamida de los comprimidos sometidos a ensayo según la presente invención y los fármacos de referencia (Tertensif LS 1,5 mg) se evaluaron en un tampón a pH 6,8 sobre la base del factor de afinidad f_2 calculado. El valor obtenido de factores $f_2 > 50$ (por ejemplo, 62,3 o 64,6) confirma que los perfiles de disolución son afines.

- 5 Los valores calculados del factor de afinidad f_2 para los perfiles de disolución de Indapamida para las composiciones LSCOMP comparativas fueron <50 , lo que significa que estas composiciones no son adecuadas para ser utilizadas en tratamientos en los que se requiere indapamida.

Ejemplo 3. Prueba de hinchamiento - análisis de la textura de la matriz LS

- 10 En el ejemplo 3, se investigaron las propiedades de hinchamiento de la capa LS que tiene una matriz polimérica de HPMC o HEC y la disolución de indapamida de la capa LS. Para la prueba de hinchamiento, las muestras se prepararon como se indica a continuación. El tiempo y las condiciones del ensayo se ajustan para lograr la disolución completa de la capa LI e imitar las características de hinchamiento de la capa LS después de 2 h de tiempo medio de retención en el estómago del comprimido sometido a ensayo.

- 15 Preparación de muestras: Los comprimidos ($n = 5$) se colocan en un vaso de precipitados relleno con el medio: pH=1,2 (solución acuosa de HCl 0,1 M). El vaso de precipitados se coloca en un baño agitado suavemente y calentado a una temperatura de 37 °C. Después de 1 hora, el medio de incubación se cambia a tampón fosfato a pH=4,5. Los comprimidos se incuban durante 1 hora siguiente. El tiempo y las condiciones del ensayo se ajustan para lograr la disolución completa de la capa LI y el hinchamiento característico de la capa LS después de 2 h en estado de ayuno.

- 20 Las muestras hinchadas se sometieron a ensayo usando un texturómetro común. Antes del ensayo, la sonda del texturómetro se calibró contra la plataforma de ensayo (es decir, un portaobjetos vacío).

- 25 Una vez que la capa LI del comprimido se disolvió por completo (completándose después de 2 h de incubación), la capa LS hinchada (es decir, la capa LS es el estado hinchado) de los comprimidos se transfirió del vaso de precipitados a portaobjetos y se sometió a ensayo individualmente.

- 30 Para el análisis de los datos, los valores de interés para una muestra se obtuvieron mediante una macro incluida en el software del texturómetro TA.XTplus. La macro cuantifica el grosor medido del gel y el trabajo total de penetración de la sonda en toda la matriz hinchada. Se calcularon los valores medios de 5 comprimidos. Los resultados se resumen en la Tabla 5, que indica el grosor de la capa LS antes del hinchamiento, el intervalo de grosor de los resultados individuales después del hinchamiento y el grosor promedio después del hinchamiento. Se utilizaron los siguientes ajustes:

- 35 Instrumento/software: Texturómetro TA.XTplus (Stable Micro Systems Ltd)/Exponente

Accesorio: Célula de carga - 5 kg; Sonda de cilindro

- 40 Ajustes del texturómetro: Modo: Medir la distancia en compresión; Velocidad previa a la prueba: 1,0 mm/s⁻¹; Velocidad de ensayo: 0,1 mm/s Velocidad posterior a la prueba: 5,0 mm/s; Modo objetivo: Fuerza.

- 45 Tabla 10. Grosor de la capa LS inicial e hinchada y parámetro de trabajo de la capa LS después de la incubación durante 1 h a pH = 1,2 y 1 h en tampón fosfato pH = 4,5 a 37 °C durante 1 hora.

	Trabajo [N*mm]	Grosor	Grosor	Grosor
LI1/LS1	27,25	7,1 - 7,6	7,3	3,2
LI2/LS4	33,97	6,5 - 7,2	6,8	3,2
LI1/LS2	37,02	6,7 - 6,9	6,7	3,2
LI2/LS8	32,58	7,2 - 7,5	7,3	3,2
LI2/LS1	30,12	6,6 - 7,1	6,9	3,2
LI5/LS1	35,04	6,6 - 7,4	7,0	3,2
LI3/LS4	27,74	7,4 - 8,2	7,9	3,2
LI2/LS3COMP	40,27	5,2 - 5,8	5,5	3,2
LI2/LS2COMP	44,20	5,5 - 5,9	5,7	3,2
LI1/LS1COMP	41,60	5,1 - 5,5	5,3	3,2
LI1/LS7COMP	42,20	5,0 - 5,2	5,1	3,2

La cantidad de disolución de indapamida de la capa LS se ha determinado según el ensayo de disolución del Ejemplo 2. Los valores medios de varios comprimidos se indican en la sección Disolución.

Se ha descubierto que el grosor de la capa LS hinchada se correlacionaba con el perfil de disolución de los comprimidos compuestos por la capa LI y la capa LS.

El punto temporal de 2 h de disolución se ha elegido como representativo de la correlación y como referente para la predicción del perfil de disolución completa requerido. Los valores de disolución en el punto temporal representativo de 2 h mostraron una liberación de indapamida a un nivel de aproximadamente 13 a 20 % en peso (un intervalo del 10 al 30 % en peso es aceptable para una composición de liberación prolongada) para los comprimidos bicapa compuestos de capa LI y capa LS. Se ha descubierto que los resultados son coherentes con los niveles esperados de indapamida liberada a lo largo del tiempo para proporcionar los valores apropiados in vivo, es decir, los niveles alcanzados para el Tertensif 1,5 mg LS de referencia (indapamida).

Las capas LS con un perfil de disolución de indapamida afín al de referencia tenían un grosor > 6,7 mm (en un intervalo de 6,5-8,0 mm, preferiblemente de 6,7-7,3 mm). Las capas LS para las cuales el valor de trabajo medido es inferior a 38-37 N*mmLos comprimidos de capa LS que comprenden en la capa LS HPMC con viscosidades fuera del intervalo 2500 - 5500 mPas (ejemplos comparativos, LSCOMP), se caracterizaron con un grosor tras el hinchamiento < 6,7 mm y estas capas LS no proporcionaron los perfiles de disolución de indapamida requeridos. Por lo tanto, el uso de calidades de HPMC con viscosidades fuera del intervalo de 2500 - 5500 mPas en la capa de indapamida LS no dará como resultado una composición bioequivalente, es decir, útil en medicina, que comprenda indapamida.

Ejemplo 4. Estudios de estabilidad

Los medicamentos deben cumplir con los requisitos de pureza química inmediatamente después de su preparación (cumplir con los límites indicados en la especificación de liberación del fármaco) y dentro del período establecido por las pautas pertinentes respecto a tiempo y condiciones de almacenamiento (cumplir con los límites indicados en la especificación de vida útil del fármaco).

Los requisitos para las sustancias relacionadas se establecieron según las directrices CPCP/ICH/367/96 (ICH Q6A), y CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)). El método cromatográfico interno para las sustancias relacionadas es selectivo para los productos de degradación de ramipril e indapamida según la Farmacopea. Las impurezas del ramipril se especifican en la Farmacopea N.º 04/2016:1368. Las impurezas de la indapamida se especifican en la Farmacopea N.º 01/2017:1108.

Se han llevado a cabo estudios de estabilidad con comprimidos de la invención según las composiciones LI1/LS1 e LI2/LS1, envasados en blísteres y cajas de cartón de PA-aluminio-PVC (laminado) y papel de aluminio en condiciones aceleradas (25 °C/60 % de humedad relativa y 40 °C/75 % de humedad relativa); los perfiles de disolución de los principios activos permanecieron sustancialmente sin cambios y no se observaron cambios en las formulaciones envejecidas.

Los resultados se presentan en las Tablas siguientes:

Tabla 11. Estabilidad en condiciones a largo plazo (25 °C, 60 % de humedad relativa) - ejemplo LI1/LS1

Parámetro	Comprimido bicapa de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg					
	Requisitos ¹	Inicio	1 M	6 M	12 M	18 M
Pureza cromatográfica						
- impureza D RAM	no más del 5,0 % en peso	0,16	0,30	0,32	0,34	0,35
- impureza E RAM	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada RAM	no más del 0,2 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza B IND	no más del 1,0 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada IND	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impurezas totales	no más del 6,5 % en peso	0,16 %	0,30 %	0,32 %	0,34 %	0,35 %

¹Los requisitos para los parámetros sometidos a ensayo durante el estudio de estabilidad se establecieron según las directrices CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A), y CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).

El contenido de los principios activos ramipril e indapamida se mantuvo estable y se observó un cambio de <2 % durante todo el período del ensayo.

Tabla 12. Estabilidad en condiciones a largo plazo (25 °C, 60 % de humedad relativa) - ejemplo LI2/LS1

Parámetro	Comprimido bicapa de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg					
	Requisitos ¹	Inicio	1 M	6 M	12 M	18 M
Pureza cromatográfica						
- impureza D RAM	no más del 5,0 % en peso	0,16	0,29	0,30	0,31	0,33
- impureza E RAM	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada RAM	no más del 0,2 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza B IND	no más del 1,0 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada IND	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impurezas totales	no más del 6,5 % en peso	0,16 %	0,29 %	0,30 %	0,31 %	0,33 %
¹ Los requisitos para los parámetros sometidos a ensayo durante el estudio de estabilidad se establecieron según las directrices CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A), y CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).						

El contenido de los principios activos ramipril e indapamida se mantuvo estable y se observó un cambio de <2 % durante todo el período del ensayo.

Tabla 13. Estabilidad en condiciones mejoradas (40 °C, 75 % de humedad relativa) - ejemplo LI1/LS1

Parámetro	Comprimido bicapa de RAM/IND 10 mg / 1,5 mg				
	Requisitos ¹	Inicio	1 M	3 M	6 M
Pureza cromatográfica					
- impureza D RAM	no más del 5,0 % en peso	0,16	1,58	1,76	2,08
- impureza E RAM	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada RAM	no más del 0,2 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza B IND	no más del 1,0 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada IND	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impurezas totales	no más del 6,5 % en peso	0,16 %	1,58 %	1,76 %	2,08 %
¹ Los requisitos para los parámetros sometidos a ensayo durante el estudio de estabilidad se establecieron según las directrices CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A), y CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).					

El contenido de los principios activos ramipril e indapamida se mantuvo estable y se observó un cambio de <2 % durante todo el período del ensayo.

Tabla 14. Estabilidad en condiciones mejoradas (40 °C, 75 % de humedad relativa) - ejemplo LI2/LS1

Parámetro	Comprimido bicapa de RAM/IND 5 mg / 1,5 mg				
	Requisitos ¹	Inicio	1 M	2 M	6 M
Pureza cromatográfica					
- impureza D RAM	no más del 5,0 % en peso	0,16	1,51	1,89	2,17
- impureza E RAM	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada RAM	no más del 0,2 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza B IND	no más del 1,0 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impureza máx. única no especificada IND	no más del 0,5 % en peso	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
- impurezas totales	no más del 6,5 % en peso	0,16 %	1,51 %	1,89 %	2,17 %
¹ Los requisitos para los parámetros sometidos a ensayo durante el estudio de estabilidad se establecieron según las directrices CPMP/ICH/367/96 (ICH Q6A), y CPMP/ICH/2738/99 (ICH Q3B (R2)).					

El contenido de los principios activos ramipril e indapamida se mantuvo estable y se observó un cambio de <2 % durante todo el período del ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral en forma de comprimido, que comprende una forma farmacéutica única:
 - a) una capa de liberación inmediata, que comprende ramipril y alcohol polivinílico en una relación de % en peso en un intervalo de 1,1 a 4,0 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
 - b) una capa de liberación sostenida, que comprende indapamida, un agente de liberación sostenida que es la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxietilcelulosa con una viscosidad en un intervalo de 2500 - 5500 mPas, medida según el método 2.2.8 de la Farmacopea Europea 7.0 en una solución acuosa al 2 %, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde, en la capa de liberación inmediata a), la relación en % en peso de ramipril a alcohol polivinílico está en un intervalo de 1,15 a 3,9, más preferiblemente de 1,7 a 2,85, tal como 2,8.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxietilcelulosa tienen una viscosidad en un intervalo de 2700 - 5500 mPas, con la máxima preferencia de 2500 - 5040 mPas, tal como 4000 mPas.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa de liberación inmediata a) comprende 10, 5 o 2,5 mg de ramipril calculados sobre un ácido libre de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida, calculados sobre la amida libre de indapamida; preferiblemente, la capa de liberación inmediata a) comprende 10 o 5 mg de ramipril, y la capa de liberación sostenida b) comprende 1,5 mg de indapamida.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la capa de liberación sostenida b) comprende del 25 al 45 % en peso del agente de liberación sostenida, preferiblemente del 30 al 42 % en peso y más preferiblemente del 32 al 37 % en peso, tal como el 32 % en peso del agente de liberación sostenida, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).
6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 5, en donde la HPMC es al menos una seleccionada del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de las calidades K4M o E4M y la HEC es hidroxietilcelulosa de calidad HHX o cualquier combinación de las mismas.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la capa de liberación inmediata a) comprende, al menos un excipiente, al menos uno de un material de carga, un disgregante, un aglutinante y un lubricante y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente, la capa de liberación inmediata b) comprende del 80-90 % en peso de un material de carga, del 0,5-3,0 % en peso de un lubricante y del 0,75 al 5 % en peso de un aglutinante, basados en el peso total de la capa de liberación inmediata a).
8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la capa de liberación sostenida b) comprende, al menos un excipiente, al menos uno de un material de carga, un agente de liberación sostenida, un aglutinante, un lubricante, un agente deslizante y cualquier combinación de los mismos, preferiblemente, la capa de liberación sostenida b) comprende del 25 al 45 % en peso del agente de liberación sostenida, del 50 al 70 % en peso de un material de carga, del 4,0 al 5,0 % en peso de un aglutinante, del 0,2 al 0,6 % en peso de un lubricante y del 0,1 al 0,5 % en peso de un agente deslizante, basados en el peso total de la capa de liberación sostenida b).
9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición farmacéutica tiene una tasa de disolución in vitro de indapamida que está en un intervalo del 10 al 30 % en peso, preferiblemente del 12 al 19 % en peso de indapamida en 2 h, del 40 al 65 % en peso en 8 h, del 45 al 65 % en 10 h y más del 85 % en peso en 21 h, basados en el contenido total de indapamida determinado mediante el uso del Aparato de paletas "2" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 900 ml de tampón fosfato, pH 6,8 a 37,0 °C $\pm$ 0,5 °C y 50 rpm, y una tasa de disolución de ramipril del 85 % en peso, preferiblemente del 90 % en peso, con la máxima preferencia el 97 % en peso de ramipril en 15 minutos, basados en el contenido total de ramipril determinado mediante el uso de Aparato de cestas "1" de la Farmacopea Europea, edición 8, en un volumen de 500 ml de HCl 0,1 M (pH 1,2) a 37,0 °C $\pm$ 0,5 °C y 100 rpm.
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende en la capa de liberación sostenida b) 1,5 mg de indapamida, 124,5 mg de lactosa monohidrato, 8,6 mg de povidona K-30, 64 mg de hipromelosa K4M, 0,4 mg de sílice, coloidal anhidra, 1 mg de estearato de magnesio y en la capa de liberación inmediata a) 10 mg de ramipril, 176,15 mg de lactosa monohidrato, 10,2 mg de croscarmelosa sódica, 3,57 mg de alcohol polivinílico y 4,08 mg de estearil fumarato de sodio;

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende en la capa de liberación sostenida b) 1,5 mg de indapamida, 124,5 mg de lactosa monohidrato, 8,6 mg de povidona K-30, 64 mg de hipromelosa K4M, 0,4 mg de sílice, coloidal anhidra, 1 mg de estearato de magnesio y en la capa de liberación inmediata a) 5 mg de ramipril, 88,08 mg de lactosa monohidrato, 5,1 mg de croscarmelosa sódica, 1,78 mg de alcohol polivinílico y 2,04 mg de estearil fumarato de sodio.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65