



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 848**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08104077 .6**

96 Fecha de presentación : **23.05.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **1994926**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

54 Título: **Formulaciones de valsartán.**

30 Prioridad: **24.05.2007 TR a 2007 03568**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.04.2010

73 Titular/es:

Sanovel İlaç Sanayi Ve Ticaret Anonim Sirketi
Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zagra İş Merkezi C
Blok Maslak
80670 İstanbul, TR

72 Inventor/es: **Cifter, Ümit;**
Türkyilmaz, Ali y
Turp, Hasan Ali

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 337 848 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).

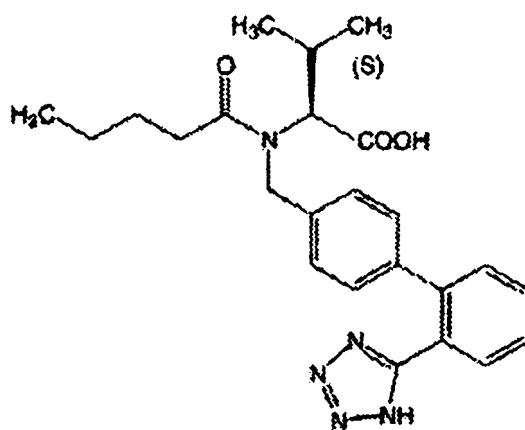
DESCRIPCIÓN

Formulaciones de valsartán.

5 La presente invención se refiere a una nueva formulación farmacéutica en forma de un comprimido que consiste en valsartán como el principio activo, almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina.

Antecedentes de la invención

10 Valsartán, un compuesto que tiene el nombre químico de N-(1-oxopentil)-N-[[2'-(1h-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-L-valina, de fórmula I;



Fórmula I

35 El valsartán pertenece al grupo de fármacos que bloquean los receptores de angiotensina II y de esta manera producen un descenso en la presión sanguínea. Actualmente los comprimidos de valsartán están comercializados por Novartis como DIOVAN® en dosis de 40, 80, 160 y 320 mg y se usa para tratar la hipertensión.

40 WO 9524901 A1 (CIBA-GEIGY AG) 07-03-1995, página 6 se dirige al uso de valsartán para el tratamiento de nefropatía diabética. Se divulga una cápsula de gelatina dura que comprende valsartán.

En la solicitud de patente internacional WO 9524901 A1 (CIBA-GEIGY AG) 07-03-1995, ejemplo 1, se describe una forma farmacéutica en cápsula de la siguiente composición:

45

Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina	110,0 mg
Povidona K30	45,2 mg
Lauril sulfato de sodio	1,2 mg
55 Crospovidona	26,0 mg
Estearato de magnesio	2,6 mg

60 La forma farmacéutica en cápsula descrita anteriormente se prepara mediante el método siguiente. Se granulan el valsartán y la celulosa microcristalina mediante una granulación húmeda con una solución de povidona y lauril sulfato de sodio en agua. Los gránulos se secan. Se añaden la crospovidona y el estearato de magnesio al granulado seco y la mezcla se rellenan las cápsulas.

65

ES 2 337 848 T3

WO 9749394 A2 (NOVARTIS AG), 18-06-1997, página 14, ejemplo 1:

5	Valsartán	80,0 mg
	HCTZ	12,5 mg
	Aerosil	1,5 mg
10	Celulosa microcristalina	31,5 mg
	Crospovidona	20,0 mg
15	Estearato de magnesio	4,5 mg

Se mezclan los primeros cinco componentes de la formulación anterior y se compactan a presiones de 25 a 65 kN. El material compactado se fuerza adicionalmente a través de un tamiz. El granulado producido de esta manera se mezcla con estearato de magnesio y la mezcla se comprime en comprimidos.

Lo que se considera una extraordinaria ventaja del método de producción de la solicitud citada es el hecho de que para la formulación específica es posible encontrar una presión de compactación mínima necesaria dentro del intervalo de presiones de compactación desde 25 hasta 65 kN, lo que produce la obtención de un comprimido que tiene una velocidad de disgregación alrededor de 6 veces más rápida que la obtenida a través de la compactación normal (es decir, usando mayor presión).

WO 9749394 A2 (NOVARTIS AG), 18-06-1997, divulga formas farmacéuticas sólidas orales comprimidas, por ejemplo, mediante compactación de valsartán (opcionalmente en forma de sal) opcionalmente combinado con HCTZ. En esta solicitud, se da el intervalo preferido de celulosa del 10 al 30%, por ejemplo, el 21% para composiciones de valsartán/HCTZ y del 5% para valsartán solo. El intervalo preferido de crospovidona se da como del 10 al 20%, por ejemplo, el 13%.

WO 0038676 A1 (NOVARTIS AG) 22-12-1999, página 24, líneas 23-30, la solicitud se refiere a una forma farmacéutica sólida oral que comprende valsartán como el principio activo y celulosa microcristalina en donde la relación en peso de valsartán a celulosa microcristalina es desde 2,5:1 a 0,3:1, por ejemplo de 2:1 a 1:1, por ejemplo, 1,4:1. Esta solicitud se refiere a una forma farmacéutica sólida oral que comprende valsartán como el principio activo y más del 30% de celulosa microcristalina en peso basado en el peso total de los componentes del núcleo de dicha forma farmacéutica sólida oral, por ejemplo, del 31 al 65%, por ejemplo, el 50%.

WO 0038676 A1, página 24, líneas 15-21, sorprendentemente se ha encontrado que es posible mejorar las características de biodisponibilidad de formulaciones sólidas conocidas de valsartán aumentando la proporción de celulosa microcristalina. También se ha encontrado sorprendentemente que es posible mejorar la calidad, por ejemplo, mejor uniformidad de peso y mejor compresión para los comprimidos, de dichas formulaciones sólidas conocidas de valsartán disminuyendo la proporción de PVP entrecruzada.

En un aspecto adicional, esta solicitud se refiere a una forma farmacéutica sólida oral que comprende valsartán como el ingrediente activo y celulosa microcristalina en donde la relación en peso de valsartán a la celulosa microcristalina es desde 2,5:1 a 0,3:1, por ejemplo de 2:1 a 1:1, por ejemplo, 1,4:1.

WO 2005041941 A2 (ZENTIVA A.S.), 02-11-2004, página 5, líneas 26-32 y página 6, líneas 1-5, el material comprimido descrito en esta solicitud incluye, aparte de la sustancia activa valsartán, opcionalmente valsartán en combinación con HCTZ, otros aditivos, de los que el más importante es un relleno adecuadamente seleccionado, que tiene una importancia decisiva para la calidad de los comprimidos producidos. Para asegurar la función de la compresión directa es necesario seleccionar el relleno que tenga un tamaño de partícula definido y en una cantidad definida.

Una composición preferible del relleno según la invención WO 2005041941 A2 es celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula de 10 a 1000 μm , preferiblemente de 50 a 190 μm , en especial preferiblemente 90 μm , en cantidades por encima del 40 al 60% en peso, lactosa anhidra secada por rociado que tiene un tamaño de partícula de 10 a 250 μm , preferiblemente de 150 a 250 μm , en cantidades del 30 al 60%, lactosa hidrato compacta que tiene un tamaño de partícula de 10 a 250 μm , en cantidades del 40 al 60% en peso, un polialcohol seleccionado de manitol o sorbitol, que está compactado y tiene un tamaño de partícula de 100 a 850 μm , preferiblemente de 200 a 400 μm , en cantidades del 40 al 60% en peso, hidrogenofosfato de calcio que tiene un tamaño de partícula de 10 a 200 μm en cantidades del 40 al 60% en peso, una combinación de celulosa microcristalina con lactosa, preferiblemente lactosa anhidra secada por rociado, en una relación en peso desde 1:2 a 2:1 en cantidades del 20 al 55%, y una combinación de celulosa microcristalina y un polialcohol, preferiblemente un polialcohol compactado, en una relación de 1:2, en cantidades del 20 al 55%, basado en el peso total de la formulación.

Compendio de la invención

5 El objetivo de la presente invención es crear un comprimido que contiene valsartán como principio activo, que tiene gran fluidez de polvo y se divide fácilmente en dos o más trozos mientras que es lo suficientemente estable para el transporte y uso comercial y que resiste humedad durante varios días sin coger humedad o romperse si no está envasado en blíster.

Descripción de la invención

10 El valsartán es un polvo fino de blanco a prácticamente blanco. Es soluble en etanol y metanol y ligeramente soluble en agua. En el estado de la técnica el valsartán se microniza para obtener una mejor disolución. Este proceso produce problemas de fluidez en la producción. Mientras que en el estado de la técnica se conocen comprimidos, dichos comprimidos tienen varias desventajas. Normalmente esos comprimidos son muy porosos y de esta manera
15 no muy duros. Como consecuencia no se pueden partir en dos o más trozos, lo que los hace inútiles para pautas en donde sólo se debe tomar media tableta cada vez. Además estos comprimidos porosos tienden a ser muy sensibles a la humedad. Como consecuencia no se pueden almacenar durante algunos días una vez que se ha abierto el blíster.

20 Sorprendentemente se ha encontrado que es posible mejorar la estabilidad física de la formulación de valsartán reduciendo la actividad acuosa de la fórmula mediante el uso de relaciones de peso de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. También se ha encontrado sorprendentemente que es posible mejorar las características de fluidez de formulaciones sólidas conocidas de valsartán aumentando la proporción de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. Más sorprendentemente es posible mejorar la resistencia a la humedad.

25 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica en forma de comprimido que consiste en:

- del 20 al 34% de valsartán (peso/peso) como principio activo,
- celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado en una relación de peso de entre 1:1 y 5:1,
- dióxido de silicio coloidal
- estearato de magnesio

35 el comprimido se puede preparar mediante compresión directa de los ingredientes a una presión de 90 N a 270 N.

40 En una forma de realización adicional, la mezcla de compresión incluye sustancias que mejoran sus propiedades de flujo. La celulosa microcristalina y el almidón pregelatinizado son las sustancias más ventajosas para la mezcla descrita en esta invención; preferiblemente la relación en peso de celulosa microcristalina a almidón pregelatinizado es desde 1 a 5. Esta relación se calcula dividiendo el peso de la celulosa microcristalina por el peso del almidón pregelatinizado. La relación de estas sustancias es importante para evitar fluctuaciones del peso del comprimido, producidas por el flujo inadecuado de la mezcla sólida a través de la tolva a la máquina de compresión de alta resolución.
45

El comprimido tiene de 80 mg a 320 mg de valsartán. El comprimido contiene uno o más agentes de relleno y/o disgregantes. Estos agentes son útiles para producir comprimidos de un cierto tamaño y para apoyar el paso de fluidez. Los agentes de relleno y/o disgregantes son celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. El comprimido
50 también contiene uno o más lubricantes o deslizantes. Los lubricantes y deslizantes son bien conocidos en el estado de la técnica. Entre ellos, el/los lubricante(s) se selecciona(n) del grupo de estearato, preferiblemente estearato de magnesio. El/los deslizante(s) se selecciona(n) del grupo de dióxido de silicio, preferiblemente dióxido de silicio coloidal.

55 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una formulación farmacéutica en forma de un comprimido que consiste en:

- del 20 al 34% de valsartán
- 60 del 40 al 60% de celulosa microcristalina
- del 8 al 40% de almidón pregelatinizado
- del 0,5 al 1,5% de dióxido de silicio coloidal
- 65 del 1,5 al 4,0% de estearato de magnesio.

ES 2 337 848 T3

Los comprimidos que se describen en los ejemplos se producen mediante técnicas de compresión directa. En primer lugar, se mezclan valsartán, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. Se añade el dióxido de silicio coloidal a este polvo y se mezcla. Después se añade el estearato de magnesio a este polvo y se mezcla. Por último, la mezcla se comprime mediante una máquina de comprimir.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un comprimido que comprende valsartán como el principio activo, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado, en donde la relación en peso de celulosa microcristalina a almidón pregelatinizado es desde 1 a 5.

Para superar el problema de fluidez y la sensibilidad a la humedad del valsartán los comprimidos tienen una relación alta de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

Ejemplo 1

(CMC:AP = 5,0:1)

Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina (CMC)	175,0 mg
Almidón pregelatinizado (AP)	35,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Estearato de magnesio	7,0 mg
	299,5 mg

Ejemplo 2

(CMC:AP = 3,5:1)

Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina (CMC)	125,0 mg
Almidón pregelatinizado (AP)	35,5 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Estearato de magnesio	7,0 mg
	250,0 mg

Ejemplo 3

(CMC:AP = 1:1)

Valsartán	80,0 mg
Celulosa microcristalina (CMC)	42,0 mg
Almidón pregelatinizado (AP)	42,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,5 mg
Estearato de magnesio	7,5 mg
	174,0 mg

ES 2 337 848 T3

Ejemplo 4

(CMC:AP = 4,5:1)

5	Valsartán	160,0 mg
	Celulosa microcristalina (CMC)	315,0 mg
	Almidón pregelatinizado (AP)	70,0 mg
10	Dióxido de silicio coloidal	5,0 mg
	Estearato de magnesio	14,0 mg
15		564,0 mg

Ejemplo 5

(CMC:AP = 3,5:1)

20	Valsartán	160,0 mg
	Celulosa microcristalina (CMC)	250,0 mg
25	Almidón pregelatinizado (AP)	71,0 mg
	Dióxido de silicio coloidal	5,0 mg
	Estearato de magnesio	14,0 mg
30		500,0 mg

Ejemplo 6

(CMC:AP = 2,5:1)

35	Valsartán	160,0 mg
	Celulosa microcristalina (CMC)	210,0 mg
40	Almidón pregelatinizado (AP)	84,0 mg
	Dióxido de silicio coloidal	5,0 mg
45	Estearato de magnesio	15,0 mg
		474,0 mg

Ejemplo 7

(CMC:AP = 2,5:1)

50	Valsartán	320,0 mg
	Celulosa microcristalina (CMC)	420,0 mg
55	Almidón pregelatinizado (AP)	168,0 mg
	Dióxido de silicio coloidal	10,0 mg
60	Estearato de magnesio	30,0 mg
		948,0 mg

65 Las formulaciones anteriores que contienen almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina muestran estabilidad física mejorada en esta formulación debido a su capacidad de reducir la actividad acuosa de la fórmula. Además de estos beneficios, los resultados mostrarían la fuerte funcionalidad de flujo del almidón pregelatinizado y la celulosa microcristalina.

ES 2 337 848 T3

Después de ensayos exhaustivos se ha encontrado sorprendentemente que es posible mejorar las características de fluidez de formulaciones sólidas conocidas de valsartán aumentando la proporción de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. También se ha encontrado sorprendentemente que es posible mejorar la resistencia a la humedad (tabla 1).

5

TABLA 1

Resultados de pérdida en secado de estabilidad

10

Ejemplo No.	Cantidad de valsartán (mg)	CMC:AP	% de pérdida en secado (estabilidad a 3 meses)	% de pérdida en secado (estabilidad a 6 meses)
1	80	5,0	0,8	1,2
			0,6	0,9
2	80	3,5	1,0	1,3
			1,2	1,5
3	80	1,0	2,1	2,3
			2,5	2,6
4	160	4,5	1,3	1,5
			1,4	1,7
5	160	3,5	1,6	1,9
			2,3	2,7
6	160	2,5	2,0	2,0
			2,8	3,0
7	320	2,5	2,9	3,1
			2,7	3,2

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en forma de comprimido que consiste en

- 5
- del 20 al 34% de valsartán (peso/peso) como principio activo,
 - celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado en una relación de peso de entre 1:1 y 5:1,
 - 10 • dióxido de silicio coloidal
 - estearato de magnesio

15 el comprimido se puede preparar mediante compresión directa de los ingredientes a una presión de 90 N a 270 N.

2. El comprimido según la reivindicación 1 en donde el valsartán está presente en una cantidad de entre 80 y 320 mg de valsartán.

20 3. El comprimido según la reivindicación 1 que consiste en

- del 20 al 34% de valsartán
- del 40 al 60% de celulosa microcristalina
- 25 del 8 al 40% de almidón pregelatinizado
- del 0,5 al 1,5% de dióxido de silicio coloidal
- 30 del 1,5 al 4,0% de estearato de magnesio.