



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 317**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07380332 .2**
96 Fecha de presentación : **28.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2065035**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.06.2009**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen irbesartán.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2010

73 Titular/es: **LABORATORIOS LESVI, S.L.**
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí, Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Úbeda Pérez, Carmen;**
Díez Martín, Ignacio y
González Pérez, Marino

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

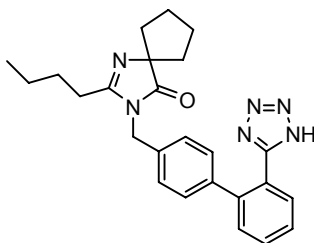
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

PATENTE EUROPEA N° 2 065 035**FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN IRBESARTÁN****DESCRIPCIÓN****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración por vía oral de irbesartán, una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus polimorfos, combinados opcionalmente con un diurético, y a un procedimiento para la fabricación de dicha composición.

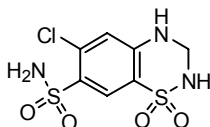
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Irbesartán es un compuesto farmacéuticamente activo antagonista de angiotensina II selectivo oral, útil para el tratamiento de la hipertensión y el fallo cardíaco. El nombre químico del irbesartán es 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[(2'-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil]-2-imidazolin-5-ona, con el número de registro CAS 138402-11-6 y la fórmula estructural I.

**I**

La síntesis de irbesartán se describe en los documentos EP0454511B1, EP0708103B1 y EP1853591, entre otras patentes y solicitudes de patente.

Irbesartán se comercializa en solitario como Aprovel® en cantidades de 75, 150 y 300 mg o como Coaprovel® en combinación con hidroclorotiazida (HCTZ, con la fórmula estructural II), en cantidades de 150/12,5 mg y 300/25 mg:

**II**

En el documento EP0708103 se describen dos formas polimórficas de irbesartán, las formas polimórficas A y B.

En la técnica se describen diferentes formulaciones de irbesartán.

El documento EP0747050A describe formulaciones farmacéuticas que contienen el 20-70% de irbesartán y un poloxámero como tensioactivo para mejorar la disolución. Se prepararon gránulos de irbesartán, diluyente, aglutinante, disgregante y tensioactivo por medio del proceso de granulación húmeda usando agua.

El documento EP1089994A describe composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán en un hábito cristalino específico preparado según el documento EP0747050.

El documento EP1750862A describe composiciones farmacéuticas que contienen más del 70% de irbesartán y un tensioactivo. El irbesartán se granula con una disolución del aglutinante y se granula adicionalmente con más aglutinante y el tensioactivo.

El documento EP1806130A describe formulaciones de irbesartán•HCl sin tensioactivos que contienen un disgregante y un alcohol de azúcar como diluyente, el irbesartán se granula con muchos ingredientes, incluyendo manitol, usando alcohol al 96%.

El documento EP1670461 describe formulaciones de irbesartán que contienen un poloxámero (tensioactivo). El irbesartán se granula con el tensioactivo usando alcohol al 96%.

El documento EP1275391 describe composiciones farmacéuticas de irbesartán y un diurético. El irbesartán y el diurético se granulan con parte del diluyente, parte del disgregante y el aglutinante usando un proceso de granulación húmeda con agua.

El documento WO2007099555 describe formulaciones de irbesartán con lactosa y sin tensioactivos.

Como se expone en el documento EP0747050B1, el irbesartán muestra ciertas propiedades físicas que suponen un reto para la preparación de una formulación adecuada que contenga la cantidad requerida del fármaco (75-300 mg) en un comprimido pequeño fácil de tragar. El irbesartán es un material esponjoso de baja densidad y, por tanto, es difícil de manejar para preparar comprimidos reproducibles. A fin de obtener una buena biodisponibilidad se desea obtener comprimidos de irbesartán que se disgreguen totalmente en menos de 30 minutos.

Por todas estas razones, todavía existe en la técnica la necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas de pequeño tamaño que incorporen irbesartán y procedimientos adecuados para escala industrial para la preparación de dichas composiciones con

una estabilidad física mejorada que permita un tiempo de disgregación y propiedades de biodisponibilidad deseables. Además, se necesita que estas nuevas formulaciones permitan preparar estos comprimidos fácilmente y a escala industrial.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que una composición que comprende irbesartán como ingrediente activo y maltosa como diluyente permite obtener formulaciones farmacéuticas orales homogéneas, tales como comprimidos, también con una buena fluidez. En particular, los mejores resultados se obtienen cuando el irbesartán se granula primeramente con un aglutinante y un disgregante y después se mezcla con maltosa y otros excipientes. El uso de maltosa mejora los resultados en comparación con los obtenidos con lactosa como diluyente, dado que las formulaciones con lactosa resultan en una mala fluidez y formulaciones no homogéneas y además a partir de éstas no fue posible preparar comprimidos.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende irbesartán, caracterizada porque incluye maltosa.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oral que comprende la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente.

En una realización particular, la formulación farmacéutica oral comprende:

- a. gránulos que comprenden irbesartán, un aglutinante y un disgregante; y
- b. una mezcla de maltosa, un disgregante, un deslizante, un lubricante y, opcionalmente, un diluyente adicional.

En otra realización particular la formulación farmacéutica comprende además un diurético dentro de los gránulos y/o fuera de los gránulos.

Un tercer aspecto de la presente invención es un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica oral como se ha definido anteriormente, con mayor preferencia un comprimido, que comprende el mezclado y la granulación del irbesartán, el disgregante y, opcionalmente, el aglutinante con agua o una disolución acuosa del aglutinante para obtener los

gránulos.

En una realización particular el proceso comprende además:
a) el mezclado de los gránulos obtenidos previamente con la maltosa, el deslizante, el disgregante y, opcionalmente, el diluyente adicional y el diurético; b) el mezclado de la mezcla obtenida en la etapa a) con el lubricante; c) la compresión de la mezcla resultante obtenida en la etapa b) para preparar un comprimido; y d) opcionalmente, el recubrimiento del comprimido.

En otra realización particular el proceso comprende además el mezclado y la granulación con el diurético. En este caso el proceso comprende además: a) el mezclado de los gránulos obtenidos previamente con la maltosa, el deslizante, el disgregante y, opcionalmente, el diluyente adicional; b) el mezclado de la mezcla obtenida en la etapa a) con el lubricante; c) la compresión de la mezcla resultante obtenida en la etapa b) para preparar un comprimido; y d) opcionalmente, el recubrimiento del comprimido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención la maltosa se considera como se define en el formulario nacional de los EEUU n° 25.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende irbesartán como ingrediente activo y maltosa como diluyente. Esta composición permite obtener composiciones farmacéuticas orales, preferentemente comprimidos.

En una realización particular de la invención, la formulación farmacéutica oral se caracteriza porque comprende:

- a) gránulos que comprenden irbesartán, un aglutinante y un disgregante;
- b) una mezcla de maltosa, un disgregante, un deslizante, un lubricante y, opcionalmente, un diluyente adicional.

En una realización particular, la formulación farmacéutica comprende además un diurético dentro de los gránulos y/o fuera de los gránulos.

Con mayor preferencia, los gránulos comprenden del 67 al 97,5% en peso de irbesartán; del 2 al 12% en peso de un aglutinante; del 0,5 al 6% en peso de un disgregante; y del 0 al 15% en peso de un diurético, siendo dichos porcentajes respecto al peso total de los gránulos.

En otra realización preferida la formulación farmacéutica oral se caracteriza por la siguiente composición cuantitativa total:

- 20-87% en peso de irbesartán;
- 5 - 10-25% en peso de maltosa;
- 1-10% en peso de un aglutinante;
- 1-9% en peso de un disgregante;
- 0-15% en peso de un diluyente adicional;
- 0,1-3% en peso de un deslizante;
- 10 - 0,5-3% en peso de un lubricante;
- 0-15% en peso de un diurético;

siendo dichos porcentajes respecto al peso total de la formulación.

Opcionalmente, los gránulos de la formulación pueden
15 comprender parte de la maltosa o del diluyente adicional. Preferentemente, los gránulos se formulan sin maltosa o el diluyente adicional.

El diluyente adicional usado en la formulación de la presente invención se selecciona entre uno o más de la lista
20 compuesta por celulosa microcristalina, polvo de celulosa, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, almidón, maltosa y un equivalente funcional, excluyendo lactosa monohidratada y lactosa anhidra. Preferentemente el diluyente es celulosa microcristalina.

25 El aglutinante usado en la formulación de la presente invención se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa LH-21, almidón y un equivalente funcional.

El disgregante usado en la formulación de la presente
30 invención se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por croscarmelosa de sodio, crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y un equivalente funcional.

El deslizante usado en la formulación de la presente invención se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por
35 sílice coloidal anhidra, trisilicato de magnesio, talco y un equivalente funcional.

El lubricante usado en la formulación de la presente invención se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por

estearato de magnesio, ácido esteárico, dibehenato de glicerol, talco y un equivalente funcional.

Preferentemente, el irbesartán usado en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención es la forma polimórfica A de irbesartán, como se describe en el documento EP0708103.

En una realización particular de la invención, cuando se incorpora un diurético en la formulación farmacéutica, dicho diurético puede hallarse dentro y/o fuera de los gránulos de irbesartán. Preferentemente dicho diurético es hidroclorotiazida (HCTZ).

En una realización preferida, la formulación oral de la invención se halla en forma de comprimido.

En otra realización particular, la formulación oral de la invención además se recubre.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica oral como se ha definido anteriormente, usando un proceso de granulación húmeda, que comprende el mezclado y la granulación del irbesartán, el disgregante y, opcionalmente, parte del aglutinante con agua o una disolución acuosa del aglutinante.

Opcionalmente, el irbesartán puede granularse con parte de la maltosa o del diluyente adicional.

En una realización particular, el 0-10% en peso del aglutinante se mezcla con el irbesartán y el 90-100% en peso del aglutinante se usa en la disolución acuosa de aglutinante. Con mayor preferencia, todo el aglutinante está presente en la disolución acuosa de aglutinante.

En otra realización particular, el procedimiento para preparar las formulaciones farmacéuticas orales de irbesartán de la presente invención comprende además:

a) el mezclado de los gránulos obtenidos por el procedimiento como se ha definido anteriormente con la maltosa, el deslizante, el disgregante y, opcionalmente, el diluyente adicional y el diurético opcional;

b) el mezclado de la mezcla obtenida en la etapa a) con el lubricante;

c) la compresión de la mezcla resultante obtenida en la etapa b) para preparar un comprimido; y

d) opcionalmente, el recubrimiento del comprimido.

En otra realización particular más, cuando se incorpora un diurético en los gránulos de la formulación farmacéutica, el procedimiento para la preparación de dicha formulación comprende además el mezclado y la granulación con el diurético.

En este caso, el procedimiento para preparar las formulaciones farmacéuticas orales de irbesartán y un diurético de la presente invención comprende además:

a) el mezclado de los gránulos obtenidos por el procedimiento como se ha definido anteriormente con la maltosa, el deslizante, el disgregante y, opcionalmente, el diluyente adicional;

b) el mezclado de la mezcla obtenida en la etapa a) con el lubricante;

c) la compresión de la mezcla resultante obtenida en la etapa b) para preparar un comprimido; y

d) opcionalmente, el recubrimiento del comprimido.

A continuación, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante ejemplos. Éstos no deberán interpretarse en ningún caso como una limitación del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Composición cuantitativa:

	(g)	%
Irbesartán	75,00	72,82
Lactosa monohidratada	12,31	11,96
Povidona	5,20	5,00
Croscarmelosa de sodio	3,10	3,01
Celulosa microcristalina	6,10	5,93
Sílice coloidal anhidra	0,26	0,25
Estearato de magnesio	1,03	1,00
Agua purificada*	c.s.p.	
Peso total	103	

* disolvente que desaparece durante el proceso de granulación húmeda.

El irbesartán, la lactosa, la povidona y la croscarmelosa de sodio se granularon con agua. A continuación, los gránulos se

secaron y se tamizaron. Dichos gránulos se mezclaron con la celulosa microcristalina, la sílice coloidal anhidra y el estearato de magnesio.

Al tratar de comprimir la mezcla, ésta resultó tener baja
5 fluidez y fue imposible de comprimir.

Ejemplo 2:

Usando la misma composición cuantitativa que en el ejemplo 1, el irbesartán, la lactosa, la povidona y la mitad del la croscarmelosa de sodio se tamizaron, se mezclaron y se granularon
10 con agua. A continuación el granulado se secó y se tamizó.

El resto de la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina y la sílice coloidal anhidra se tamizaron y se mezclaron conjuntamente y después se mezclaron con los gránulos preparados previamente. Finalmente, se añadió y se mezcló el
15 estearato de magnesio. Al tratar de comprimir la mezcla, ésta resultó tener baja fluidez y fue imposible de comprimir.

Ejemplo 3:

Usando la misma composición cuantitativa que en el ejemplo 1, el irbesartán, la lactosa y la mitad de la croscarmelosa de
20 sodio se tamizaron, se mezclaron y se granularon con una disolución acuosa de povidona. A continuación, el granulado se secó y se tamizó.

El resto de la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina y la sílice coloidal anhidra se tamizaron y se
25 mezclaron conjuntamente y después se mezclaron con los gránulos formados previamente. Finalmente, se añadió y se mezcló el estearato de magnesio. Al tratar de comprimir la mezcla, ésta resultó tener baja fluidez y fue imposible de comprimir.

Ejemplo 4:

Usando la misma composición cuantitativa que en el ejemplo 1, se prepararon gránulos de irbesartán con el irbesartán, la
30 mitad de la lactosa y la mitad de la croscarmelosa de sodio, que se tamizaron, se mezclaron y se granularon con una disolución acuosa de povidona. A continuación el granulado se secó y se
35 tamizó.

El resto de la lactosa y de la croscarmelosa de sodio, la celulosa microcristalina y la sílice coloidal anhidra se tamizaron y se mezclaron conjuntamente y después se mezclaron con

los gránulos formados previamente. Finalmente se añadió y se mezcló el estearato de magnesio. Al tratar de comprimir la mezcla, ésta resultó tener baja fluidez y fue imposible obtener comprimidos homogéneos.

5 Ejemplo 5:

Composición cuantitativa:

	(mg)	%
Gránulos		
Irbesartán	75,00	60,05
Lactosa	25,36	20,31
Povidona	6,44	5,16
Croscarmelosa de sodio	3,86	3,09
Celulosa microcristalina	12,62	10,10
Sílice coloidal anhidra	0,32	0,26
Estearato de magnesio	1,29	1,03
Agua purificada*	c.s.p.	
Peso total	125	

* disolvente que desaparece durante el proceso de granulación húmeda.

10 El irbesartán y la mitad de la croscarmelosa de sodio se tamizaron, se mezclaron y se granularon con una disolución acuosa de povidona. A continuación los gránulos se secaron y se tamizaron.

15 El resto de la croscarmelosa de sodio, la lactosa, la celulosa microcristalina y la sílice coloidal anhidra se tamizaron y se mezclaron conjuntamente y después se mezclaron con los gránulos formados previamente. Finalmente, se añadió y se mezcló el estearato de magnesio. Al tratar de comprimir la mezcla, ésta resultó tener baja fluidez y fue imposible obtener comprimidos homogéneos.

20 Ejemplo 6:

Composición cuantitativa:

	(mg)	%
Gránulos		
Irbesartán	75,00	60,00
Maltosa	12,73	10,18
Povidona	6,44	5,15
Croscarmelosa de sodio	1,93	1,54

Agua purificada*	c.s.p.	
Extragranular		
Maltosa	12,73	10,18
Croscarmelosa de sodio	1,93	1,54
Celulosa microcristalina	12,62	10,10
Sílice coloidal anhidra	0,32	0,26
Estearato de magnesio	1,30	1,04
Peso total	125	

* disolvente que desaparece durante el proceso de granulación húmeda.

Se prepararon comprimidos homogéneos siguiendo el procedimiento del ejemplo 4. La mezcla mostró buenas propiedades de fluidez y los comprimidos pudieron comprimirse adecuadamente. Los comprimidos resultantes fueron homogéneos.

Con los comprimidos resultantes se realizaron estudios de placa abierta a los 30 días, los comprimidos se disolvieron en menos de 30 minutos y mantuvieron buenas propiedades de trituración y friabilidad.

Ejemplo 7:

Composición cuantitativa:

	(mg)	%
Gránulos		
Irbesartán	75,00	58,25
Povidona	6,44	5,00
Croscarmelosa de sodio	1,93	1,50
Agua purificada*	c.s.p.	
Extragranular		
Maltosa	25,47	19,78
Croscarmelosa de sodio	1,93	1,50
Celulosa microcristalina	12,62	9,80
Sílice coloidal anhidra	0,32	0,25
Estearato de magnesio	1,29	1,00
Recubrimiento	3,75	2,91
Peso total	128,75	

* disolvente que desaparece durante el proceso de granulación húmeda.

Se prepararon comprimidos homogéneos siguiendo el procedimiento del ejemplo 5. La mezcla mostró buenas propiedades

de fluidez y los comprimidos pudieron comprimirse adecuadamente. Los comprimidos resultantes fueron homogéneos.

Con los comprimidos resultantes se realizaron estudios de placa abierta a los 30 días, los comprimidos se disolvieron en
5 menos de 30 minutos y mantuvieron buena triturbabilidad y friabilidad.

Ejemplo 8:

Composición cuantitativa:

	(mg)	%
Irbesartán	75,00	53,19
Maltosa	25,36	17,99
Povidona	6,45	4,57
Croscarmelosa de sodio	3,71	2,63
Celulosa microcristalina	12,62	8,95
Sílice coloidal anhidra	0,32	0,23
Estearato de magnesio	1,29	0,91
HCTZ	12,50	8,87
Recubrimiento	3,75	2,66
Agua purificada*	c.s.p.	
Peso total	141	

10 * disolvente que desaparece durante el proceso de granulación húmeda.

Se prepararon comprimidos homogéneos siguiendo el procedimiento del ejemplo 5, incluyendo la hidroclorotiazida (HCTZ) fuera de los gránulos. La mezcla mostró buenas propiedades de fluidez y los comprimidos pudieron comprimirse adecuadamente.
15 Los comprimidos resultantes fueron homogéneos.

Con los comprimidos resultantes se realizaron estudios de placa abierta a los 30 días, los comprimidos se disolvieron en menos de 30 minutos y mantuvieron buenas propiedades de trituración y friabilidad.

20 En los ejemplos 6, 7 y 8 se realizaron las siguientes variaciones.

En lugar de celulosa microcristalina se ensayaron otros diluyentes: polvo de celulosa, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, almidón y maltosa. Se obtuvieron resultados
25 similares.

En lugar de povidona se ensayaron otros aglutinantes:

hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa LH-21 y almidón. Se obtuvieron resultados similares.

5 En lugar de croscarmelosa de sodio se ensayaron otros disgregantes: crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio y carboximetilalmidón de sodio. Se obtuvieron resultados similares.

En lugar de sílice coloidal anhidra se ensayaron otros deslizantes: trisilicato de magnesio y talco. Se obtuvieron resultados similares.

10 En lugar de estearato de magnesio se ensayaron otros lubricantes: ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco. Se obtuvieron resultados similares.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende irbesartán, caracterizada porque incluye maltosa.
- 5
2. Una formulación farmacéutica oral que comprende una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1.
3. La formulación según la reivindicación 2 que comprende:
- 10 a. gránulos que comprenden irbesartán, un aglutinante y un disgregante; y
- b. una mezcla de maltosa, un disgregante, un deslizante, un lubricante y, opcionalmente, un diluyente adicional.
- 15 4. La formulación según la reivindicación 3 que comprende además un diurético dentro de los gránulos y/o fuera de los gránulos.
- 20 5. La formulación según las reivindicaciones 3 ó 4, en la que los gránulos comprenden:
- 67-97,5% en peso de irbesartán;
 - 2-12% en peso de un aglutinante;
 - 0,5-6% en peso de un disgregante; y
 - 0-15% de un diurético;
- 25 respecto al peso total de los gránulos.
6. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizada por la siguiente composición cuantitativa total:
- 20-87% en peso de irbesartán;
 - 30 - 10-25% en peso de maltosa;
 - 1-10% en peso de un aglutinante;
 - 1-9% en peso de un disgregante;
 - 0-15% en peso de un diluyente adicional;
 - 0,1-3% en peso de un deslizante;
 - 35 - 0,5-3% en peso de un lubricante;
 - 0-15% en peso de un diurético;
- respecto al peso total de la formulación.

7. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en la que el diluyente adicional se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por celulosa microcristalina, polvo de celulosa, hidrogenofosfato de calcio dihidratado, almidón, maltosa y un equivalente funcional, excluyendo lactosa monohidratada y lactosa anhidra; más particularmente el diluyente es celulosa microcristalina.
8. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que el aglutinante se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa LH-21, almidón y un equivalente funcional.
9. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en la que el disgregante se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por croscarmelosa de sodio, crospovidona, carboximetil-celulosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio y un equivalente funcional.
10. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9 en la que el deslizante se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por sílice coloidal anhidro, trisilicato de magnesio, talco y un equivalente funcional.
11. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en la que el lubricante se selecciona entre uno o más de la lista compuesta por estearato de magnesio, ácido esteárico, dibehenato de glicerol, talco y un equivalente funcional.
12. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en la que el diurético es hidroclorotiazida.
13. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en la que el irbesartán es la forma polimórfica A de irbesartán.
14. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 3 a

13, en la que los gránulos comprenden parte de la maltosa o parte del diluyente adicional.

15. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, que se halla en forma de comprimido.

16. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en la que dicha formulación además se recubre.

17. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica oral como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, que comprende el mezclado y la granulación del irbesartán, el disgregante y, opcionalmente, parte del aglutinante con agua o una disolución acuosa del aglutinante.

18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que el 0-10% en peso del aglutinante se mezcla con el irbesartán y el 90-100% en peso del aglutinante se usa en la disolución acuosa de aglutinante.

19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que todo el aglutinante está presente en la disolución acuosa de aglutinante.

20. El procedimiento según las reivindicaciones 17 a 19, en el que el irbesartán se granula además con parte de la maltosa o parte del diluyente adicional.

21. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 que comprende además:

a. el mezclado de los gránulos obtenidos como se define en cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 con la maltosa, el deslizante, el disgregante y, opcionalmente, con el diluyente adicional y el diurético opcional;

b. el mezclado de la mezcla obtenida en la etapa a) con el lubricante;

c. la compresión de la mezcla resultante obtenida en la etapa b) para preparar un comprimido; y

d. opcionalmente, el recubrimiento del comprimido.

22. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17
a 20 que comprende además el mezclado y la granulación con un
5 diurético.

23. El procedimiento según la reivindicación 22 que comprende
además:

a. el mezclado de los gránulos obtenidos como se define
10 en la reivindicación 22 con la maltosa, el deslizante, el
disgregante y, opcionalmente, el diluyente adicional;

b. el mezclado de la mezcla obtenida en la etapa a) con
el lubricante;

c. la compresión de la mezcla resultante obtenida en la
15 etapa b) para preparar un comprimido; y

d. opcionalmente, el recubrimiento del comprimido.