



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 701**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06000329 .0**

96 Fecha de presentación : **09.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1806130**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54

Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende irbesartan.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2010

73

Titular/es: **KRKA, D.D., Novo Mesto**
Smarjeska cesta 6
8501 Novo mesto, SI

72

Inventor/es: **Vrbinc, Miha;**
Jakse, Renata;
Bevec, Franci y
Zupancic, Silvo

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 340 701 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

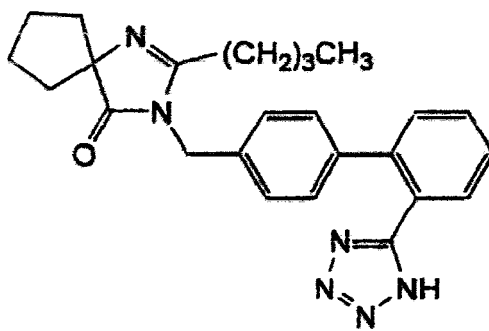
Composición farmacéutica sólida que comprende irbesartan.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una composición farmacéutica sólida, que comprende como ingrediente activo clorhidrato de irbesartan, solo o combinado con un diurético, es decir hidroclorotiazida, y un procedimiento para su preparación. En particular, se refiere a una composición y un procedimiento en los que el ingrediente activo mantiene su estructura y estabilidad. En un aspecto preferente, la composición no contiene tensioactivos.

Antecedentes de la invención

15 2-Butil-3-[[2'-(1 H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,3-diazaspiro [4,4] -non-4-ona (irbesartan) es un derivado no peptídico del tetrazol (fórmula empírica $C_{25}H_{28}N_6O$, peso molecular 428,5 g/mol) de la fórmula que se muestra a continuación y presenta actividad antagonista del receptor de angiotensina II de tipo 1 (AT_1):



Los procedimientos para la preparación de irbesartan se describen, por ejemplo en los documentos EP 0 454 511, WO 2004/007482, EP 0708 103, EP 1 089 994, SI P-200500004, SI P-200500132 y WO 03/050110.

La preparación de clorhidrato de irbesartan (en lo sucesivo irbesartan-HCl) a partir de por ejemplo irbesartan libre puede ser realizada fácilmente por un experto, y más adelante en el presente documento se describe un ejemplo de un procedimiento adecuado. También se describen procedimientos adecuados en las solicitudes de patente SI P-200400220 y SI P-200400292.

El documento EP 0 454 511 A1 describe una amplia variedad de compuestos heterocíclicos N-sustituídos que incluyen irbesartan y una composición farmacéutica sólida en forma de comprimidos que comprenden estos compuestos. Estos comprimidos también comprenden un vehículo como por ejemplo gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco y goma arábiga, y puede estar recubierto con sacarosa, un derivado de celulosa u otras sustancias apropiadas.

El documento EP 0 747 050 A1 describe irbesartan en forma de material plumoso que tiene una densidad aparente y una densidad aparente después de vibrar el producto relativamente bajas, lo que hace difícil preparar una formulación con una cantidad sustancial de fármaco (por ejemplo 75-300 mg) en forma de un comprimido pequeño, lo que perjudica a la uniformidad del peso, a la dureza y a otras propiedades deseables de los comprimidos. La definición de irbesartan que se aporta en esta referencia incluye sus sales farmacéuticamente aceptables sin definir las en detalle. Las composiciones preferentes comprenden, entre otras, 20-70% en peso de irbesartan y 0,2-6% en peso de tensioactivo. El procedimiento para la preparación de los comprimidos que se describen en el documento EP 0 747 050 A1 es la granulación acuosa.

El documento WO 05/025566 se refiere a formulaciones farmacéuticas orales que contienen irbesartan con perfiles de disolución mejorados y, especialmente, con una disolución de 80% o más 15 minutos después de la administración y de 90% o más 30 minutos después de la administración. Para lograr este objetivo, las formulaciones se preparan mediante granulación en húmedo de composiciones que comprenden, entre otros, irbesartan (que se describe como un polvo cristalino blanco que es ligeramente soluble en alcohol y CH_2Cl_2 e insoluble en agua), alcohol como agente humectante, y otros ingredientes que incluyen un tensioactivo, como por ejemplo poloxámero 188®.

ES 2 340 701 T3

El documento US 2005/0271720 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad relativa alta de irbesartan (>70% en peso) y al menos un excipiente, como por ejemplo un aglutinante, tensioactivo, diluyente, disgregante, antiadherente o lubricante. En una realización preferente, el poloxámero 188® (un tensioactivo) está presente en una cantidad de 1,06-2,0% en peso, y también los ejemplos concretos incluyen este componente.

El documento WO 97/17064 describe una formulación liofilizada farmacéuticamente aceptable constituida por una fase cristalina y una fase amorfa y que incluye al menos un fármaco no proteínico, que además contiene manitol y alanina en una proporción en peso de 0,1:1 a 1:1. Entre una gran variedad de fármacos no proteínicos, se menciona irbesartan como ejemplo de la clase de los antagonistas de angiotensina II.

El documento CN 1415298 se refiere a cápsulas de irbesartan compuestas por irbesartan, hidroclorotiazida, almidón de maíz pregelatinizado, lactosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica reticulada, SiO₂, estearato de magnesio y polivinilpirrolidona.

El documento US 2005/0019398 A1 se refiere a gránulos para la producción de formas farmacéuticas de fusión ultrarrápida para una gran variedad de agentes activos. Las formas farmacéuticas preparadas, especialmente comprimidos, se desintegran en la boca en menos de veinticinco segundos.

En general, en el pasado, las propiedades físicas y químicas específicas del irbesartan, especialmente su baja solubilidad en medios acuosos, dio lugar a problemas en su formulación en forma de formulaciones adecuadas para una administración oral eficaz. Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones de irbesartan para la administración oral eficaz, que proporcione un tiempo de desintegración apropiado y/o un perfil de solubilidad y/o disolución apropiados del principio activo.

Además, se desea que estos efectos puedan lograrse con una formulación que tenga una capacidad de procesamiento mejorada, y/o contenga excipientes, que fácilmente disponibles con un bajo coste, y/o procedimientos técnicos económicamente preferentes para su preparación.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica sólida que comprende, como principio activo, clorhidrato de irbesartan, manitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y al menos un lubricante que se selecciona a partir de macrogol, talco y aceite de ricino hidrogenado.

En las formas farmacéuticas sólidas, se ha demostrado que los tensioactivos mejoran la velocidad de disolución del fármaco. Esto puede deberse a efectos de humectación, que consiguen una mayor área superficial, a efectos sobre la solubilidad y a un coeficiente de difusión eficaz, o a una combinación de estos efectos.

Estas y otras ventajas (por ejemplo mejora de la solubilidad, actividad termodinámica, difusión y desintegración de los tensioactivos) y su influencia sobre la velocidad y la cantidad de absorción de los fármacos son conocidas de forma general. De acuerdo con un aspecto preferente de la presente invención, sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que puede omitirse el uso de un tensioactivo si hay un disgregante presente.

Por lo tanto, en un aspecto preferente, la presente invención tiene como objetivo dar solución a los problemas descritos anteriormente proporcionando formulaciones farmacéuticas, que no contienen un tensioactivo.

De acuerdo con otro aspecto adicional preferente, las formulaciones de la invención comprenden, como ingrediente activo, clorhidrato de irbesartan que tiene un tamaño de partícula medio del ingrediente activo inferior a 250 μm , y un diámetro máximo de 2000 μm .

El ingrediente activo es irbesartan-HCl. Opcionalmente, también se incluye en la formulación un diurético, es decir hidroclorotiazida (HCTZ).

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa la comparación de los perfiles de disolución de irbesartan de los comprimidos Aprovel 75 mg (una forma farmacéutica que se comercializa actualmente) y los Ejemplos 4-9 (núcleos de comprimidos (4c)-(9c)) de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

En la siguiente descripción, cuando se hace referencia a irbesartan se pretende incluir irbesartan-HCl, si no se indica explícitamente lo contrario.

ES 2 340 701 T3

Las formulaciones farmacéuticas sólidas de la invención comprenden clorhidrato de irbesartan como principio activo, manitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y al menos un lubricante que se selecciona a partir de macrogol, talco y aceite de ricino hidrogenado.

5 El clorhidrato de irbesartan puede estar presente en forma cristalina o en una forma no cristalina.

Las formas cristalinas incluyen formas anhidras o hidratadas, preferentemente sesquihidratadas, como por ejemplo irbesartan-HCl sesquihidratado. Los ejemplos no limitantes de procedimientos para la preparación de irbesartan cristalino se describen en los documentos EP 0 454 511 B1, WO 2004/007482, EP 0 708 103 o EP 1 089994.

10

Las formas no cristalinas incluyen por ejemplo irbesartan amorfo, que puede prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido adecuado, por ejemplo por evaporación, molienda, calentamiento, liofilización, secado por pulverización, etc. y un ejemplo específico es el procedimiento que se describe en el documento WO 03/050110.

15

Las formulaciones particularmente preferentes comprenden irbesartan-HCl sesquihidratado, dado que se ha encontrado que dichas formulaciones son muy estables.

20

En la presente descripción y ejemplos, el contenido en agua cristalina de irbesartan, según se determina mediante el procedimiento de Karl/Fischer, realizado según la Ph. Eur., está incluido en las cantidades totales descritas, cuando fuera apropiado.

Para irbesartan-HCl como ingrediente activo, el perfil de disolución y la desintegración sorprendentemente se mejora aún más, y la solubilidad de irbesartan-HCl es mayor en varios medios de disolución como por ejemplo HCl 0,01 M o jugos gástricos simulados (pH = 1,2), comparado con irbesartan libre.

25

Una formulación preferente de acuerdo con la presente invención es una formulación farmacéutica sólida libre de tensioactivos. En el contexto de la presente invención, un "tensioactivo" es una sustancia que, en concentraciones bajas, se adsorbe sobre las superficies o interfases de un sistema y altera la superficie o energía libre entre fases y la tensión superficial o interfase, y que es de naturaleza anfipática, es decir posee tanto regiones polares (hidrófilas) como no polares (hidrófobas) en la misma molécula.

30

Especialmente, los tensioactivos que no están presentes en las formulaciones preferentes de la presente invención son los siguientes, que pueden clasificarse en cuatro grupos, basándose en la naturaleza del grupo hidrófilo presente dentro de la molécula.

35

1. Los tensioactivos aniónicos, en los que el grupo hidrófilo porta una carga negativa, como por ejemplo carbonilo (RCOO⁻), sulfonato (RSO₃⁻) o sulfato (ROSO₃⁻). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen laurato potásico y lauril sulfato sódico.

40

2. Los tensioactivos catiónicos, en los que el grupo hidrófilo porta una carga positiva (por ejemplo, haluros de amonio cuaternario, R₄N⁺Cl⁻). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen cetrimida, una mezcla constituida principalmente por tetradecilo (aproximadamente 55%), dodecilo (aproximadamente 22%), y bromuros de hexadeciltrimetilamonio (aproximadamente 7%), así como cloruro de benzalconio, una mezcla de cloruros de cloruros de alquibencildimetilamonio de la fórmula general [C₆H₅CH₂N⁺(CH₃)₂R]Cl⁻, donde R representa una mezcla de los alquilos de C₈H₁₇ a C₁₈H₃₇.

45

3. Los tensioactivos anfólicos (también denominados tensioactivos zwitteriónicos), en los que la molécula contiene, o puede contener potencialmente, una carga tanto negativa como positiva, como por ejemplo sulfobetainas (RN⁺(CH₃)₂CH₂CH₂SO₃⁻). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen N-Dodecil-N,N-dimetilbetaína, C₁₂H₂₅N⁺(CH₃)₂CH₂COO⁻.

50

4. Los tensioactivos no iónicos, en los que la región hidrófila no porta cargas pero consigue su solubilidad en agua a partir de grupos muy polares como por ejemplo grupos hidroxilo o polioxietileno (OCH₂CH₂O⁻). Los ejemplos de importancia farmacéutica incluyen monoésteres de glicol polioxietilados (por ejemplo cetomacrogol), ésteres de sorbitan (Spans[®]), polisorbatos (Tweens[®]) y poloxámeros (copolímeros no iónicos de polioxietileno y polioxipropileno) que tienen composiciones químicamente similares y que difieren únicamente en las cantidades relativas de unidades derivadas de óxido de propileno y óxido de etileno.

55

Los lubricantes, deslizantes y antiadherentes tal como se usan en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, no se definen en el presente documento como agentes tensioactivos (tensioactivos).

60

Las presentes formulaciones que comprenden clorhidrato de irbesartan opcionalmente pueden comprender además un diurético, es decir hidroclorotiazida (HCTZ). Este puede incluirse o bien en la fase intragranular de un granulado y/o en la fase extragranular, es decir, en forma de aditivo para un granulado. El granulado, por ejemplo, puede ser un granulado para la compresión de comprimidos o un granulado para rellenar cápsulas. Además, el diurético puede incluirse en la fase de recubrimiento provista sobre un núcleo. El núcleo puede ser gránulos individuales de un granulado, o un núcleo obtenido por compresión de un granulado o material en polvo. Estos modos de inclusión pueden usarse combinados entre sí.

65

ES 2 340 701 T3

Las formulaciones de la invención pueden ser en forma de comprimidos, píldoras, polvos, tabletas, saquitos, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, etc. La forma farmacéutica preferentemente es adecuada para la aplicación oral.

5 Las formulaciones de la invención preferentemente se proporcionan en una forma farmacéutica unitaria, donde cada dosis contiene aproximadamente 1-300 mg, más preferentemente aproximadamente 60-200 mg, e incluso más preferente aproximadamente 75-160 mg (de forma especial aproximadamente 100 mg) de irbesartan en su forma libre (por ejemplo una dosis terapéutica de 100 mg de irbesartan libre corresponde a 114,7 mg de irbesartan, HCl-1,5 H₂O). El término “forma farmacéutica unitaria” se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias
10 para los seres humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de irbesartan que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado, asociado a un excipiente farmacéutico adecuado.

Todavía en otra realización preferente de las presentes formulaciones, el tamaño medio de las partículas del clorhidrato de irbesartan es inferior a 250 μm , más preferentemente inferior a 200 μm , lo más preferentemente inferior a
15 150 μm . El tamaño máxima de las partículas es preferentemente de 2000 μm o menos, más preferentemente 1000 μm o menos.

El término “tamaño medio de las partículas” tal como se usa en el presente documento se refiere al diámetro medio del volumen de las partículas, y “diámetro máximo” se refiere al diámetro máximo del volumen de las partículas, ambos determinados mediante difracción de luz láser de una muestra que comprende 100-800 mg de sustancia dispersa en 5-8 ml de aceite vegetal (es decir aceite de girasol) y que no contiene ningún solubilizante ni tensioactivo, usando un aparato Malvern Mastersizer MS2000.

25 *Excipientes*

Los excipientes farmacéuticos que se usan en y para la preparación de las presentes formulaciones farmacéuticas incluyen, en particular, diluyentes, aglutinantes, disgregantes y lubricantes. También pueden contener otros excipientes y excipientes adicionales. Los ejemplos de diluyentes como excipientes incluyen celulosa microcristalina, celulosa
30 en polvo, lactosa (anhidra y monohidratada), azúcar comprimible, fructosa, dextratos, alcoholes de azúcares como por ejemplo manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactitol, u otras azúcares como por ejemplo sacarosa, rafinosa, trehalosa, fructosa o sus mezclas, celulosa microcristalina siliconizada, hidrogenofosfato cálcico, carbonato cálcico, lactato cálcico y cualquier mezcla de los mismos. Los excipientes preferentes son celulosa microcristalina, lactosa y manitol y cualquier mezcla de los mismos.

Los ejemplos de aglutinantes como excipientes incluyen polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa u otros éteres de celulosa, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilato, y cualquiera de sus mezclas. Preferentemente, el aglutinante presenta buena solubilidad en agua, y de forma especial, existe una fuerte preferencia por aglutinantes con una muy buena solubilidad en agua fría, como
40 por ejemplo povidona con diferentes valores de k e hidroxipropilcelulosa, es decir poli(hidroxipropil)éter de celulosa parcialmente sustituido y/o poli(hidroxipropil)éter de celulosa poco sustituido.

Los ejemplos de disgregantes como excipientes incluyen almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na) o cálcica (CMC-Ca), CMC-Na reticulada, polacrilina potásica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y cualquiera de sus mezclas. Preferentemente, el disgregante comprende CMC-Na reticulada y/o hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

Los ejemplos de lubricantes como excipientes incluyen ácido esteárico o sales de ácido esteárico, como por ejemplo estearato de magnesio, palmitato de magnesio, oleato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, talco, estearil fumarato sódico, macrogoles, y cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el lubricante comprende al menos un componente que se selecciona a partir de ácido esteárico, estearato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, macrogoles y talco.

55 *Composición*

Si no se indica lo contrario, todos los porcentajes que se indican en el presente documento son % en peso, basados en el peso total de la formulación. Preferentemente, las presentes formulaciones comprenden clorhidrato de irbesartan en una cantidad de 20-77%, más preferentemente 25-75%, incluso más preferentemente 30-70%; todavía más
60 preferentemente 30-65%, y lo más preferentemente 30-60%.

De acuerdo con una realización más preferente, las formulaciones farmacéuticas de la invención comprenden:

clorhidrato de irbesartan: 20-77%, más preferentemente 25-75%, incluso más preferentemente 30-70%; todavía más preferentemente 30-65%, y lo más preferentemente 30-60%.

diluyente 20-77%, más preferentemente 25-75%, lo más preferentemente 30-70%,

ES 2 340 701 T3

aglutinante: 1-20%, más preferentemente 2-16%, lo más preferentemente 3-12%,

disgregante 1-30%, más preferentemente 2-25%, lo más preferentemente 3-20%,

5 lubricante 1-25%. más preferentemente 2-20%. lo más preferentemente 3-15%, y

diurético: 0-20%, más preferentemente 2-10%, lo más preferentemente 2-8%.

10 Preferentemente, el irbesartan en las formulaciones anteriores es irbesartan-HCl, más preferentemente clorhidrato de irbesartan sesquihidratado. También, en las formulaciones anteriores, el diluyente es manitol.

Incluso más preferentes son formulaciones que comprenden los excipientes preferentes definidos anteriormente.

15 Las formulaciones de la invención preferentemente están en forma de un comprimido cubierto o no cubierto, como por ejemplo un comprimido de desintegración rápida o un comprimido de desintegración oral, una cápsula o en forma de glóbulos. La composición también puede tomar forma de una mezcla en polvo, un granulado o minicomprimidos cargados en cápsulas. Es preferible una composición de liberación inmediata.

20 Opcionalmente, los núcleos/comprimidos pueden estar recubiertos de materiales convencionales que se usan para el recubrimiento en película, es decir como se describe en G. Cole (ed.), Pharmaceutical Coating Technology (1995). Las formulaciones para recubrimiento en película habitualmente contienen los siguientes componentes:

- 25 i) al menos un polímero,
- ii) al menos un plastificante.
- iii) al menos un colorante y/o opacificador, y
- 30 iv) al menos un vehículo (disolvente).

En las suspensiones para recubrimiento en película pueden usarse cantidades menores de aromas, tensioactivos y ceras. La mayoría de los polímeros que se usaron en el recubrimiento en película son o bien derivados de celulosa, como por ejemplo los éteres de celulosa, o polímeros y copolímeros acrílicos. En ocasiones aparecen polietilenglicoles de elevado peso molecular, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo y materiales cerúleos. Su función habitualmente es evitar las sensaciones y/o sabores desagradables en boca y en algunos casos degradación, por ejemplo oxidación de los ingredientes activos y/o excipientes que se usan.

40 Los típicos éteres de celulosa, que pueden aplicarse como recubrimientos son hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa. Los polímeros acrílicos comprenden un grupo de polímeros sintéticos con diversas funciones. Algunos de ellos pueden modificarse además para que potencien la hinchazón y permeabilidad por incorporación de materiales como por ejemplo éteres de celulosa solubles en agua y almidones para asegurar la completa desintegración/disolución de la película.

45 Los plastificantes que se usan habitualmente pueden dividirse entre polioles (como por ejemplo glicerol, propilenglicol y macrogoles), ésteres orgánicos (como por ejemplo ésteres de ftalato, sebacato de dibutilo, ésteres de citrato y triacetina), y aceites/glicéridos (como por ejemplo aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y aceite de coco fraccionado).

50 Los colorantes/opacificadores incluyen tintes orgánicos y sus lacas, colores inorgánicos y colores naturales, que incluyen colores solubles en agua y colores insolubles en agua (pigmentos).

55 También pueden combinarse diferentes materiales de cada grupo en proporciones definidas. También pueden usarse las suspensiones para recubrimiento en película como preparaciones listas para preparar, que están comercialmente disponibles.

60 Las dispersiones para recubrimiento con película pueden prepararse usando diferentes vehículos (disolventes, como por ejemplo agua, alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados y sus mezclas). Un vehículo (disolvente) preferente es el agua.

Particularmente preferente es una composición de la suspensión de recubrimiento (as) que comprende, en términos de % en peso, basándose en el material en seco, 1-99% (preferentemente 1-95%) de polímero, 1-50% (preferentemente 1-40%) de plastificante y 0,1-20% (preferentemente 0,1-10%) de colorante/opacificador.

65 Pueden usarse instrumentos convencionales para aplicar un recubrimiento, como por ejemplo un sistema de recubrimiento Wurster o bandejas de recubrimiento convencionales.

ES 2 340 701 T3

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la formulación farmacéutica sólida comprende irbesartan o clorhidrato de irbesartan (lo más preferentemente clorhidrato de irbesartan sesquihidratado), manitol, una o dos hidroxipropilcelulosas (HPC). La HPC puede no estar sustituida pero más preferentemente está sustituida. Es preferente un bajo grado de sustitución (0,5 o menor, más preferente 0,2 o menor). Estas formulaciones preferentes también pueden comprender HCTZ como ingrediente activo adicional.

En estas formulaciones preferentes, el tamaño medio de las partículas de irbesartan o su clorhidrato (sesquihidratado) preferentemente es menor de $250\ \mu\text{m}$ y la cantidad de ingrediente(s) activo(s) preferentemente está entre 20 y 60%. El manitol se usa en una cantidad de 20-77%, se usa al menos un lubricante que se selecciona a partir de macrogol, talco y aceite de ricino hidrogenado en una cantidad total de 1-25% y una o dos HPC (preferentemente se usan dos tipos HPC) están presentes en una cantidad de 1-20% en total. Cada una de las cantidades anteriores es basándose en el peso total de la formulación. Las formulaciones preferentemente pueden estar recubiertas. Las formulaciones de acuerdo con esta realización preferente de la presente invención proporcionan una estabilidad y perfil farmacocinético particularmente buenos y presentan una cinética de disolución adecuada.

El procedimiento de la invención

Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos tecnológicos conocidos, por ejemplo por compresión o granulación en húmedo, usando excipientes conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las formulaciones que comprenden irbesartan, el ingrediente activo habitualmente se mezclará o diluirá con uno o más excipiente(s). Cuando el excipiente sirva como diluyente, puede ser un material sólido o líquido, que actúa como vehículo o medio para el componente irbesartan.

Se ha encontrado que la forma farmacéutica sólida oral de la invención, que se prepara mediante granulación en húmedo, es estable en las condiciones de análisis de la estabilidad de la normativa ICH. Además, el secado de un granulado, preparado en un procedimiento de granulación en húmedo, en una secadora de lecho fluido permite preparar partículas de forma redonda de un granulado formado por irbesartan y excipiente(s), que proporcionan una formulación reproducible y procesable. Si no fuera así, podría suponer un problema debido al elevado contenido en irbesartan de la forma farmacéutica sólida, por ejemplo 20-77% en el núcleo.

La humectación de una mezcla de irbesartan y excipiente(s) puede realizarse en un aparato de granulación convencional poniendo en contacto agua, alcohol, una mezcla de los mismos o un líquido de granulación acuoso, alcohólico o acuoso/alcohólico sobre uno o más excipiente(s) mediante técnicas farmacéuticas convencionales, como por ejemplo pulverización o adición directa durante una operación de mezclado en un aparato de mezclado adecuado, por ejemplo mezcladora de alta cizalla. Los diluyentes preferentes que se usan en el procedimiento tecnológico de granulación en húmedo, son alcoholes inferiores, por ejemplo alcanoles C_{1-6} .

Los términos “líquido de granulación acuoso, alcohólico o acuoso/alcohólico” se refieren a una mezcla que contiene agua (preferentemente agua purificada, desmineralizada o destilada) y/o alcoholes inferiores (preferentemente alcanoles C_{1-6} , como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol) como diluyentes y una sustancia sólida que se dispersa, suspende o disuelve en ella. La sustancia sólida puede tener funciones conocidas de excipientes que se usan en las presentes formulaciones, como por ejemplo las de un agente de suspensión o aglutinante, preferentemente un aglutinante.

El mezclado de los excipiente(s) con el irbesartan puede realizarse en un dispositivo convencional que se usa para mezclar los polvos, por ejemplo una mezcladora inmóvil (pasiva), mezcladora de lecho fluido, mezcladora por difusión, mezcladora por difusión bicónica, mezcladora unicónica, mezcladora bicónica, mezcladora turbular, mezcladora cúbica, mezcladora planetaria, mezcladora con forma de Y, mezcladora con forma de V o mezcladora de alta cizalla.

Para secar el granulado, pueden usarse dispositivos de secado convencionales como por ejemplo una secadora de lecho fluido o cámaras de secado (a vacío o a presión ambiental).

En el procedimiento de la invención como se describen anteriormente, la compresión, en particular de núcleos/comprimidos, puede realizarse usando una máquina de compresión giratoria automática de diferentes fabricantes de instrumentos que se usan en la industria farmacéutica.

Puede usarse equipamiento convencional para aplicar un recubrimiento en película, como por ejemplo lecho fluido (por ejemplo sistema de recubrimiento Wurster) o bandejas de recubrimiento convencionales para usar en la industria farmacéutica.

El procedimiento para preparar las formulaciones farmacéuticas de la invención puede realizarse como procedimiento de granulación o por un procedimiento de compresión directa. En cada caso, el compuesto de irbesartan se prepara primero de acuerdo con un procedimiento sintético adecuado y después se purifica, por ejemplo por cristalización u otros medios. Después, se determina el tamaño de las partículas de irbesartan y si se encuentra que hay partículas con un diámetro superior a $2000\ \mu\text{m}$ (o más de $1000\ \mu\text{m}$ en el caso de una realización más preferente) el irbesartan se muele o se machaca hasta un tamaño menor.

ES 2 340 701 T3

Una realización preferente de la invención es un procedimiento de granulación en húmedo (A) que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) proporcionar clorhidrato de irbesartan que tenga un diámetro de partícula máximo no superior a 2000 μm ,
- (ii) preparar una mezcla para comprimir usando un líquido humectante que comprende alcohol, opcionalmente agua, una mezcla de los mismos o un líquido de granulación acuoso, alcohólico o acuoso/alcohólico
- 10 (a1) granular una mezcla de uno o más excipiente(s) y el líquido humectante para obtener un granulado, y (a2) añadir el clorhidrato de irbesartan y opcionalmente otros excipiente(s) al granulado para obtener una mezcla para comprimir;
- 15 (b1) granular una mezcla de uno o más excipiente(s), el clorhidrato de irbesartan y el líquido humectante para obtener un granulado, y (b2) opcionalmente añadir más excipiente(s) al granulado para obtener una mezcla para comprimir; o
- 20 (c1) granular una mezcla de uno o más excipiente(s), una porción del irbesartan y el líquido humectante para obtener el granulado, y (c2) añadir el clorhidrato de irbesartan restante y opcionalmente otros excipiente(s) al granulado para obtener una mezcla para comprimir; y
- (iii) comprimir la mezcla para comprimir a la forma deseada.

25 En este procedimiento la etapa (ii) incluye tres alternativas. En las etapas (a1)/(a2) se añade todo el clorhidrato de irbesartan en forma de fase extragranular después de la granulación (a1), en las etapas (b1)/(b2) se incluye todo el irbesartan en el granulado de (b1), y en las etapas (c1)/(c2) el irbesartan se divide entre el granulado y la fase extragranular.

30 También opcionalmente puede incluirse hidroclorotiazida en las presentes formulaciones de irbesartan. Así, dependiendo de la alternativa que se elija para la etapa (ii), en el presente procedimiento de granulación en húmedo, opcionalmente puede añadirse hidroclorotiazida a cualquiera de las etapas (a1) y/o (a2), (b1) y/o (b2), y (c1) y/o (c2). Por lo tanto, la hidroclorotiazida, si se añade, puede estar presente exclusivamente dentro del granulado, puede añadirse exclusivamente como fase extragranular después de la granulación, o puede dividirse entre el granulado y la fase extragranular, independientemente de la distribución del irbesartan que se logre al seleccionar la alternativa deseada (a1)/(a2), (b1)/(b2) o (c1)/(c2) de la etapa (ii).

40 Otra realización preferente de la invención es un procedimiento de compresión directa (B) que comprende las etapas de:

- (i) proporcionar clorhidrato de irbesartan que tenga un diámetro de partícula máximo no superior a 2000 μm ,
- 45 (ii') mezclar el clorhidrato de irbesartan y uno o más excipiente(s) proporcionando una mezcla para comprimir, y
- (iii) comprimir la mezcla para comprimir a la forma deseada.

50 De nuevo, opcionalmente puede incluirse hidroclorotiazida. Si es así, se añade como componente adicional en la etapa de mezclado (ii').

55 Al producto comprimido que se obtiene en la etapa (iii) o bien a partir del procedimiento de granulación en húmedo (A) o del procedimiento de compresión directa (B), opcionalmente puede aplicarse un recubrimiento en una etapa posterior (iv).

60 Además, los excipientes presentes en las formulaciones de la invención, como por ejemplo aglutinantes, disgregantes, lubricantes o diluyentes, pueden dividirse entre la fase intragranular, la fase extragranular y opcionalmente la fase de recubrimiento en el procedimiento de granulación en húmedo (A), y entre la fase intragranular y opcionalmente la fase de recubrimiento en el procedimiento de compresión directa (B).

65 De acuerdo con una realización preferente, la cantidad de clorhidrato de irbesartan de las presentes formulaciones es 75 mg, 150 mg o 300 mg por monodosis (en términos de clorhidrato de irbesartan libre). La cantidad adicional opcional de hidroclorotiazida en estas formulaciones es preferentemente 12,5 mg o 25 mg por monodosis. Puede realizarse cualquier combinación de estas cantidades, es decir la proporción entre irbesartan-HCl y hidroclorotiazida (mg:mg) puede ser preferentemente 75:12,5, 150:12,5, 300:12,5, 75:25, 150:25, 300:25.

ES 2 340 701 T3

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no se pretende que restrinjan el alcance de la invención en modo alguno.

5

La pérdida por secado que se determina en los ejemplos se midió usando un analizador de humedad halógeno Mettler Toledo HR73 a 85°C durante 20 minutos.

10 Preparación de irbesartan-HCl·1,5 H₂O

Se suspendieron 160 g de Irbesartan en bruto en una mezcla de 1600 ml de agua y 160 ml de metanol a temperatura ambiente. Se añadieron 400 ml de HCl 3 M (pH inferior a 1) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. La solución formada se filtró y se enfrió a temperatura ambiente. El pH se ajustó a un valor inferior a pH = 1, cuando era necesario, añadiendo HCl 3 M. La mezcla después se enfrió a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 35°C durante 3 h obteniendo 160 g de irbesartan-HCl·1,5 H₂O en bruto.

20 Recristalización

Se disolvieron 160 g de irbesartan-HCl·1,5 H₂O en 320 ml de una mezcla de isopropanol y HCl (10:1; v:v) a la temperatura de reflujo. La solución formada se filtró, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se enfrió a 0°C y se agitó durante otra 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 40°C durante 2 h obteniendo 144 g de irbesartan-HCl·1,5 H₂O recristalizado.

Ejemplos 1-9

Se prepararon comprimidos de acuerdo con el procedimiento de granulación en húmedo (A) de la forma siguiente.

1) Preparación de granulados (1a)-(9a)

Se homogeneizaron los respectivos componentes sólidos que se muestran en la Tabla 1 siguiente en una mezcladora de alta cizalla, y se pulverizó etanol (96% en volumen) sobre esta mezcla. El granulado obtenido se secó en una cámara de secado o una secadora de lecho fluido a una temperatura especificada. El granulado obtenido se tamizó y se determinó la pérdida por secado de la forma que se describe anteriormente. La naturaleza y cantidades de los componentes sólidos y del etanol, el dispositivo de secado, la temperatura de secado y la pérdida por secado del granulado tamizado se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

45

	Granulado							
	1a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a
Componentes [g]								
Irbesartan-HCl ¹⁾	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11
Manitol	83,89	40,89	83,89	81,39	78,89	71,89	69,39	69,39
LH-21 ²⁾	10	7,5	5	5	5	7	7	11
Klucel-EF ³⁾	-	-	5	5	5	5	7,5	7,5
Etanol (96%)	30	50	42	40	30	30	30	30

65

ES 2 340 701 T3

	en volumen)								
	Procedimiento de secado/pérdida								
5	Procedimiento de secado ⁴⁾	DC	FBD	FBD	FBD	FBD	FBD	FBD	FBD
10	temp. de secado [°C] ⁵⁾	35-40	47	50-55	50-55	55	55	55	55
15	pérdida por secado del granulado [% en peso]	3,08	3,44	3,42	2,76	2,59	2,92	3,06	3,20
20	¹⁾ en forma de irbesartan-HCl·1,5 H ₂ O (86,11 g de irbesartan-HCl·1,5 H ₂ O corresponde a 75 g de irbesartan libre) ²⁾ LH-21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida comercialmente disponible ³⁾ Klucel-EF: hidroxipropilcelulosa poco sustituida comercialmente disponible ⁴⁾ DC: cámara de secado FBD: secadora en lecho fluido ⁵⁾ temperatura del aire de admisión								

35 2) Preparación de mezclas para comprimir (1 b)-(9b)

Los componentes que se muestran en la Tabla 2 siguiente se añadieron a los granulados respectivos (1a)-(9a) y se mezclaron en una mezcladora de alta cizalla obteniendo una mezcla para comprimir. La pérdida por secado de las mezclas para comprimir se determinó de la forma que se menciona anteriormente. Las cantidades de los componentes añadidos, así como la pérdida por secado de las mezclas para comprimir se muestran en la Tabla 2.

45 TABLA 2

	Mezcla para comprimir								
	1b	3b	4b	5b	6b	7b	8b	9b	
50	Granulado	1a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a
	Componentes [g]								
55	LH-11 ¹⁾	10	7,5	5	1,5	10	15	15	11
	macrogol 6000	6	5	6	6	6	6	6	6
	talco	-	-	5	5	5	5	5	5
60	aceite de ricino hidrogenado	4	3	4	4	4	4	4	4
65	pérdida por	3,16	3,82	3,15	2,66	3,05	3,12	3,07	3,07

ES 2 340 701 T3

secado del granulado [% en peso]									
1) LH-21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida comercialmente disponible									

3) Preparación de núcleos de comprimidos por compresión

Las mezclas para comprimir (1b)-(9b) se comprimieron en forma de núcleos de comprimidos ovalados (1c)-(9c) con un peso teórico de 160 ó 200 mg. También se comprimieron las mezclas para comprimir (6b)-(9b) en forma de núcleos de comprimidos ovalados (6d)-(9d) con un peso teórico de 800 mg. La dureza de los núcleos de comprimidos formados por compresión y su tiempo de desintegración (en segundos o minutos) en agua purificada a 37°C se midió de acuerdo con Ph. Eur. Los resultados se muestran en las Tablas 3A y 3B.

TABLA 3A

	Núcleos de comprimidos formados por compresión							
	1c	3c	4c	5c	6c	7c	8c	9c
Mezcla para comp.	1b	3b	4b	5b	6b	7b	8b	9b
Peso [mg]	200	150	200	200	200	200	200	200
Dureza [N]	46-82	50-66	70-98	85-101	85-105	91-104	91-107	99-113
Tiempo de desintegración	35 s	1 min.	4-4,5 min.	3,5 min.	2 min.	2-2,5 min.	2-2,5 min.	3-3,5 min.

TABLA 3B

	6d	7d	8d	9d
Mezcla para comprimir	8b	7b	8b	9b
Peso [mg]	800	800	800	800
Dureza [N]	159-181	175-199	180-196	177-207
Tiempo de desintegración	2 min.	2,5 min.	2,5-3 min.	3-3,5 min.

Además, los núcleos de comprimidos formados por compresión (4c)-(9c) y (6d)-(9d) se recubrieron en una bandeja de recubrimiento automática con una suspensión para recubrimiento en película con base al agua de una mezcla lista para preparar, comercialmente disponible con la denominación Opadry II HP. El peso teórico de los comprimidos recubiertos que contenían los núcleos (4c)-(9c) era de 206 mg, y el de los comprimidos recubiertos que contenían los núcleos (6d)-(9d) fue de 824 mg. El grosor del recubrimiento resultante es apropiado para enmascarar el desagradable sabor del irbesartan que se experimenta cuando se disuelve en la saliva.

ES 2 340 701 T3

Ejemplo 10

Se prepararon comprimidos de acuerdo con el procedimiento por compresión directa (B) de la forma siguiente.

5 Se homogeneizaron 86,11 g de irbesartan-HCl, 40,89 g de manitol y 8 g de croscarmelosa sódica en una mezcladora de alta cizalla. A esto se añadieron 1,50 g de estearato de magnesio, 1,5 g de dióxido de silico anhidro y 12 g de talco, obteniendo así una mezcla para comprimir. La pérdida por secado del mismo, determinada de la forma descrita anteriormente, fue de 3,1% en peso.

10 La mezcla para comprimir se comprimió en forma de comprimidos ovales con un peso teórico de 150 mg. La dureza de los núcleos fue de 45-60 N y el tiempo de desintegración en agua purificada a 37°C fue de 20 segundos.

15 Se muestra una comparación de las propiedades de disolución de los núcleos de comprimidos (4c)-(9c) de los presentes Ejemplos 4-9 que contienen 75 mg de irbesartan libre (en forma de irbesartan-HCl·1,5 H₂O, 86,11 mg) con una forma farmacéutica que se comercializa actualmente (Aprovel 75 mg en comprimidos) en la Fig. 1. Como puede observarse, las formulaciones farmacéuticas de la invención muestran unas velocidades de disolución mayores después de un periodo de inducción de aproximadamente 15 minutos, mostrando así un comportamiento de liberación rápida mejorado del fármaco en el organismo vivo.

20 Las velocidades de disolución se midieron en un analizador de disolución ErwekaDT80 con un espectrofotómetro con matriz de diodos Agilent 8453.

Ejemplos 11-16

25 Se prepararon comprimidos de acuerdo con el procedimiento de granulación en húmedo (A) añadiendo hidroclo-rotiazida de la forma siguiente.

1) Preparación de los granulados (11a)-(18a)

30 Se homogeneizaron los respectivos componentes sólidos que se muestran en la Tabla 4 siguiente en una mezcladora de alta cizalla, y se pulverizó etanol (96% en volumen) sobre esta mezcla. El granulado obtenido se secó en una cámara de secado o una secadora de lecho fluido. La naturaleza y las cantidades de los componentes sólidos se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

	Granulado						
	11a	13a	14a	15a	16a	17a	18a
Componentes [g]							
45 Irbesartan-HCl 1)	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11	86,11
Manitol	71,39	71,39	68,89	66,39	59,39	56,89	56,89
50 LH-21 ²⁾	10	5	5	5	7	7	11
Etanol (96% en volumen) ³⁾	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
1) en forma de irbesartan-HCl·1,5 H ₂ O (86,11 g de irbesartan-HCl·1,5 H ₂ O corresponde a 75 g de irbesartan libre) 2) LH-21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida comercialmente disponible 3) c.s.: cantidad suficiente							

2) Preparación de mezclas para comprimir (11b)-(18b)

65 Los componentes que se muestran en la Tabla 5 siguiente se añadieron a los granulados respectivos (11a)-(18a) y se mezclaron en una mezcladora de alta cizalla obteniendo una mezcla para comprimir. Las cantidades de los componentes añadidos también se muestran en la Tabla 5.

ES 2 340 701 T3

3) Preparación de núcleos de comprimidos por compresión

Las mezclas para comprimir (11b)-(18b) se comprimieron en forma de núcleos de comprimidos con un peso teórico de 200 mg. Además, los núcleos de comprimidos formados por compresión se recubrieron en una bandeja de recubrimiento automática con una suspensión para recubrimiento en película con base al agua de una mezcla lista para preparar, comercialmente disponible con la denominación Opadry II HP. El peso teórico de los núcleos de comprimidos recubiertos fue de 206 mg.

TABLA 5

	Mezcla para comprimir						
	11b	13b	14b	15b	16b	17b	18b
Granulado	11a	13a	14a	15a	16a	17a	18a
Componentes [g]							
Hidroclorotiazida	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
LH-11 ¹⁾	10	5	7,5	10	15	15	11
Macrogol 6000	6	6	6	6	6	6	6
Talco	-	5	5	5	5	5	5
aceite de ricino hidrogenado	4	4	4	4	4	4	4
¹⁾ LH-21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida comercialmente disponible							

ES 2 340 701 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una formulación farmacéutica sólida que comprende, como ingrediente activo, clorhidrato de irbesartan y opcionalmente hidroclorotiazida, manitol, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y al menos un lubricante que se selecciona a partir de macrogol, talco y aceite de ricino hidrogenado.

10 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el clorhidrato de irbesartan tiene un tamaño medio de las partículas inferior a 250 μm .

15 3. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el clorhidrato de irbesartan tiene un diámetro máximo de 2000 μm .

20 4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el clorhidrato de irbesartan está presente en una cantidad de 20-77% en peso, basándose en el peso total de la formulación.

25 5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la hidroxipropilcelulosa poco sustituida está presente en una cantidad de 1-30% en peso, basándose en el peso total de la formulación.

30 6. Una formulación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque no contiene tensioactivos.

35 7. Un procedimiento para la fabricación de una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es un procedimiento de granulación en húmedo (A) que comprende las siguientes etapas:

40 (i) proporcionar clorhidrato de irbesartan que tenga un diámetro de partícula máximo no superior a 2000 μm ,

45 (ii) preparar una mezcla para comprimir usando un líquido humectante que comprende alcohol, opcionalmente agua, una mezcla de los mismos o un líquido de granulación acuoso, alcohólico o acuoso/alcohólico

50 • (a1) granular una mezcla de uno o más excipiente(s) y el líquido humectante para obtener un granulado, y (a2) añadir el clorhidrato de irbesartan y opcionalmente otros excipiente(s) al granulado para obtener una mezcla para comprimir;

55 • (b1) granular una mezcla de uno o más excipiente(s), el clorhidrato de irbesartan y el líquido humectante para obtener un granulado, y (b2) opcionalmente añadir más excipiente(s) al granulado para obtener una mezcla para comprimir; o

60 • (c1) granular una mezcla de uno o más excipiente(s), una porción del clorhidrato de irbesartan y el líquido humectante para obtener el granulado, y (c2) añadir el clorhidrato de irbesartan restante y opcionalmente otros excipiente(s) al granulado para obtener una mezcla para comprimir; y

65 (iii) comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que se añade hidroclorotiazida como ingrediente activo adicional en la etapa (ii), en cualquiera de las etapas (a1) y/o (a2), (b1) y/o (b2), y (c1) y/o (c2).

9. Un procedimiento para la fabricación de una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es un procedimiento de granulación directa (B) que comprende las siguientes etapas:

70 (i) proporcionar clorhidrato de irbesartan que tenga un diámetro de partícula máximo no superior a 2000 μm ,

75 (ii') mezclar el clorhidrato de irbesartan y uno o más excipiente(s) proporcionando una mezcla para comprimir, y

80 (iii) comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada.

85 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que se añade hidroclorotiazida como ingrediente activo adicional en la etapa (ii)'.

90 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7-10, que además comprende la etapa de

95 (iv) aplicar un recubrimiento al producto comprimido obtenido en la etapa (iii).

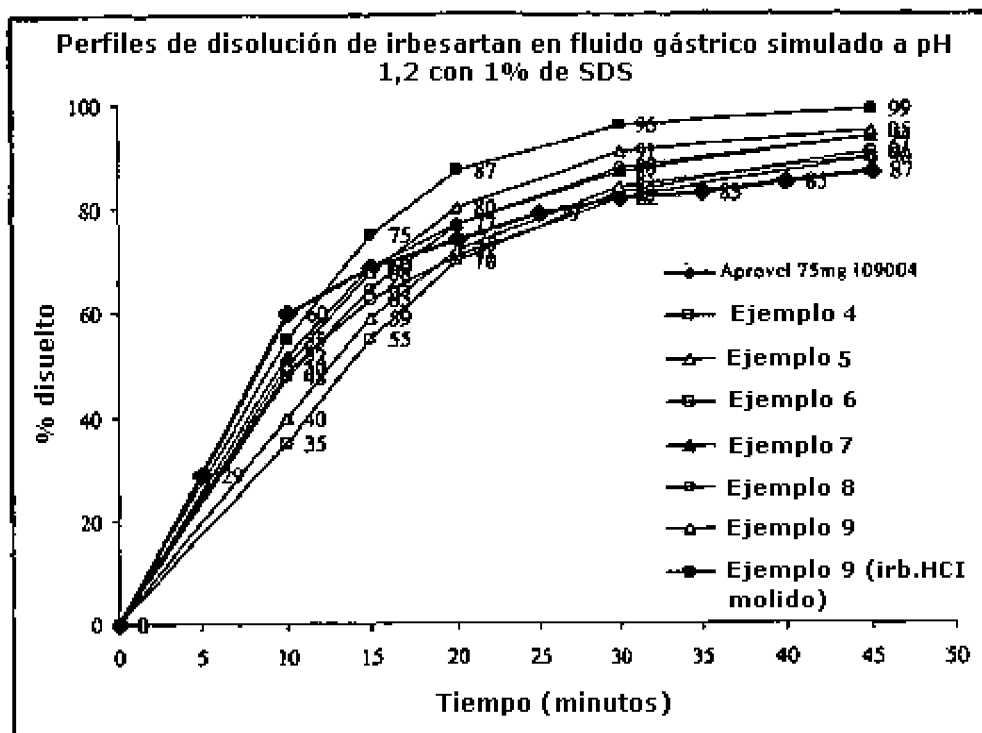


Figura 1