

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 385 988**

⑫ Número de solicitud: 201190015

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)



PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN PREVIO

B2

⑯ Fecha de presentación:

30.09.2009

⑰ Prioridad:

30.09.2008 HU P0800591

⑯ Fecha de publicación de la solicitud:

06.08.2012

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

23.08.2013

Fecha de la concesión:

28.11.2013

⑯ Fecha de publicación de la concesión:

11.12.2013

⑯ Titular/es:

**EGIS GYÓGYSZERGYÁR NYILVÁNOSAN
MŰKÖDŐ RÉSZVÉNYTÁRSASÁG (100.0%)
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest HU**

⑯ Inventor/es:

**WAGNER, László;
ZSIGMOND, Zsolt;
UJFALUSSY, György;
LEVENTISZNÉ-HUSZÁR, Magdolna;
TONKA-NAGY, Péter;
BÁRCZAY, Erzsébet;
GÓRA, Lászlóné;
SZELECZKI, Edit y
FÜLÖP, Ágnes**

⑯ Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

⑯ Título: **Composición farmacéutica sólida estable y procedimientos de preparación correspondientes**

⑯ Resumen:

Composición farmacéutica sólida estable y procedimientos de preparación correspondientes. Composición farmacéutica sólida estable que contiene amlodipina o sus sales farmacéuticas aceptables y bisoprolol o sus sales farmacéuticas aceptables así como excipientes farmacéuticamente aceptados, envasada en un envase impermeable a la humedad y que comprende menos de 0,5% del compuesto de la fórmula (3) sobre la base del peso de los principios activos.

ES 2 385 988 B2

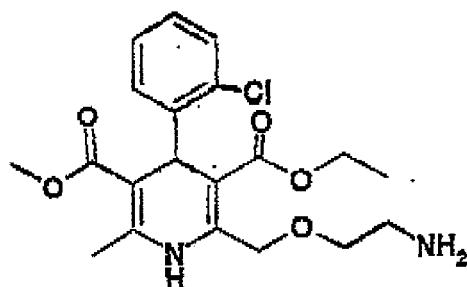
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA ESTABLE Y PROCEDIMIENTOS DE
PREPARACIÓN CORRESPONDIENTES

5

DESCRIPCION

CAMPO DE LA INVENCION

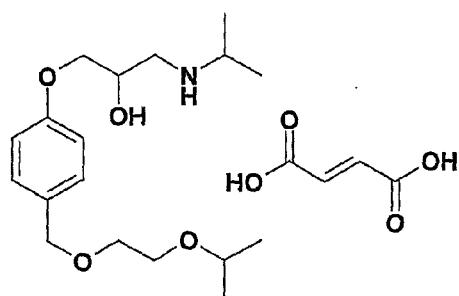
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida estable
10 que contiene amlodipina de fórmula



1.

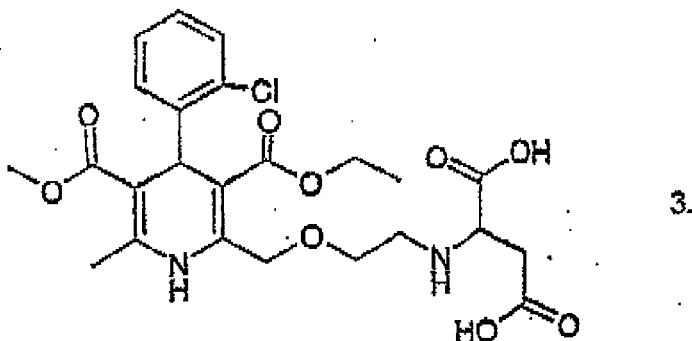
y bisoprolol como principios activos.

Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición
15 envasada en una cápsula impermeable a la humedad que comprende amlodipina base
o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, preferentemente besilato de
amlodipina y fumarato de bisoprolol de fórmula



2.

además de una carga, un disgregador, un lubricante y un agente antiadherente
20 utilizado en la industria farmacéutica, además, en la que la cantidad de compuesto
de ácido N-(2-{[4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-
2-piridinil]-metoxi}-etil)-asparagínico de fórmula



no excede del 0,5% durante la preparación y almacenamiento de la composición.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El valor de la presión sanguínea necesario para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular puede conseguirse mediante una medicina constituida por un solo compuesto o en la combinación óptima de dos compuestos según la práctica de la terapia "basada en datos probatorios".

Una politerapia es más eficaz, se necesitan generalmente cantidades menores de cada compuesto que en el caso de una monoterapia, por lo tanto los efectos secundarios disminuyen y la observancia de las prescripciones médicas por parte de los pacientes aumenta.

15 Debido a estas ventajas la función de la politerapia de productos farmacéuticos aumenta en el tratamiento de la hipertensión y las complicaciones de la misma. Se utilizan por lo general combinaciones de bloqueadores beta, diuréticos, inhibidores de la ECA, de los BRA, bloqueadores del canal de calcio respectivamente.

20 Recientemente, para mejor "observancia de las prescripciones médicas por parte del paciente" y reducción de costes de la terapia estas combinaciones se comercializan cada vez más frecuentemente denominadas como formas de "combinación fija" que comprenden ambos principios activos en una sola forma farmacéutica.

25 La utilización de las combinaciones fijas es recomendada inequívocamente por las directrices internacionales.

Varias combinaciones fijas que comprenden bloqueadores del canal de calcio

("antagonistas del calcio") y bloqueadores beta utilizados preferentemente para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho se han comercializado recientemente, tales como comprimidos que contienen felodipina y metoprolol o nifedipina y atenolol.

5 La combinación fija de amlodipina y bisoprolol no se ha comercializado todavía, pero varios artículos y solicitudes de patente se refieren a la combinación de los mismos. La solicitud de patente internacional nº WO 2005/099699 da a conocer las combinaciones de S-amlodipina y los bloqueadores beta incluyendo la combinación con bisoprolol.

10 La solicitud menciona varias soluciones farmacéuticas para la formulación conjunta de estos ingredientes, pero no se pronuncia sobre el problema principal de la aplicación práctica, es decir, la incompatibilidad química de ambos principios activos.

15 En las denominadas "monocomposiciones" que contienen solamente un principio activo, la amlodipina está en forma de sal de besilato, y se utiliza bisoprolol en forma de sal de fumarato.

La formulación de besilato de amlodipina y de fumarato de bisoprolol en una sola forma farmacéutica parece resultar práctica, porque tanto el fumarato de bisoprolol como el besilato de amlodipina son adecuados para la preparación de formas de dosificación farmacéutica estables.

20 Según la solicitud de patente india nº 845/MUM/2004 el besilato de amlodipina y el fumarato de bisoprolol interactúan. Debido a los experimentos en el contexto de la presente invención el producto es el compuesto de ácido N-(2-[[4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparagínico de fórmula (3). Este compuesto se forma por reacción química de la amlodipina base y el ácido fumárico. La formación de este producto es inesperada porque la solicitud de patente US nº 6.518.288 expone que la sal de amlodipina formada con ácido fumárico es estable y no se transforma en el compuesto de fórmula (3).

30 Los requisitos actuales de las autoridades farmacéuticas internacionales aceptan unos límites muy bajos (algunas décimas de porcentaje en peso) de los productos de degradación de las composiciones farmacéuticas solamente.

Las propiedades de absorción y los efectos farmacocinéticos de las sales mencionadas anteriormente son muy conocidos. Los pacientes están acostumbrados a

la utilización de las composiciones que contienen estas sales y se han habituado
habituar a sus efectos.

Resulta necesaria una forma de dosificación sólida estable que comprenda
amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente
5 besilato de amlodipina y fumarato de bisoprolol. La composición sería un comprimido o
una cápsula en la que la cantidad del contaminante que surge de la incompatibilidad
de ambos principios activos se mantiene en un bajo nivel también durante el
almacenamiento.

Según la solicitud de patente india nº 845/MUM/2004 puede prepararse una
10 composición de la combinación de besilato de amlodipina y fumarato de bisoprolol
solamente si los principios activos se separan en diferentes gránulos. Los gránulos se
mezclan con más excipientes y se rellenan en cápsulas o bolsitas, o se comprimen en
los denominados comprimidos de dos capas. La esencia de la solución de la invención
15 india es la separación de ambos ingredientes entre sí. Así, el contacto físico entre los
principios activos se impide esencialmente, lo que podría ayudar a la formación del
producto de reacción de fórmula (3) durante la mezcla de gránulos y especialmente
durante el proceso de elaboración de comprimidos con el contacto intensivo de
grandes superficies.

El procedimiento según la solicitud de patente india presenta varios
20 inconvenientes. La granulación individual y la homogeneización de los principios
activos aumentan el número de etapas tecnológicas necesarias. La preparación de
comprimidos bicapa requiere aparatos difíciles y especiales.

Resulta necesaria una forma de dosificación sólida estable que comprenda
amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente
25 besilato de amlodipina y fumarato de bisoprolol. La composición sería un comprimido o
una cápsula en la que la cantidad de contaminante que surge de la incompatibilidad de
ambos principios activos se mantiene a bajo nivel incluso durante el almacenamiento y
no requiere tratamiento separado de los principios activos ya sea durante el proceso
de producción o en la composición.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5 Se descubrió sorprendentemente que en caso de una selección apropiada del envasado y de las circunstancias puede prepararse una composición farmacéutica estable, que, si se envasa satisfactoriamente reúne los requisitos de los reglamentos de seguridad rigurosos que se refieren a productos farmacéuticos y a la cantidad de ácido N-(2-{[4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi}-etil)-asparagínico de fórmula (3) no excede de 0,5% en la composición ya sea durante la preparación o durante el almacenamiento hasta la fecha de 10 expiración de la composición farmacéutica, por lo menos dos años.

15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida estable que contiene amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptada de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, fumarato de bisoprolol, además una carga orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, disgregador, lubricante, agentes antiadhesivos y envasados en una cápsula impermeable a la humedad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 Durante los experimentos en el contexto de la presente invención se descubrió que ambos principios activos interactúan incluso en una mezcla de polvo sencilla y el producto de la reacción se forma en una cantidad considerable. La incompatibilidad es más explícita si ambos ingredientes se colocan en una forma farmacéutica de baja porosidad, por ejemplo, en un comprimido en el que sus cristales se ponen en contacto entre sí bajo alta presión en una gran superficie.

25 La interacción depende en gran medida de la temperatura: el contenido en amlodipina y bisoprolol en una mezcla de besilato de amlodipina y fumarato de bisoprolol varía después de un mes de almacenamiento a diferentes temperaturas de la forma siguiente:

30

Tabla 1

	25°C/1 mes	40°C/1 mes	70°C/1 mes
Amlodipina	~ 100%	59%	25%
Bisoprolol	~ 100%	85%	71%

Los expertos en el campo de la tecnología farmacéutica apreciarán que en caso de formar una composición que contiene dos ingredientes incompatibles, estos ingredientes han de separarse mediante un proceso adecuado. Con este fin puede resultar suficiente el recubrimiento de un principio activo con un excipiente polimérico.

5 La capa de polímero del recubrimiento puede formar una capa adecuada de aislamiento entre las superficies cristalinas de ambos principios activos.

Los experimentos de la formulación en el contexto de la presente invención han fracasado. Los principios activos son sensibles al calor. Por una parte, la sensibilidad térmica de los principios activos causa problemas para no únicamente los procesos de 10 recubrimiento acuosos, sino también para los procesos de recubrimiento que utilizan disolventes orgánicos, porque la eliminación del disolvente conlleva estrés térmico. Por otra parte, durante el proceso de secado permanecen restos de humedad en la composición, lo que también ayuda a la interacción de los principios activos.

15 Se descubrió sorprendentemente que evitar la incompatibilidad tanto entre los principios activos como las propias degradaciones térmicas de los principios activos no basta para excluir los procesos que utilizan agua o disolventes orgánicos acompañados de estrés térmico.

20 Previniendo los efectos adversos del estrés térmico, se prepararon comprimidos de combinación por un procedimiento de presión directa. Si los comprimidos se almacenaban en recipientes de vidrio cerrados con un tapón de polietileno a 30°C en 65% de humedad relativa durante tres meses, los productos de degradación permanecían bajo el límite de detección.

25 En el caso de que se almacenen varios comprimidos en una lámina blíster termoconformable de tipo PVC/PVdC (de tipo cloruro de polivinilo/cloruro de polivinilideno) cerrada con una lámina de aluminio a 30°C en 65% de humedad relativa durante tres meses, se descubrió sorprendentemente que la humedad mínima que atravesó de parte a parte la lámina blíster de tipo PVC/PVdC (que es conocido que resulta más impermeable a la humedad que el PVC), fue suficiente para la formación de una gran cantidad inaceptable de contaminación.

30 Resulta que no es suficiente proteger el producto de la humedad durante el proceso de producción, sino que durante el almacenamiento el medio ha de mantenerse también seco.

Estos experimentos indican que a partir de la interacción entre los ingredientes

en una fase sólida, la presencia de una cantidad sumamente pequeña de agua absorbida en las superficies de los cristales resulta suficiente. En la composición según la presente invención, las reacciones que causan la formación del contaminante, no tienen lugar en absoluto o únicamente en un intervalo muy limitado.

5 Según la presente invención, se proporciona un composición farmacéutica encapsulada, sólida y estable de amlodipina y bisoprolol como ingredientes farmacéuticos activos, que comprende menos de 0,5%, preferentemente menos de 0,3%, más preferentemente menos de 0,2% del compuesto de fórmula (3), está envasada en un envase impermeable a la humedad y comprende además amlodipina
10 base o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, fumarato de bisoprolol, además, una carga, agente disgregador, lubricante, agentes antiadhesivos, opcionalmente agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptados.

15 Según el reconocimiento en el contexto de la presente invención la amlodipina reacciona con el ácido fumárico. Durante la reacción resultante en la formación del contaminante la otra sal que forma el componente (por ejemplo, anión del ácido benzolsulfónico) no ejerce ninguna función. Por consiguiente, según la presente invención la amlodipina puede usarse en forma de base o de sal (por ejemplo, besilato de amlodipina).

20 La composición según la presente invención es de importancia fundamental desde el punto de vista de la estabilidad de la composición farmacéutica.

 Para la formulación de los comprimidos por el procedimiento en seco han de utilizarse los excipientes que tengan propiedades prensables y de fluidez apropiadas más allá de su función principal.

25 Según la presente invención todos los compuestos de la composición excepto los principios activos son excipientes.

 Los términos que se refieren a un excipiente tal como cargas, agentes disgregadores, lubricantes, antiadhesivos y aglutinantes se refieren a las categorías de los excipientes. Por consiguiente se refieren también a las mezclas de los excipientes apropiados y a las composiciones de los mismos, además a la utilización común de excipientes de la misma categoría en la misma composición. Tal caso, es por ejemplo, si como carga se utilizan dos cargas diferentes aplicables en la industria farmacéutica en la composición, tales como lactosa y celulosa microcristalina como compuesto.

Los términos que se refieren a los excipientes anteriores, se refieren también a los casos en los que una composición comprende varios excipientes de diferentes categorías. Estos casos son por ejemplo si se utiliza una carga además del disgregador, por ejemplo, lactosa como compuesto con povidón y copovidón, o si un suavizante o agente antiadhesivo se utiliza normalmente con la carga, por ejemplo, como un compuesto de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal.

Según la presente invención la utilización de dichos compuestos resulta equivalente a la utilización común de diferentes componentes, formando así estas soluciones técnicas asimismo parte de la presente invención.

Como agentes de carga la composición según la presente invención puede contener cargas utilizadas en la industria farmacéutica o mezclas de las mismas, preferentemente celulosa microcristalina, bifosfato cálcico anhidro, lactosa anhidra por pulverización, o manitol o una mezcla de los mismos, aún más preferentemente grados de humedad bajos de celulosa microcristalina.

En los experimentos de elaboración de comprimidos en el contexto de la presente invención, se descubrió que la velocidad más baja de degradación se ha detectado en el caso de la utilización de celulosa microcristalina (grados de humedad de la celulosa microcristalina bajos se utilizaron preferentemente; véase la Tabla 2).

Tabla 2

Los efectos de las cargas para la degradación y la velocidad de interacción tras un mes de almacenamiento a 50°C (mezclas de besilato de amlodipina/ramarato de bisoprolol/carga en una relación: 0,1:0,1:5) son los siguientes:

	Cargas			
	Celulosa microcristalina (Vivapur)	Bifosfato de potasio anhidro (Emcompress)	Lactosa DC 11 (Tablettose)	Manitol DC (Perlitol)
Compuesto de fórmula (3)	0,06%	0,46%	0,24%	0,09%
Todos los contaminantes	0,29%	0,77%	0,56%	0,31%

Las cantidades de agentes de carga adecuadas para un proceso de compresión directa en los comprimidos según la presente invención son 60% a 90%, preferentemente 70% a 90%, más preferentemente 80% a 90%.

5 La utilización de una carga en el caso de productos en cápsula no resulta necesaria. Para garantizar que los principios activos se extienden uniformemente en un lote de producción y de este modo siempre la cantidad requerida de ambos reactivos se carga en cada cápsula en el proceso de encapsulación completo resulta preferido utilizar una cantidad apropiada de carga que presente un área de superficie específica que impida la segregación de ingredientes durante el proceso.

10 Dichas cargas que presentan una superficie específica alta son por ejemplo, celulosa pulverizada o celulosa microcristalina. Resulta preferida la celulosa microcristalina incluso desde el punto de vista en que la composición rellena en la cápsula se mantiene junta por una presión relativa baja de espesador debido a sus enlaces de interconexión mecánica y por consiguiente impide la dispersión de las 15 sustancias de la composición durante el proceso de encapsulación.

Por estas razones mencionadas anteriormente la cantidad óptima de la carga en un producto envasado está comprendida entre 10% y 75%, preferentemente entre 45% y 75%, más preferentemente entre 55% y 65% sobre la base del peso de la sustancia rellena de la composición.

20 La utilización de grados de humedad bajos de las cargas resulta más preferida según la presente invención.

Además de sus características funcionales principales los excipientes utilizados para la preparación de las composiciones comprimidas por un proceso en seco deberían presentar asimismo propiedades de presión y de fluidez aceptables.

25 Debe utilizarse un disgregador tanto en el caso de las composiciones en comprimido como en las envasadas lo que asegura la rápida disgregación del comprimido o cápsula debido a los efectos de los jugos gástricos, con lo que la disolución y absorción de los principios activos tiene lugar rápida y completamente. Cualquier disgregador utilizado generalmente en la industria farmacéutica puede 30 utilizarse como disgregador. Los expertos en la materia disponen de una gran selección de disgregadores especialmente adecuados para un proceso de elaboración de comprimidos a presión directa.

La composición de la presente invención puede así comprender como

disgregador cualquiera de los disgregadores utilizados generalmente en la industria farmacéutica o una mezcla de los mismos, preferentemente crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida o una mezcla de los mismos, aún más preferentemente almidón glicolato sódico. Según la presente invención la cantidad óptima de disgregadores en las composiciones es 1% a 10%, preferentemente 4% a 6% sobre la base del peso del comprimido o de la sustancia de relleno de la cápsula.

La utilización de antiadhesivos y fluidificantes es necesaria, tanto en las 5 composiciones en comprimidos como en las envasadas, en las que los antiadhesivos impiden la humectación de los agentes de relleno susceptibles de resultar 10 higroscópicos y la adhesión de las partículas de los mismos entre sí por sus propiedades higroscópicas intensas.

Por lo tanto, como antiadhesivo la composición de la presente invención puede 15 comprender algunos tipos de antiadhesivos generalmente utilizados en la industria farmacéutica o una mezcla de los mismos. Preferentemente comprende siloides o dióxidos de silicio coloidales o mezcla de los mismos. Aún más preferentemente comprende dióxido de silicio coloidal. La cantidad óptima de antiadhesivos en las 20 composiciones según la presente invención está comprendida entre 0,3% a 2%, preferentemente del 0,5% al 1%.

La utilización de los denominados lubricantes que reducen las propiedades 25 adherentes y la fricción es necesaria en caso de la preparación tanto de composiciones en comprimidos como envasadas para facilitar la extrusión de los comprimidos o la sustancia de relleno de las cápsulas procedente del molde (utensilio) y evitar la adhesividad de los componentes a los utensilios de conformado o de relleno.

Como lubricante, las composiciones según la presente invención pueden 30 comprender algunos tipos de lubricantes utilizados en la industria farmacéutica o una mezcla de los mismos. Preferentemente, comprenden estearato de magnesio, estearil fumarato sódico, behenato de glicerilo o una mezcla de los mismos. Aún más preferentemente comprenden estearato de magnesio. Según la presente invención la cantidad óptima de lubricantes en las composiciones está comprendida entre el 0,5% y el 3%, preferentemente entre el 1% y el 2%.

La forma de dosificación sólida según la presente invención es preferentemente

un comprimido o una cápsula.

De forma inesperada, en un caso preferido para la formación de comprimidos no se requieren agentes aglutinantes utilizados en la industria farmacéutica. Si resulta necesario debido a un cambio en las propiedades del comprimido, por ejemplo, si la dureza del mismo ha aumentado, ningún agente aglutinante, puede utilizarse por ejemplo, polividona, almidón, etc. como agente aglutinante.

En el caso de que la forma de dosificación sólida de la presente invención sea un comprimido, según la forma de realización preferida de la presente invención los comprimidos envasados en un envase protector impermeable a la humedad comprenden del 2% al 20%, más preferentemente del 2% al 10%, aún más preferentemente del 1% al 6% de amlodipina base o una sal farmacéutica de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, 2% al 20%, preferentemente del 2% al 10%, aún más preferentemente del 1% al 6% de fumarato de bisoprolol, además del 60% al 90%, preferentemente del 70% al 90%, más preferentemente del 80% al 90% de carga, 1% al 10%, preferentemente del 4% al 6% de disgregador, 0,5% al 3%, preferentemente del 1% al 2% de lubricante, 0,3% al 2%, preferentemente del 0,5% al 1% de agente antiadhesivo y si es necesario del 1% al 10%, preferentemente del 0,1% al 5% de agente aglutinante, calculado sobre la base del peso de los comprimidos.

En el caso de que la forma de dosificación sólida de la presente invención sea un cápsula, según la forma de realización preferida de la presente invención las cápsulas envasadas en un envase protector impermeable a la humedad comprenden del 5% al 80%, preferentemente del 5% al 18%, aún más preferentemente del 10% al 15% de amlodipina base o una sal farmacéutica de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, 5% al 80%, preferentemente del 5% al 15%, aún más preferentemente del 1% al 10% de fumarato de bisoprolol, más aún del 1% al 10%, preferentemente del 4% al 6% de disgregador, 0,5% al 3%, preferentemente del 1% al 2% de lubricante, 0,3% al 2%, preferentemente del 0,5% al 1% de agente antiadhesivo y si es necesario del 10% al 75%, preferentemente del 45% al 75%, más preferentemente del 55% al 65% de carga, calculado con referencia al peso de la sustancia de carga de las cápsulas.

En las formas farmacéuticas envasadas según la presente invención la composición farmacéutica que contiene los principios activos, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, se encuentran en un envase que aísla las formas de

dosificación del medio, protegiendo así las formas de dosificación de los efectos del medio hasta que se administran.

Los ejemplos de materiales de envasado diferentes se mencionan con las abreviaturas siguientes:

5

CFF - lámina moldeada en frío

Lámina de OPA/AL/PVC (lámina orientada de poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo)

10

Lámina de PVC/PE/PVdC (lámina de cloruro de polivinilo/polietileno/cloruro de polivinilideno)

Lámina de PVC/PCTFE (lámina de cloruro de polivinilo/policlorotrifluoroetileno)

Capa/lámina de PVdC (cloruro de polivinilideno)

Lámina de PVC (cloruro de polivinilo)

15

El envase impermeable a la humedad de la forma de dosificación sólida de la presente invención es un recipiente herméticamente cerrado o impermeable a la humedad denominado blíster en frío (CFF) o blíster termoconformado.

20

Según una forma de realización de la presente invención la unidad de envase impermeable a la humedad puede ser un recipiente que presenta un componente de cierre, por ejemplo, vial, caja de plástico, un recipiente de vidrio con una tapa de polietileno o polipropileno hermética, galipote de polipropileno, etc.), en el que se colocan uno o más comprimidos o cápsulas.

25

Los recipientes que contienen comprimidos o cápsulas pueden contener además de cápsulas y comprimidos dichos agentes auxiliares que pueden aglutinar la humedad de la atmósfera interna del recipiente si es necesario, siendo dichos compuestos para la aglutinación de la humedad, por ejemplo, zeolitas o gel de sílice. Los agentes auxiliares para aglutinar la humedad, pueden colocarse directamente entre las cápsulas o comprimidos, con la excepción de que pueden colocarse en un recipiente separado o en una bolsa, que son permeables al aire y se colocan entre las formas de dosificación. Dichos recipientes son también adecuados para el envasado de las formas de dosificación solas según la presente invención, en las que la forma de dosificación y el compuesto aglutinante de la humedad están en dos partes separadas y el intercambio de aire está asegurado.

En la atmósfera del envase puede existir aire, gases inertes o, si es apropiado, vacío.

Según una forma de realización de la presente invención el envase protector impermeable a la humedad es el denominado blíster en frío. El blíster en frío es una forma de envasado en la que el blíster se conforma en frío a partir de una lámina del compuesto y se cubre con una lámina de aluminio para tapado. Dicha lámina del compuesto puede ser la OPA/AL/PVC (lámina orientada de poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo). Según una forma de realización de la presente invención las formas de dosificación que contienen los principios activos, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, se envasan en el denominado blíster en frío.

Según otra forma de realización de la presente invención el envase impermeable a la humedad es por ejemplo un blíster preparado a partir de una lámina de compuesto termoconformable, impermeable a la humedad, que está cubierta con una lámina de aluminio para tapado.

Según una forma de realización adicional de la presente invención la forma de dosificación que contiene los principios activos, por ejemplo, comprimidos o cápsulas está envasada en un blíster preparado a partir de un compuesto termoconformable, impermeable a la humedad, que está cubierto con una lámina de aluminio para tapado. Dicha lámina de compuesto impermeable a la humedad puede ser por ejemplo, de PVC/PE/PVdC, denominada "lámina triple" o una lámina de PVC/PCTFE.

Según la forma de realización más preferida de la presente invención la forma farmacéutica es un comprimido envasado en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto OPA/AL/PVC y cubierto con una lámina de aluminio para tapado (denominada blíster en frío/CFF/), o en un blíster de lámina de compuesto termoconformable, impermeable a la humedad (por ejemplo, lámina triple de PVC/PE/PVdC o lámina de PVC/PCTFE) cubierta con una lámina de aluminio para tapado, o en un recipiente de vidrio o polipropileno que presenta una tapa de polietileno o polipropileno del recipiente hermética, cuyo comprimido comprende del 1% al 6% de besilato de amlodipina, 1% al 6% de fumarato de bisoprolol, 80% al 90% de celulosa microcristalina, 4% a 6% de almidón glicolato sódico, del 1% al 2% de estearato de magnesio, del 0,5 al 1% de sílice coloidal referidos al peso total del comprimido.

Según otra forma de realización muy preferida de la presente invención se

proporciona una cápsula envasada en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto OPA/AL/PVC y cubierto con una lámina de aluminio para tapado (denominada blíster en frío/CFF/) o en un blíster de lámina de compuesto termoconformable, impermeable a la humedad (por ejemplo, lámina triple de PVC/PE/PVdC o lámina de PVC/PCTFE) cubierta con una lámina de aluminio para tapado, o en un recipiente de vidrio o polipropileno que presenta una tapa hermética de polietileno o polipropileno, cuyo cápsula comprende del 10% al 15% de besilato de amlodipina, 10% al 15% de fumarato de bisoprolol, 55% al 65% de celulosa microcristalina, 4% a 6% de almidón glicolato sódico, del 1% al 2% de estearato de magnesio, del 0,5 al 1% de sílice coloidal sobre la base del peso total de la sustancia de relleno de la cápsula.

La composición según la presente invención contiene menos del 0,5%, preferentemente una cantidad comprendida entre el 0,01% y el 0,5% de ácido N-(2-{{[4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi}-etil)-asparagínico. Según una forma de realización preferida de la presente invención la cantidad de compuesto derivado del ácido asparagínico es inferior a 0,3%, más preferentemente una cantidad comprendida entre 0,01% y 0,3%. Según una forma de realización más preferida de la presente invención la cantidad de derivado del ácido asparagínico es inferior a 0,2%, más preferentemente entre 0,01% y 0,2%. Un experto en la materia puede preparar un producto que contiene el compuesto de fórmula (3) en una cantidad indetectable utilizando las propiedades esenciales de la presente invención. Por consiguiente el alcance de protección de la presente invención comprende los productos en los que se utilizan las propiedades esenciales de la presente invención y el producto contiene una cantidad indetectable del compuesto de fórmula (3).

A lo largo de la preparación de las composiciones según la presente invención, la base de amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, fumarato de bisoprolol, más carga orgánica o inorgánica, disgregador, lubricante, y opcionalmente agente aglutinante utilizado en la industria farmacéutica se homogeneizan de manera conocida, a continuación se añade un adhesivo y se homogeneiza.

- A.) el homogeneizado obtenido se prensa en comprimidos de una manera conocida, o

B.) se rellena en cápsulas de gelatina dura de una manera conocida, a continuación los comprimidos o cápsulas obtenidos se envasan en un envase impermeable a la humedad de una manera conocida.

5

Si fuera necesario, la homogeneización puede ir procedida de tamizado para conseguir el tamaño de grano uniforme de los componentes. Para el tamizado puede utilizarse preferentemente un tamiz de 250 µm. La homogeneización puede llevarse a cabo en cualquier equipo adecuado de homogeneización, preferentemente en un mezclador de tambor. Los comprimidos pueden someterse a presión utilizando cualquier tipo de equipo para la preparación de comprimidos directa de manera conocida. Pueden prepararse las cápsulas de manera conocida utilizando cualquier equipo adecuado para el proceso de encapsulación.

15

Los comprimidos o cápsulas se envasan en blísteres o recipientes adecuados de manera conocida.

Los comprimidos se preparan utilizando del 2% al 20%, preferentemente del 2% al 10%, aún más preferentemente del 1% al 6% de amlodipina base o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, del 2% al 20%, preferentemente del 2% al 10%, aún más preferentemente del 1% al 6% de fumarato de bisoprolol, además del 60% al 90%, preferentemente del 70% al 80%, aún más preferentemente del 80% al 90% de carga, del 1% al 10%, preferentemente del 4% al 6% de disgregador, del 0,5% al 3%, preferentemente del 1% al 2% de lubricante. Del 0,3% al 2%, preferentemente del 0,5% al 1% de antiadhesivo, y si fuera necesario del 1% al 10%, preferentemente del 0,1 al 5% de agente aglutinante.

20

25

Se preparan cápsulas utilizando del 5% al 80%, preferentemente del 5% al 18%, aún más preferentemente del 10% al 15% de amlodipina base o una sal farmacéuticamente aceptada de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, del 5% al 80%, preferentemente del 5% al 15%, aún más preferentemente del 10% al 15% de fumarato de bisoprolol, además del 1% al 10%, preferentemente del 4% al 6% de disgregador, del 0,5% al 3%, preferentemente del 1% al 2% de lubricante, del 0,3% al 2%, preferentemente del 0,5% al 1% de antiadhesivo, y si fuera necesario del 10% al

90%, preferentemente del 45% al 75%, aún más preferentemente del 55% al 65% de carga sobre la base del peso de la sustancia de relleno de las cápsulas.

Para la formación de comprimidos o cápsulas según la presente invención pueden utilizarse como carga celulosa microcristalina, bifosfato cálcico anhidro, 5 lactosa o manitol liofilizados, preferentemente celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos, más preferentemente celulosa microcristalina con baja humedad, pueden utilizarse como disgregador crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida o una mezcla de los mismos, preferentemente almidón glicolato sódico, pueden utilizarse como lubricante estearato de magnesio, 10 estearil fumarato sódico, behenato de glicerilo o una mezcla de los mismos, preferentemente estearato de magnesio. Como agentes antiadhesivos se utilizan Siloid o gel de sílice coloidal o una mezcla de los mismos, preferentemente gel de sílice coloidal y si es necesario como agente aglutinante se utiliza povidona o almidón.

Los comprimidos o cápsulas se envasan preferentemente en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto de OPA/AL/PVC de 130 µm de espesor cubierto con una lámina de aluminio para tapado de 20 µm de espesor (denominada blíster en frío/CFF/), o en un blíster preparado a partir de lámina de compuesto termoestable, impermeable a la humedad y cubierta con una lámina de aluminio para tapado de 20 µm de espesor o en los recipientes provistos de una tapa hermética de 20 contenedor de polietileno o polipropileno. Aún más preferentemente la composición se envasa en un denominado blíster en frío (CFF).

Otra forma de realización de envasado impermeable a la humedad es, como se mencionó anteriormente, para envasar los comprimidos o cápsulas junto con compuestos secantes, que aglutan la humedad. Estas formas de envasado y de 25 agentes auxiliares se describen anteriormente en detalle.

Según el procedimiento más preferido para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida de comprimidos se homogeneizan del 1% al 6% de besilato de amlodipina, 1% al 6% de fumarato de bisoprolol, 80% al 90% de celulosa microcristalina, 4% al 6% de almidón glicolato sódico, 1% al 2% de estearato de magnesio, a continuación se añade 0,5% al 1% de sílice coloidal y se homogeneiza, a 30 continuación se prensa el homogeneizado en comprimidos utilizando un procedimiento de compresión directa de manera conocida, los comprimidos obtenidos se envasan en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto de OPA/AL/PVC y se cubre con

una lámina de aluminio para tapado (blíster frío/CFF) o en un blíster de lámina de compuesto termoconformable e impermeable a la humedad, por ejemplo, lámina triple de PVC/PE/PVdC o lámina de PVC/PCTFE, cubierta con una lámina de aluminio para tapado o envasada en un recipiente de vidrio o de polipropileno o con una tapa hermética de polietileno o de polipropileno, preferentemente los comprimidos se envasan en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto de OPA/AL/PVC cubierta con una lámina de aluminio para tapado (denominada blíster frío/CFF).

Según el procedimiento más preferido para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida de cápsulas se homogeneizan del 10% al 15% de besilato de amlodipina, 10% al 15% de fumarato de bisoprolol, 55% al 65% de celulosa microcristalina, 4% al 6% de almidón glicolato sódico, 1% al 2% de estearato de magnesio sobre la base del peso total de la sustancia de relleno, a continuación se añade 0,5% al 1% de sílice coloidal y se homogeneiza, a continuación se envasa el homogeneizado en cápsulas de gelatina dura de manera conocida y se envasa en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto de OPA/AL/PVC y se cubre con una lámina de aluminio para tapado (denominada blíster frío/CFF) o en un blíster de lámina de compuesto termoconformable, impermeable a la humedad, por ejemplo, lámina triple de PVC/PE/PVdC o lámina de PVC/PCTFE, cubierta con una lámina de aluminio para tapado o dentro de un recipiente de vidrio o de polipropileno con una tapa hermética de polietileno o de polipropileno, preferentemente los comprimidos se envasan en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto de OPA/AL/PVC cubierta con una lámina de aluminio para tapado (denominada blíster frío/CFF).

La ventaja de la presente invención es que posibilita la utilización de un proceso de elaboración de comprimidos directo, sencillo y económico, aún en el caso de la composición según la presente invención que contiene principios activos incompatibles. El contenido del compuesto (3) no excede del 0,5% durante por lo menos 2 años en la composición según la presente invención.

En caso de la utilización de la composición de la combinación la "observancia del paciente" resulta mejor, por consiguiente estas composiciones presentan más ventajas que las composiciones utilizadas como monoterapia.

La presente invención se pone de manifiesto en los ejemplos siguientes no limitativos del alcance de protección.

EJEMPLO 1

Composición para 1.000 comprimidos:

5	Besilato de amlodipina 13,9 g
	Fumarato de bisoprolol 10,0 g
	Celulosa microcristalina 265,1 g
	Almidón glicolato sódico 10,0 g
	Estearato de magnesio 4,0 g
10	Sílice coloidal 2,0 g

Procedimiento:

15 Ambos principios activos se tamizan utilizando un tamiz de 250 µm de malla, a continuación se homogeneizan con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y sílice coloidal en un tambor mezclador durante diez minutos. A continuación se añade el estearato de magnesio a la mezcla y la mezcla obtenida se homogeneiza durante dos minutos más.

El homogeneizado se prensa en comprimidos que presentan 305 mg de peso con una máquina de prensado de comprimidos.

Los comprimidos se envasan en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto OPA/AL/PVC de 130 µm de espesor y se cubren con una lámina de aluminio para tapado de 20 µm de espesor.

25 Los resultados del examen del contaminante de los comprimidos preparados según el ejemplo 1 en la fecha de fabricación y después de 3 meses de almacenamiento a 40°C/humedad relativa 75% son los siguientes:

Contaminante	<u>En la fecha de producción</u>	<u>Después de 3 meses</u> (40°C/humedad relativa 75%)	<u>Después de 6 meses</u> (40°C/humedad relativa 75%)
Ácido N-(2-[[4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi]-etil)-asparagínico	< 0,02%	0,15%	0,26%

Los datos de calidad adicionales del producto del ejemplo 1 son los siguientes:

	<u>En la fecha de producción</u>	<u>Después de 3 meses</u> (40°C/humedad relativa 75%)
Tiempo de disgregación	1'	1'
Disolución del principio activo (15 minutos)		
Besilato de amlodipina	103,1%	97,9%
Fumarato de bisoprolol	102,6%	98,9%
Resistencia a la fractura	104 N	113 N
Perdida de fricción	0%	0%
Humedad (Karl-Fisher)	3,3%	3,5%

Composición para 1.000 cápsulas:

Besilato de amlodipina 6,95 g

Fumarato de bisoprolol 5,0 g

Celulosa microcristalina 30,05 g

Almidón glicolato sódico 2,0 g

Esterato de magnesio 2,0 g

Sílice coloidal 1,0 g

Procedimiento:

5 Ambos principios activos se tamizan utilizando un tamiz de 250 µm de malla, a continuación se homogeneizan con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y sílice coloidal en un tambor mezclador durante diez minutos. A continuación se añade el estearato de magnesio a la mezcla en polvo y la mezcla obtenida se homogeneiza durante dos minutos más.

10 El homogeneizado se rellena en cápsulas que tienen 47 mg de sustancia de relleno utilizando una máquina de prensado de comprimidos.

Los comprimidos se envasan en un blíster conformado en frío de lámina de compuesto OPA/AL/PVC de 130 µm de espesor y se cubren con una lámina de aluminio para tapado de 20 µm de espesor.

15 Los resultados del examen del contaminante de los comprimidos preparados según el ejemplo 2 en la fecha de fabricación y después de 3 meses de almacenamiento a 40°C/humedad relativa 75% son los siguientes:

Contaminante	<u>En la fecha de producción</u>	<u>Después de 3 meses (40°C/humedad relativa 75%)</u>	<u>Después de 6 meses (40°C/humedad relativa 75%)</u>
Ácido N-(2-{[4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi}-etil)-asparagínico	< 0,02%	0,11%	0,23%

20

EJEMPLO DE REFERENCIA

Composición para 1.000 comprimidos:

Besilato de amlodipina 13,9 g

25 Fumarato de bisoprolol 10,0 g
Bifosfato potásico · 2H₂O

(Emcompress) 189,0 g
 Almidón de maíz (STARX-1500) 40,1 g
 Povidón K-25 14,0 g
 Crospovidona 10,0 g
 5 Estearato de magnesio 2,0 g
 Sílice coloidal 1,0 g

Procedimiento:

10 Ambos principios activos se tamizan utilizando un tamiz de 250 µm de malla, a continuación se homogeneizan con Encompres, almidón de maíz, povidón, crospovidona y sílice coloidal en un tambor mezclador durante diez minutos. A continuación se añade el estearato de magnesio a la mezcla en polvo y la mezcla obtenida se homogeneiza durante dos minutos más.

15 El homogeneizado se prensa en comprimidos que presentan 280 mg de peso con una máquina de prensado de comprimidos.

Los comprimidos se envasan en un blíster termoconformado de lámina de PVC de 250 µm de espesor y una capa de recubrimiento de 60 g/m² de PVdC y el blíster se cubre con una lámina de aluminio para tapado de 20 µm de espesor.

20 Los resultados del examen del contaminante de los comprimidos preparados y envasados según el ejemplo de referencia en la fecha de fabricación y después de 3 meses de almacenamiento a 40°C/humedad relativa 75% son los siguientes:

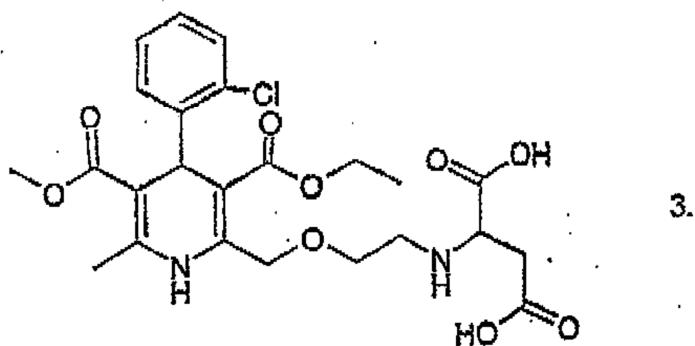
Contaminante	<u>En la fecha de producción</u>	<u>Después de 3 meses</u> (40°C/humedad relativa 75%)
Ácido N-(2-{{4-(2-clorofenil)-3-(etoxicarbonil)-5-(metoxicarbonil)-6-metil-1,4-dihidro-2-piridinil]-metoxi}-etil)-asparagínico	< 0,02%	0,47%

5

Las contaminaciones de los comprimidos según el ejemplo de referencia son considerablemente superiores después de 3 meses de almacenamiento, resultando en parte de las propiedades químicas de los excipientes utilizados (humedad e incompatibilidad química), en parte de las propiedades insuficientes de impermeabilidad a la humedad del sistema de envasado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica sólida estable que contiene amlodipina base o una de sus sales farmacéuticas aceptables y fumarato de bisoprolol y excipientes farmacéuticamente aceptables envasada en un envase impermeable a la humedad y que comprende además menos de 0,5% del compuesto de fórmula



10 sobre la base del peso de los principios activo, en la que la amlodipina base o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el fumarato de bisopropol no están separados en la composición.

15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición contiene besilato de amlodipina de sales de amlodipina farmacéuticamente aceptadas.

20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición contiene menos de 0,3% del compuesto de fórmula (3).

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición contiene menos de 0,2% del compuesto de fórmula (3).

25 5. Composición farmacéutica sólida envasada según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición es envasada en un blíster conformado en frío (denominado blíster en frío/CFF/) de lámina de compuesto OPA/AL/PVC cubierta con

una lámina de aluminio para tapado.

5 6. Composición farmacéutica sólida envasada según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición se envasa en un blíster de lámina de compuesto impermeable a la humedad termoconformada y cubierta con una lámina de aluminio para tapado.

10 7. Composición farmacéutica sólida envasada según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición está envasada en un recipiente de vidrio o de polipropileno provisto de una tapa de recipiente hermética de polietileno o de polipropileno.

15 8. Forma de composición farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que es un comprimido o una cápsula.

15 9. Forma de composición farmacéutica sólida según la reivindicación 8, que es un comprimido envasado en un envase impermeable a la humedad, caracterizada porque comprende de 2% a 20%, preferentemente de 2% a 10%, más preferentemente de 1% a 6% de amlodipina base, de 2% a 20%, preferentemente de 2% a 10%, más preferentemente de 1% a 6% de fumarato de bisoprolol, comprende además de 60% a 90%, preferentemente de 70% a 90%, más preferentemente de 80% a 90% de carga, de 1% a 10%, preferentemente de 4% a 6% de disgregador, de 0,5% a 3%, preferentemente de 1% a 2% de lubricante, de 0,3% a 2%, preferentemente de 0,1% a 5% de agente aglutinante, sobre la base del peso del comprimido.

30 10. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que es un comprimido envasado en un blíster conformado en frío (denominado blíster en frío/CFF/) de lámina de compuesto OPA/AL/PVC cubierto con una lámina de aluminio para tapado, o en un blíster de lámina de compuesto impermeable a la humedad termoconformable y cubierto con una lámina de aluminio para tapado, o en un recipiente de vidrio o polipropileno provisto de una tapa de recipiente hermética de polietileno o polipropileno, que comprende de 1% a 6% de besilato de amlodipina, de

1% a 6% de fumarato de bisoprolol, de 80% a 90% de celulosa microcristalina, de 4% a 6% de almidón glicolato sódico, de 1% a 2% de estearato de magnesio, de 0,5 a 1% de sílice coloidal sobre la base del peso total del comprimido.

5 11. Forma de dosificación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, que es una cápsula envasada en un blíster conformado en frío (denominado blíster en frío/CFF/) de lámina de compuesto OPA/AL/PVC cubierto con una lámina de aluminio para tapado, o en un blíster de lámina de compuesto impermeable a la humedad termoconformable y cubierto con una lámina de aluminio para tapado, o en un
10 recipiente de vidrio o polipropileno provisto de una tapa de recipiente hermética de polietileno o polipropileno, que comprende de 10% a 15% de besilato de amlodipina, de 10% al 15% de fumarato de bisoprolol, además de 55% a 65% de celulosa microcristalina, de 4% a 6% de almidón glicolato sódico, de 1% a 2% de estearato de magnesio, de 0,5 a 1% de sílice coloidal sobre la base del peso de la sustancia de
15 relleno de la cápsula.

20 12. Procedimiento para la preparación de una formulación envasada sólida estable que contiene amlodipina base o una de sus sales farmacéuticas aceptables y fumarato de bisoprolol, caracterizado porque la amlodipina base o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el fumarato de bisoprolol, un disgregador, un lubricante y si resulta necesario los excipientes adicionales utilizados en la industria farmacéutica se homogeneizan, a continuación se añade un antiadhesivo, continúa la homogeneización, a continuación a.) se prensa el homogeneizado en comprimidos utilizando un proceso de compresión directa o, b.) se rellena en cápsulas de gelatina dura de manera conocida, a continuación los comprimidos o cápsulas obtenidos se envasan en envases protectores impermeables a la humedad de una manera conocida.

30 13. Procedimiento para la preparación de comprimidos según la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan de 2% a 20%, preferentemente de 2% a 10%, más preferentemente de 1% a 6% de amlodipina base o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptada de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, de 2% a 20%, preferentemente de 2% a 10%, más preferentemente de 1% a 6% de

5 fumarato de bisoprolol, además comprende de 60% a 90%, preferentemente de 70% a 90%, más preferentemente de 80% a 90% de carga, de 1% a 10%, preferentemente de 4% a 6% de disgregador, de 0,5% a 3%, preferentemente de 1% a 2% de lubricante, de 0,3% a 2%, preferentemente de 1% a 10%, preferentemente de 0,5% a 1% de agente aglutinante, sobre la base del peso de los comprimidos.

10 14. Procedimiento para la preparación de cápsulas según la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan de 5% a 80%, preferentemente de 15% a 18%, más preferentemente de 10% a 15% de amlodipina base o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptada de la misma, preferentemente besilato de amlodipina, de 5% a 80%, preferentemente de 5% a 15%, más preferentemente de 10% a 15% de fumarato de bisoprolol, además de 1% a 10%, preferentemente de 4% a 6% de disgregador, de 0,5% a 3%, preferentemente de 1% a 2% de lubricante, de 0,3% a 2%, preferentemente de 0,5% a 1% de agente antiadhesivo y si resulta necesario de 15% a 75%, preferentemente de 45% a 75%, más preferentemente de 55% a 65% de carga, sobre la base del peso de la sustancia de carga de la cápsula.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

②1 N.º solicitud: 201190015

②2 Fecha de presentación de la solicitud: 30.09.2009

③2 Fecha de prioridad: **30-09-2008**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥6 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	IN 224215 A1 (IPCA LAB LTD) 02.03.2008, todo el documento	1-15
A	ES 2258549 T3 (PFIZER LIMITED) 01.09.2006, página 5, líneas 64-67, ejemplo 5.	6-15
A	GB 2444904 A (MICHAEL HILARY BURKE) 25.06.2008, página 9, líneas 20-24, página 10, líneas 13-18	6-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 12.07.2012	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/4
--	---------------------------------	---------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/138 (2006.01)

A61K31/4422 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.07.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 6-15 Reivindicaciones 1-5	SI NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones Reivindicaciones 1-15	SI NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	IN 224215 A1 (IPCA LAB LTD)	02.03.2008
D02	ES 2258549 T3 (PFIZER LIMITED)	01.09.2006
D03	GB 2444904 A (MICHAEL HILARY BURKE)	25.06.2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica sólida estable que contiene amilodipino o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y bisoprolol o sus sales y excipientes farmacéuticamente aceptables envasada en una envase impermeable a la humedad y que comprende además menos del 0.5% de un compuesto de fórmula 3 de la reivindicación 1, considerado como impureza. El envase es un blister conformado en frío (denominado blister en frío/CFF) de lámina de compuesto OPA/AL/PVC. Y también se reivindica el procedimiento de preparación de dicha formulación envasada.

El documento D1 se refiere a una composición que contiene besilato de amilodipino y fumarato de bisoprolol. Las cantidades de besilato de amilodipina son de 3 a 15 mg y la del fumarato de bisoprolol 2-15 mg. Se preparan gránulos de bisoprol o de amilodipino, después de mezclar y posteriormente de comprimen y se preparan comprimidos o cápsulas. La composición obtenida es estable de forma que es esperable un contenido en impurezas inferior al 0.5%.

Sobre la base de lo divulgado en el documento D1, se considera que la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-5 carece de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 6-15 carecen de actividad inventiva por las siguientes razones (Art. 8.1 L.P):

La diferencia entre el documento D1 y la presente solicitud radica en las utilización de envases impermeables a la humedad, cuyo objetivo es la obtención de composiciones que comprenden amilodipino y bisoprolol y que sean estables frente a la degradación producida por la humedad. La utilización de estos envases tipo blister es de sobra conocida en el estado de la técnica en la preparación de formulaciones farmacéuticas con el objeto de minimizar la degradación. Así el documento D2 se refiere a composiciones farmacéuticas de maleato de amilodipino envasadas en blister de materiales no permeables como por ejemplo PVC/PVDC/PE (ver página 5, líneas 64-67, y ejemplo 5) y el documento D3 se refiere a composiciones de fumarato de bisoprolol contenidas en envases tipo blister (ver página 10, líneas 14-19 y página 9, líneas 20-24).

Por lo tanto, las reivindicaciones 6-12 carecen de actividad inventiva.

En cuanto a las reivindicaciones 13 a 15 que se refieren al procedimiento de preparación de las formulaciones envasadas carecen de actividad inventiva ya que son procedimientos estandar de preparación de comprimidos o gránulos lo cual es de sobra conocido en el estado de la técnica y sería evidente para el experto en la materia su utilización.

Por lo tanto, según lo divulgado en los documentos D1-D3 las reivindicaciones 6-15 carecen de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P.