

(11) Número de Publicação: **PT 2065035 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2007.10) **A61K 31/415** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.11.28	(73) Titular(es): LABORATORIOS LESVI, S.L.
(30) Prioridade(s):	AV. BARCELONA, 69 08970 SANT JOAN DESPI
(43) Data de publicação do pedido: 2009.06.03	(BARCELONA) ES
(45) Data e BPI da concessão: 2010.07.21 192/2010	(72) Inventor(es): MARINO GONZÁLEZ PÉREZ ES CARMEN UBEDA PÉREZ ES IGNACIO DíEZ MARTÍN ES
	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO IRBESARTAN**

(57) Resumo:

RESUMO

"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO IRBESARTAN"

A presente invenção refere-se a composições e formulações farmacêuticas para administração oral de Irbesartan, um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou dos seus polimorfos, opcionalmente combinado com um diurético e a um processo para o fabrico da referida composição.

DESCRIÇÃO

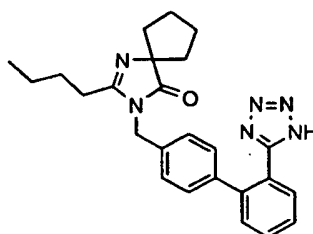
“FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO IRBESARTAN”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novas composições e formulações farmacêuticas para administração oral de Irbesartan, um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou dos seus polimorfos, opcionalmente combinado com um diurético e a um processo para o fabrico da referida composição.

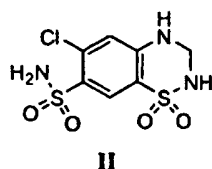
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O Irbesartan é um composto farmacêuticamente activo com antagonista oral selectivo de angiotensina II útil para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. O nome químico do Irbesartan é 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[2'-(2-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona com o número de registo CAS 138402-11-6 e fórmula estrutural I.



A síntese do Irbesartan é divulgada nos documentos EP0454511 B1, EP0708103 B1 e EP1853591 entre outras patentes e pedidos de patente.

O Irbesartan é comercializado como Aprovel[®] em 75, 150 e 300 mg isolado e como Coaprovel[®] em combinação com hidroclorotiazida (HCTZ, com a fórmula estrutural II) nas concentrações de 150/12,5 mg e 300/25 mg:



No documento EP0708103 estão descritas duas formas polimórficas do Irbesartan, as formas polimórficas A e B.

Estão divulgadas na técnica diferentes formulações de Irbesartan.

O documento EP0747050A descreve formulações farmacêuticas contendo 20-70% de Irbesartan e um poloxâmero como um tensiactivo para aumentar a dissolução. Os grânulos de Irbesartan, diluente, aglutinante, desintegrante e tensiactivo foram preparados através de um processo de granulação húmida utilizando água.

O documento EP1089994A descreve composições farmacêuticas contendo Irbesartan num hábito cristalino específico preparado de acordo com o documento EP0747050.

O documento EP1750862A descreve composições farmacêuticas contendo mais do que 70% de Irbesartan e um tensiactivo. O Irbesartan é granulado com uma solução do aglutinante e adicionalmente granulado com mais aglutinante e o tensiactivo.

O documento EP1806130A descreve formulações de Irbesartan-HCl isentas de tensiactivo contendo um desintegrante e um álcool de açúcar como um diluente, o Irbesartan é granulado com muitos ingredientes, incluindo manitol, utilizando álcool a 96%.

O documento EP 1670461 descreve formulações de Irbesartan contendo um poloxâmero (tensiactivo). O Irbesartan é granulado com o tensiactivo utilizando álcool a 96%.

O documento EP1275391 descreve composições farmacêuticas de Irbesartan e um diurético. O Irbesartan e o diurético são granulados com parte do diluente, parte do desintegrante e o aglutinante utilizando um processo de granulação húmida com água.

O documento WO2007099555 descreve formulações de Irbesartan com lactose e isentas de tensiactivo.

Como afirmado no documento EP0747050B1, o Irbesartan mostra determinadas propriedades físicas que são um desafio à preparação de uma formulação adequada contendo a quantidade necessária de fármaco (75-300 mg) num comprimido pequeno fácil de engolir. O Irbesartan é um material leve com baixa densidade e, por isso, é difícil de manusear para preparar comprimidos reprodutíveis. Para obter uma boa biodisponibilidade, deseja-se

obter comprimidos de Irbesartan com desintegração total em menos de 30 min.

Por todas estas razões, há ainda necessidade na técnica de desenvolver composições farmacêuticas com tamanho pequeno que incorporem Irbesartan e métodos adequados para escala industrial para preparação das referidas composições com uma estabilidade física melhorada que permita tempo de desintegração e propriedades de biodisponibilidade desejáveis. Além disso, estas novas formulações precisam de permitir preparar estes comprimidos facilmente a uma escala industrial.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Os autores da presente invenção constataram, surpreendentemente, que uma composição compreendendo Irbesartan como ingrediente activo e maltose como diluente, permite obter formulações farmacêuticas orais homogéneas, tal como comprimidos, também com uma boa fluidez. Em particular, os melhores resultados são obtidos quando o Irbesartan é, em primeiro lugar, granulado com um aglutinante e um desintegrante e, depois, misturado com maltose e outros excipientes. A utilização de maltose melhora os resultados quando comparados com os obtidos com lactose como diluente, uma vez que as formulações com lactose resultam em má fluidez e formulações não homogéneas e também não podem ser formadas em comprimidos.

Portanto, num primeiro aspecto a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo Irbesartan **caracterizada** por incluir maltose.

Num segundo aspecto, a presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica oral que compreende a composição farmacêutica como definida acima.

Numa forma de realização particular, a formulação farmacêutica oral compreende:

a. grânulos compreendendo Irbesartan, um aglutinante e um desintegrante; e

b. uma mistura de maltose, um desintegrante, um deslizando, um lubrificante e, opcionalmente, um diluente adicional.

Noutra forma de realização particular, a formulação farmacêutica compreende ainda um diurético dentro dos grânulos e/ ou fora dos grânulos.

Um terceiro aspecto da presente invenção é um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica oral como definido acima, de um modo mais preferido, um comprimido, que compreende misturar e granular o Irbesartan, o desintegrante e, opcionalmente, o aglutinante com água ou uma solução aquosa do aglutinante para obter os grânulos.

Numa forma de realização particular, este processo compreende ainda: a) misturar os grânulos previamente obtidos com maltose, o deslizando, o desintegrante e, opcionalmente, o diluente adicional e o diurético; b) misturar a mistura obtida no passo a) com o lubrificante; c) comprimir a mistura resultante obtida no passo b) para preparar um comprimido; e d) opcionalmente, revestir o comprimido.

Noutra forma de realização particular, o processo compreende ainda misturar e granular com o diurético. Neste caso, o processo compreende ainda: a) misturar os grânulos previamente obtidos com maltose, o deslizante, o desintegrante e, opcionalmente, o diluente adicional; b) misturar a mistura obtida no passo a) com o lubrificante; c) comprimir a mistura resultante obtida no passo b) para preparar um comprimido; e d) opcionalmente, revestir o comprimido.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Na presente invenção, a maltose é considerada como definida no *US National Formulary 25*.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo Irbesartan como ingrediente activo e maltose como um diluente. Esta composição permite a obtenção de composições farmacêuticas orais, de um modo preferido, comprimidos.

Numa forma de realização particular da invenção, a formulação farmacêutica oral é caracterizada por compreender:

a) grânulos compreendendo Irbesartan, um aglutinante e um desintegrante;

b) uma mistura de maltose, um desintegrante, um deslizante, um lubrificante e, opcionalmente, um diluente adicional.

Numa forma de realização particular, a formulação farmacêutica compreende ainda um diurético dentro dos grânulos e/ou fora dos grânulos.

De um modo mais preferido, os grânulos compreendem 67 a 97,5% em peso de Irbesartan; 2 a 12% em peso de um aglutinante; 0,5 a 6% em peso de um desintegrante; e 0 a 15% em peso de um diurético, sendo as referidas percentagens em relação ao peso total dos grânulos.

Noutra forma de realização preferida, a formulação farmacêutica oral é caracterizada pela seguinte composição quantitativa total:

- 20-87% em peso de Irbesartan;
- 10-25% em peso de maltose;
- 1-10% em peso de um aglutinante;
- 1-9% em peso de um desintegrante;
- 0-15% em peso de um diluente adicional;
- 0,1-3% em peso de um deslizante;
- 0,5-3% em peso de um lubrificante;
- 0-15% em peso de um diurético;

sendo as referidas percentagens em relação ao peso total da formulação.

Opcionalmente, os grânulos da formulação podem compreender parte da maltose ou do diluente adicional. De um modo preferido, os grânulos são formulados sem maltose ou diluente adicional.

O diluente adicional utilizado na formulação da presente invenção é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em

celulose microcristalina, celulose em pó, di-hidrato de hidrogeno fosfato de cálcio, amido, maltose e um equivalente funcional, excluindo mono-hidrato de lactose e lactose anidra. De um modo preferido, o diluente é celulose microcristalina.

O aglutinante utilizado na formulação da presente invenção é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em povidona, hidroxipropilmetilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose LH-21, amido e um equivalente funcional.

O desintegrante utilizado na formulação da presente invenção é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em croscarmelose de sódio, crospovidona, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilamido de sódio e um equivalente funcional.

O deslizante utilizado na formulação da presente invenção é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em sílica coloidal anidra, trissilicato de magnésio, talco e um equivalente funcional.

O lubrificante utilizado na formulação da presente invenção é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em estearato de magnésio, ácido esteárico, dibeenato de glicerol, talco e um equivalente funcional.

O Irbesartan utilizado nas formulações farmacêuticas orais da presente invenção é, de um modo preferido, a forma polimórfica A de Irbesartan como descrito no documento EP0708103.

Numa forma de realização particular da invenção, quando um diurético é incorporado na formulação farmacêutica, o referido

diurético pode estar dentro e/ou fora dos grânulos de Irbesartan. De um modo preferido, o referido diurético é hidroclorotiazida (HCTZ).

Numa forma de realização preferida, a formulação oral da invenção está na forma de um comprimido.

Noutra forma de realização particular, a formulação oral da invenção está, ainda, revestida.

Noutro aspecto, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica oral, como definido acima, utilizando um processo de granulação húmida, que compreende misturar e granular o Irbesartan, o desintegrante e, opcionalmente, parte do aglutinante com água ou uma solução aquosa do aglutinante.

Opcionalmente, o Irbesartan pode ser granulado com parte da maltose ou do diluente adicional.

Numa forma de realização particular, 0-10% em peso do aglutinante é misturado com o Irbesartan e 90-100% em peso do aglutinante é utilizado na solução aquosa do aglutinante. De um modo mais preferido, todo o aglutinante está presente na solução aquosa do aglutinante.

Noutra forma de realização particular, o processo para a preparação de formulações farmacêuticas orais de Irbesartan da presente invenção compreende ainda:

a) misturar os grânulos obtidos pelo processo como definido acima, com a maltose, o desluzante, o

desintegrante e, opcionalmente, o diluente adicional e o diurético opcional;

b) misturar a mistura obtida no passo a) com o lubrificante;

c) comprimir a mistura resultante obtida no passo b) para preparar um comprimido; e

d) opcionalmente, revestir o comprimido.

Ainda noutra forma de realização particular, quando um diurético é incorporado nos grânulos da formulação farmacêutica, o processo para a preparação da referida formulação compreende, ainda, a mistura e granulação com o diurético.

Neste caso, o processo para a preparação de formulações orais de Irbesartan e diurético da presente invenção compreende ainda:

a) misturar os grânulos obtidos pelo processo definido acima, com a maltose, o deslizante, o desintegrante e, opcionalmente, o diluente adicional;

b) misturar a mistura obtida no passo a) com o lubrificante;

c) comprimir a mistura resultante, obtida no passo b), para preparar um comprimido; e

d) opcionalmente, revestir o comprimido.

A seguir, a presente invenção é adicionalmente ilustrada por exemplos. Não devem em caso algum ser interpretados como uma limitação do âmbito da invenção definida nas reivindicações.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

Composição quantitativa:

	(g)	%
Irbesartan	75,00	72,82
Mono-hidrato de lactose	12,31	11,96
Povidona	5,20	5,00
Croscarmelose de sódio	3,10	3,01
Celulose microcristalina	6,10	5,93
Sílica coloidal anidra	0,26	0,25
Estearato de magnésio	1,03	1,00
Água purificada*	q.s.	
Peso total	103	

*solvente que desaparece durante o processo de granulação húmida.

O Irbesartan, a lactose, a povidona e a croscarmelose de sódio foram granulados com água. Em seguida, os grânulos foram secos e peneirados. Os referidos grânulos foram misturados com a celulose microcristalina, sílica anidra coloidal e o estearato de magnésio.

Quando se tentou comprimir a mistura resultou em baixa fluidez e foi impossível comprimir a mistura.

Exemplo 2:

Utilizando a mesma composição quantitativa que no exemplo 1, o Irbesartan, a lactose, a povidona e metade da croscarmelose de sódio foram peneirados, misturados e granulados com água. Em seguida, o granulado foi seco e peneirado.

A restante croscarmelose de sódio, a celulose microcristalina e a sílica coloidal anidra foram peneiradas e misturadas umas com as outras e, depois, foram misturadas com os grânulos preparados previamente. Finalmente, o estearato de magnésio foi adicionado e misturado. Quando se tentou comprimir a mistura resultou em baixa fluidez e foi impossível comprimir a mistura.

Exemplo 3:

Utilizando a mesma composição quantitativa que no exemplo 1, o Irbesartan, a lactose e metade da croscarmelose de sódio foram peneirados, misturados e granulados com uma solução aquosa de povidona. Em seguida, o granulado foi seco e peneirado.

A restante croscarmelose de sódio, a celulose microcristalina e a sílica coloidal anidra foram peneiradas e misturadas umas com as outras e, depois, foram misturadas com os grânulos formados previamente. Finalmente, o estearato de magnésio foi adicionado e misturado. Quando se tentou comprimir

a mistura resultou em baixa fluidez e foi impossível comprimir a mistura.

Exemplo 4:

Utilizando a mesma composição quantitativa que no exemplo 1, foram preparados grânulos de Irbesartan, com o Irbesartan, metade da lactose e metade da croscarmelose de sódio que foram peneirados, misturados e granulados com uma solução aquosa de povidona. Em seguida, o granulado foi seco e peneirado.

A restante lactose e croscarmelose de sódio, a celulose microcristalina e a sílica coloidal anidra foram peneiradas e misturadas umas com as outras e, depois, foram misturadas com os grânulos formados previamente. Finalmente, o estearato de magnésio foi adicionado e misturado. Quando se tentou comprimir a mistura resultou em baixa fluidez e foi impossível obter comprimidos homogêneos.

Exemplo 5:

Composição quantitativa:

	(mg)	%
Grânulos de Irbesartan	75,00	60,05
Lactose	25,36	20,31
Povidona	6,44	5,16
Croscarmelose de sódio	3,86	3,09
Celulose microcristalina	12,62	10,10
Sílica coloidal anidra	0,32	0,26
Estearato de magnésio	1,29	1,03
Água purificada*	q.s.	
Peso total	125	

*solvente que desaparece durante o processo de granulação húmida.

O Irbesartan e metade da croscarmelose de sódio foram peneirados, misturados e granulados com uma solução aquosa de povidona. Em seguida, os grânulos foram secos e peneirados.

A restante croscarmelose de sódio, a lactose, a celulose microcristalina e a sílica coloidal anidra foram peneiradas e misturadas umas com as outras e, depois, foram misturadas com os grânulos formados previamente. Finalmente, o estearato de magnésio foi adicionado e misturado. Quando se tentou comprimir a mistura resultou em baixa fluidez e foi impossível obter comprimidos homogêneos.

Exemplo 6:

Composição quantitativa:

	(mg)	%
Grânulos de Irbesartan	75,00	60,00
Maltose	12,73	10,18
Povidona	6,44	5,15
Croscarmelose de sódio	1,93	1,54
Água purificada*	q.s.	
Maltose extragranular	12,73	10,18
Croscarmelose de sódio	1,93	1,54
Celulose microcristalina	12,62	10,10
Sílica coloidal anidra	0,32	0,26
Estearato de magnésio	1,30	1,04
Peso total	125	

*solvente que desaparece durante o processo de granulação húmida.

Seguindo o processo no exemplo 4, foram preparados comprimidos homogêneos. A mistura apresentou boas propriedades de fluidez e os comprimidos puderam ser adequadamente comprimidos. Os comprimidos resultantes eram homogêneos.

Foram realizados estudos com Placa Aberta nos comprimidos resultantes aos 30 dias, os comprimidos dissolveram-se em menos de 30 minutos e mantiveram boas propriedades de esmagamento e friabilidade.

Exemplo 7:

Composição quantitativa:

	(mg)	%
Grânulos de Irbesartan	75,00	58,25
Povidona	6,44	5,00
Croscarmelose de sódio	1,93	1,50
Água purificada*	q.s.	
Maltose extragranular	25,47	19,78
Croscarmelose de sódio	1,93	1,50
Celulose microcristalina	12,62	9,80
Sílica coloidal anidra	0,32	0,25
Estearato de magnésio	1,29	1,00
Revestimento	3,75	2,91
Peso total	128,75	

*solvente que desaparece durante o processo de granulação húmida.

Seguindo o processo do exemplo 5, foram preparados comprimidos homogêneos. A mistura mostrou boas propriedades de fluidez e os comprimidos puderam ser adequadamente comprimidos. Os comprimidos resultantes eram homogêneos.

Foram realizados estudos com Placa Aberta nos comprimidos resultantes aos 30 dias, os comprimidos dissolveram-se em menos de 30 minutos e mantiveram boas propriedades de esmagamento e friabilidade.

Exemplo 8:

Composição quantitativa:

	(mg)	%
Irbesartan	75,00	53,19
Maltose	25,36	17,99
Povidona	6,45	4,57
Croscarmelose de sódio	3,71	2,63
Celulose microcristalina	12,62	8,95
Sílica coloidal anidra	0,32	0,23
Estearato de magnésio	1,29	0,91
HCTZ	12,50	8,87
Revestimento	3,75	2,66
Água purificada*	q.s.	
Peso total	141	

*solvente que desaparece durante o processo de granulação húmida.

Seguindo o processo no exemplo 5, incluindo a hidroclorotiazida (HCTZ) no exterior dos grânulos, foram preparados comprimidos homogêneos. A mistura mostrou boas propriedades de fluidez e os comprimidos puderam ser adequadamente comprimidos. Os comprimidos resultantes eram homogêneos.

Foram realizados estudos com Placa Aberta nos comprimidos resultantes aos 30 dias, os comprimidos dissolveram-se em menos de 30 minutos e mantiveram boas propriedades de esmagamento e friabilidade.

Foram realizadas as seguintes variações nos exemplos 6, 7 e 8.

Em vez de celulose microcristalina foram testados outros diluentes: celulose em pó, di-hidrato de hidrogeno fosfato de cálcio, amido e maltose. Obtiveram-se resultados semelhantes.

Em vez de povidona foram testados outros aglutinantes: hidroxipropilmetilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose LH-21 e amido. Obtiveram-se resultados semelhantes.

Em vez de croscarmelose de sódio foram testados outros desintegrantes: crospovidona, carboximetilcelulose de sódio e carboximetil amido de sódio. Obtiveram-se resultados semelhantes.

Em vez de sílica coloidal anidra foram testados outros deslizantes: trissilicato de magnésio e talco. Obtiveram-se resultados semelhantes.

Em vez de estearato de magnésio foram testados outros lubrificantes: ácido esteárico, beenato de glicerilo e talco. Obtiveram-se resultados semelhantes.

Lisboa, 24 de Setembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo Irbesartan, caracterizada por incluir maltose.
2. Formulação farmacêutica oral compreendendo uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 1.
3. Formulação de acordo com a reivindicação 2 que compreende:
 - a. grânulos compreendendo Irbesartan, um aglutinante e um desintegrante; e
 - b. uma mistura de maltose, um desintegrante, um deslizador, um lubrificante e, opcionalmente, um diluente adicional.
4. Formulação de acordo com a reivindicação 3 que compreende ainda um diurético dentro dos grânulos e/ou fora dos grânulos.
5. Formulação de acordo com as reivindicações 3 ou 4, em que os grânulos compreendem:
 - 67-97,5% em peso de Irbesartan;
 - 2-12% em peso de um aglutinante;
 - 0,5-6% em peso de um desintegrante; e
 - 0-15% de um diurético;

em relação ao peso total dos grânulos.

6. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 5, caracterizada pela seguinte composição quantitativa total:

- 20-87% em peso de Irbesartan;
- 10-25% em peso de maltose;
- 1-10% em peso de um aglutinante;
- 1-9% em peso de um desintegrante;
- 0-15% em peso de um diluente adicional;
- 0,1-3% em peso de um deslizante;
- 0,5-3% em peso de um lubrificante;
- 0-15% em peso de um diurético.

em relação ao peso total da formulação.

7. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 6, em que o diluente adicional é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em celulose microcristalina, celulose em pó, di-hidrato de hidrogeno fosfato de cálcio, amido, maltose e um equivalente funcional, excluindo mono-hidrato de lactose e lactose anidra; mais particularmente o diluente é celulose microcristalina.

8. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 7, em que o aglutinante é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em povidona, hidroxipropilmetilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose LH-21, amido e um equivalente funcional.

9. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 8, em que o desintegrante é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em croscarmelose de sódio, crospovidona,

carboximetilcelulose de sódio, carboximetilamido de sódio e um equivalente funcional.

10. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 9, em que o deslizante é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em sílica coloidal anidra, trissilicato de magnésio, talco e um equivalente funcional.
11. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 10, em que o lubrificante é seleccionado de um ou mais da lista consistindo em estearato de magnésio, ácido esteárico, dibeenato de glicerol, talco e um equivalente funcional.
12. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 4 a 11, em que o diurético é hidroclorotiazida.
13. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 12, em que o Irbesartan é forma polimórfica A de Irbesartan.
14. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 13, em que os grânulos compreendem parte da maltose ou parte do diluente adicional.
15. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 14, que está na forma de um comprimido.
16. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 15, em que a referida formulação está, ainda, revestida.

17. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica oral como definido em qualquer das reivindicações 2 a 16, que compreende misturar e granular o Irbesartan, o desintegrante e, opcionalmente, parte do aglutinante com água ou uma solução aquosa do aglutinante.
18. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que 0-10% em peso do aglutinante é misturado com o Irbesartan e 90-100% em peso do aglutinante é utilizado na solução aquosa do aglutinante.
19. Processo de acordo com a reivindicação 18, em que todo o aglutinante está presente na solução aquosa de aglutinante.
20. Processo de acordo com as reivindicações 17 a 19, em que o Irbesartan é adicionalmente granulado com parte da maltose ou parte do diluente adicional.
21. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 17 a 20 que compreende ainda:
 - a. misturar os grânulos, obtidos como definido em qualquer das reivindicações 17 a 20, com a maltose, o desluzante, o desintegrante e, opcionalmente, com o diluente adicional e o diurético opcional;
 - b. misturar a mistura obtida no passo a) com o lubrificante;

- c. comprimir a mistura resultante obtida no passo b) para preparar um comprimido; e
 - d. opcionalmente, revestir o comprimido.
- 22. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 17 a 20 que compreende, ainda, misturar e granular com um diurético.
- 23. Processo de acordo com a reivindicação 22 que compreende ainda:
 - a. misturar os grânulos, obtidos como definido na reivindicação 22, com a maltose, o deslizante, o desintegrante e, opcionalmente, o diluente adicional;
 - b. misturar a mistura obtida no passo a) com o lubrificante;
 - c. comprimir a mistura resultante obtida no passo b) para preparar um comprimido; e
 - d. opcionalmente, revestir o comprimido.

Lisboa, 24 de Setembro de 2010