



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 634**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04729635 .5**
86 Fecha de presentación : **27.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1622612**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Formulación farmacéutica de la sal sódica de telmisartán.**

30 Prioridad: **30.04.2003 DE 103 19 450**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2008

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Kohlrausch, Anja**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

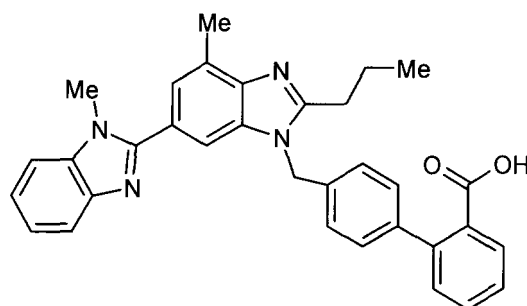
DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica de la sal sódica de telmisartán.

5 El invento se refiere a una formulación medicamentosa de la sal sódica cristalina del ácido 4'-[[2-n-propil-4-metil-6-(1-metil-benzimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]bifenil-2-carboxílico (telmisartán) junto con el diurético hidroclorotiazida, así como a procedimientos para su preparación.

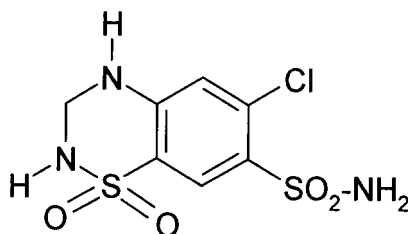
Antecedentes del invento

10 El compuesto telmisartán es conocido a partir del documento de patente europea EP-502.314-B1 y presenta la siguiente estructura química:



15 El telmisartán, así como sus sales fisiológicamente compatibles, poseen valiosas propiedades farmacológicas. El telmisartán constituye un agente antagonista de angiotensina, en particular un agente antagonista de angiotensina-II, que en virtud de sus propiedades farmacológicas puede encontrar utilización, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertonía y la insuficiencia cardíaca, para el tratamiento de trastornos isquémicos de la circulación sanguínea periférica, de la isquemia miocárdica (angina), para la prevención de la progresión de una insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, para el tratamiento de la neuropatía diabética, del glaucoma, de enfermedades gastrointestinales así como de enfermedades de la vesícula. Otros posibles sectores de la terapia se pueden tomar del mencionado documento EP-502.314-B1 así como del documento de solicitud de patente internacional WO 02/15891, a los que se hace referencia en cuanto a su contenido en este lugar.

20 La hidroclorotiazida (HCTZ) es un agente diurético de tipo de tiazida, que se emplea por vía oral para el tratamiento de edemas y de la hipertensión sanguínea. El nombre químico de la HCTZ es 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido y el compuesto se describe mediante la siguiente fórmula estructural:



25 El telmisartán es obtenible en el comercio bajo el nombre comercial Micardis®, y una combinación del telmisartán con la hidroclorotiazida (HCTZ) lo es bajo el nombre comercial Micardis Plus®. Partiendo del ácido libre del telmisartán, estas formas de presentación se preparan a través de un costoso procedimiento de desecación por atomización. A causa de la pequeña solubilidad del ácido libre, sólo con dificultades se pueden realizar procedimientos menos costosos para la producción de una forma alternativa de presentación. En el documento WO 03/037876 se describe una forma cristalina de la sal sódica de telmisartán.

30 Es misión del presente invento poner a disposición el telmisartán en una forma que permita la preparación de una forma de presentación de esta sustancia activa en una forma menos costosa. En este contexto, se debe tomar en consideración que, en términos generales, la preparación de una composición que contiene una sustancia activa medicamentosa es dependiente de diferentes parámetros, que están vinculados con la propia constitución de la sustancia activa. Sin limitarse a ellos, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad del efecto de la sustancia de partida en diferentes condiciones del medio ambiente, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farma-

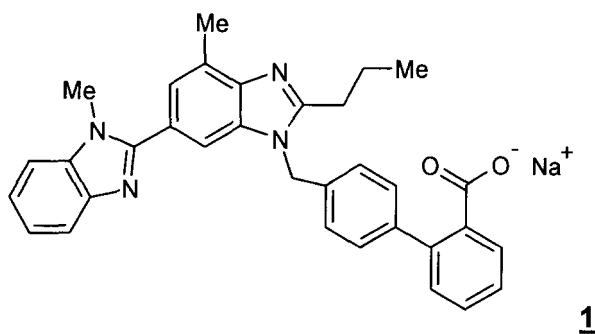
céutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. La sustancia activa utilizada para la preparación de una composición medicamentosa debería ser lo más pura que fuese posible. Al mismo tiempo, debe estar garantizada su estabilidad en el caso de un almacenamiento a largo plazo en diferentes condiciones del medio ambiente. Esto es imperativamente necesario, con el fin de impedir que encuentren utilización composiciones medicamentosas, en las que junto a la sustancia activa propiamente dicha, estén contenidos, por ejemplo, productos de descomposición de la misma. En uno de tales casos, un contenido de sustancia activa encontrado en posteriores formas de presentación podría ser más bajo que lo que se especifique.

Otro aspecto importante para la preparación de formas de presentación sólidas ha de ser visto en el hecho de que para la calidad farmacéutica de una formulación medicamentosa debería estar garantizada una morfología cristalina, lo más estable que fuese posible, de la sustancia activa. Si éste no es el caso, en el transcurso de la preparación de la forma de presentación se puede llegar a una modificación de la morfología de la sustancia activa. Una modificación de este tipo puede tener a su vez una influencia sobre la reproducibilidad del procedimiento de preparación, y puede conducir por consiguiente a formulaciones finales que no cumplan los altos requisitos de calidad que han de establecerse para las formulaciones medicamentosas. Por consiguiente, hay que considerar en términos generales que cualquier modificación del estado sólido de un medicamento, que pueda mejorar su estabilidad física y química, proporciona una considerable ventaja frente a formas menos estables del mismo medicamento.

La misión del invento consiste, por consiguiente, en la puesta a disposición de una nueva composición farmacéutica que contenga una forma estable del telmisartán, que cumpla los elevados requisitos precedentemente mencionados, que se han de establecer para una sustancia activa medicamentosa.

Descripción detallada del invento

Se encontró, con sorpresa, que el telmisartán se puede obtener en forma de su sal sódica de la fórmula 1



en una forma cristalina. Mediante elección apropiada de las condiciones de preparación se puede obtener en este caso, de una manera selectiva, aquella forma polimórfica de la sal sódica cristalina que cumpla los requisitos mencionados al comienzo de esta memoria descriptiva.

Esta forma cristalina de la sal sódica del telmisartán está caracterizada por un punto de fusión de $T = 245 \pm 5^\circ\text{C}$ (determinado a través de una DSC del inglés Differential Scanning Calorimetry [= calorimetría de barrido diferencial]; régimen de calentamiento: 10°K/min).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 303 634 T3

La siguiente Tabla 1 recopila los datos obtenidos en el marco de un análisis espectroscópico de la sal:

TABLA 1

2 Θ [°]	d [Å]	Intensidad relativa [%]	2 Θ [°]	d [Å]	Intensidad relativa [%]
3,54	24,96	7	13,17	6,72	7
4,21	20,95	100	13,68	6,47	7
4,45	19,83	20	14,36	6,16	10
4,98	17,72	54	14,98	5,91	13
5,69	15,52	8	15,51	5,71	14
6,32	13,97	34	15,70	5,64	12
6,48	13,63	35	16,21	5,46	8
7,12	12,41	12	17,09	5,18	10
7,49	11,80	11	17,48	5,07	9
8,08	10,93	4	18,10	4,90	9
8,49	10,41	6	19,18	4,62	11
8,96	9,86	7	19,43	4,56	13
9,50	9,31	5	19,95	4,45	11
10,19	8,68	5	20,89	4,25	11
10,80	8,18	8	21,29	4,17	10
11,16	7,92	18	22,19	4,00	9
11,88	7,44	7	23,07	3,85	10
12,51	7,07	7	23,76	3,74	9
12,79	6,92	11	24,43	3,64	8

En la precedente Tabla, el valor de “2 Θ [°]” representa el ángulo de difracción en grados, y el valor “d[Å]” determina las distancias entre planos de retículo, en Å, que se han determinado.

De modo correspondiente a los hallazgos representados en la Tabla 1, la sal sódica cristalina del telmisartán está caracterizada porque ella, en un diagrama en polvo de rayos X, presenta, entre otros, los valores característicos d= 20,95 Å, 17,72 Å, 13,97 Å y 13,63 Å.

Los diagramas en polvo de rayos X se registraron en el marco del presente invento mediante un aparato Bruker D8 Advanced con un OED (de OrtsEmpfindlicher Detektor = detector sensible localmente) (radiación - CuK_{α} , $\lambda = 1.5418$ Å, 30 kV, 40 mA).

La sal sódica cristalina del telmisartán conforme al invento, puede presentarse también en forma de sus solvatos e hidratos, de modo preferido en forma de sus hidratos, y de modo especialmente preferido en forma de su hemihidrato.

Un aspecto adicional del presente invento se refiere a un procedimiento de producción para la preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán conforme al invento. Como material de partida para la preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán conforme al invento puede servir el ácido libre del telmisartán, que se puede obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica (p.ej. conforme al documento EP 502.314 B1).

Para la preparación de la sal sódica cristalina conforme al invento, el ácido libre del telmisartán se recoge en un apropiado disolvente, de modo preferido en un disolvente aprótico orgánico, de modo especialmente preferido en un disolvente orgánico, aprótico y apolar. Como disolventes entran en consideración, conforme al invento, de manera especialmente preferida, tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, dietil-éter, diisopropil-éter, metil-butil

ES 2 303 634 T3

terciario-éter, acetona, metil-isobutil-cetona, benceno o acetonitrilo, siendo especialmente preferidos tolueno, benceno y metil-isobutil-cetona. Es de importancia sobresaliente conforme al invento el disolvente tolueno.

5 Por cada gramo del ácido libre del telmisartán pasan a utilizarse por regla general entre 0,5 y 5 ml, de modo preferido entre 1 y 3 ml, de modo especialmente preferido entre 1,5 y 2,5 ml, del disolvente precedentemente mencionado.

A esta solución o suspensión se le añade a continuación como base una apropiada sal de sodio. Como apropiadas sales de sodio entran en consideración, dentro del marco del presente invento, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio o alcoholatos de sodio. Como alcoholatos de sodio se entienden
10 las sales de sodio, que se forman con alcoholes inferiores, de modo preferido con alcoholes seleccionados entre el conjunto que consta de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, terc.-butanol, sec.-butanol, iso-butanol, n-butanol y alcohol terc.-amílico. Son de interés especial conforme al invento las sales de sodio que se seleccionan entre el conjunto que consta de hidróxido de sodio, hidruro de sodio, etanolato de sodio y metanolato de sodio, siendo de importancia sobresaliente conforme al invento el hidróxido de sodio y el metanolato de sodio. Las sales de sodio
15 precedentemente mencionadas se pueden añadir como sustancias sólidas a la mezcla de reacción. En el caso del hidróxido de sodio, se prefiere, no obstante, la adición en forma de soluciones acuosas. En este caso se utilizan de modo especialmente preferido soluciones acuosas concentradas del hidróxido de sodio. Por ejemplo, puede pasar a emplearse una solución de hidróxido de sodio (= lejía de sosa) con una concentración de aproximadamente 45% en peso.

20 La cantidad de la sal de sodio que se ha de emplear es dependiente naturalmente de la cantidad del ácido libre del telmisartán que se emplea. Conforme al invento, por cada mol del telmisartán debe añadirse por lo menos 1 mol de la sal de sodio. Es posible conforme al invento una adición de la sal de sodio en exceso. De modo preferido, por cada mol de ácido del telmisartán que se emplea, se añaden 1-2,5, de modo preferido 1-2, de modo especialmente preferido
25 1-1,5 moles de la sal de sodio.

Si como sal de sodio se utiliza hidróxido de sodio, y éste, de acuerdo con una forma preferida de realización del procedimiento conforme al invento, se añade en forma de soluciones acuosas, puede ser eventualmente de mucha ayuda añadir un disolvente orgánico que sea miscible con agua. Éste se selecciona, de modo preferido, entre el conjunto que
30 consta de metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, terc.-butanol, 2-butanol, butanol, glicol, etil-diglicol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, alcohol terc.-amílico, acetonitrilo, nitrometano, formamida, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidinona, dimetil-sulfóxido, dimetil-acetamida, nitroetano, metoxi-2-propanol, correspondiéndoles una importancia especial a los alcoholes precedentemente mencionados. De modo especialmente preferido, dentro del marco del procedimiento conforme al invento se utiliza metanol o etanol, y sobre todo etanol. Por cada mol del telmisartán empleado se utilizan, de modo preferido conforme al invento, entre 50 y 500 ml, de modo especialmente
35 preferido entre 100 y 400 ml, y de modo aún más preferido entre 200 y 350 ml, de este disolvente.

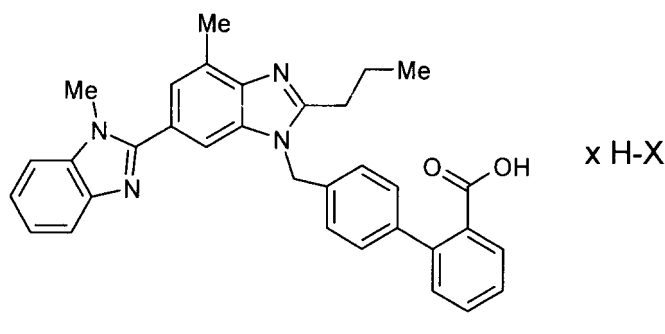
A continuación, la mezcla de reacción se puede calentar y con ello se puede acelerar el progreso de la reacción. De modo preferido, la mezcla de reacción, mediando buen entremezclamiento a fondo, se calienta a una temperatura de >40°C, de modo especialmente preferido a una temperatura por encima de 60°C. La temperatura que se puede
40 escoger como máximo se determina naturalmente por medio de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Si se emplean los disolventes preferidos conformes al invento, se calienta preferentemente a temperaturas superiores a 70°C. Este calentamiento se lleva a cabo por regla general durante un período de tiempo de 15 minutos a 2 horas, de modo preferido entre 20 minutos y una hora. A continuación, la solución obtenida se filtra y el material sólido
45 que queda eventualmente en el filtro, se lava posteriormente con uno o varios de los disolventes precedentemente mencionados.

A un disolvente orgánico que se ha calentado a una temperatura de >40°C, de modo preferido a más de 60°C, de modo especialmente preferido hasta la temperatura de ebullición, el material filtrado, obtenido de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito, se añade lentamente, de modo preferible gota a gota. Como disolvente
50 entra en consideración en este punto preferiblemente un disolvente aprótico orgánico, de modo especialmente preferido un disolvente orgánico, aprótico y apolar. Como disolventes entran en consideración de acuerdo con el invento, de manera especialmente preferida, tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, dietil-éter, diisopropil-éter, metil-butil terciario-éter, acetona, metil-isobutil-cetona, benceno o acetonitrilo, prefiriéndose especialmente tolueno, benceno y metil-isobutil-cetona. Es de importancia sobresaliente en este punto el disolvente tolueno. Al mismo tiempo, durante la adición del material filtrado al disolvente calentado, previamente dispuesto, en una forma de realización preferida del procedimiento se separan por destilación (eventualmente azeotrópica) ciertas partes del disolvente. Después de haberse terminado la adición, se elimina por destilación eventualmente una cantidad adicional de disolvente (por ejemplo aproximadamente 1-2 tercios de la cantidad de disolvente que se ha empleado en total hasta ese
60 momento).

La solución concentrada, obtenida de esta manera, se enfría, de modo preferido a la temperatura ambiente, separándose por cristalización la sal sódica del telmisartán. Después de haberse terminado la cristalización, los cristales se separan, eventualmente se lavan con el disolvente orgánico mencionado al comienzo, y finalmente se secan.

65

La sal sódica cristalina del telmisartán, conforme al invento, es obtenible también partiendo de las sales por adición de ácidos de la fórmula 2.



en la que H-X representa un ácido seleccionado entre el conjunto que consta de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido tolueno-sulfónico o ácido metano-sulfónico. Entre las sales por adición de ácidos de la fórmula 2, precedentemente mencionadas, le corresponde una importancia especial a la sal, en la que H-X representa ácido clorhídrico. Seguidamente, esta sal por adición de ácido se designa también como hidrocloreto de telmisartán.

Los compuestos de la fórmula 2 son obtenibles a partir del éster *tert*-butílico de ácido 4'-[[2-*n*-propil-4-metil-6-(1-metil-benzimidazol-2-il)benzimidazol-1-il]-metil]-bifenil-2-carboxílico (= éster *tert*-butílico de telmisartán), por saponificación en el seno de ácido acético en presencia del ácido H-X.

Para la preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán de la fórmula 1, conforme al invento, se puede proceder, conforme al invento, partiendo de las sales por adición de ácido de la fórmula 2, de la siguiente manera.

El compuesto de la fórmula 2 se recoge en un apropiado disolvente y se mezcla con una apropiada sal de sodio.

Como disolventes entran en consideración agua y/o un alcohol apropiado, tal como metanol, etanol o isopropanol, en mezcla con un disolvente orgánico aprótico, seleccionado entre el conjunto que consta de tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, dietil-éter, diisopropil-éter, metil-butil terciario-éter, acetona, metil-isobutil-cetona, benceno y acetonitrilo. De modo especialmente preferido, se utiliza como disolvente agua en mezcla con etanol o isopropanol en mezcla con un disolvente orgánico aprótico, seleccionado entre el conjunto que consta de tolueno, benceno y metil-isobutil-cetona, de modo especialmente preferido tolueno. Se ha manifestado como especialmente preferida para esta etapa de la síntesis una mezcla de agua, isopropanol y tolueno.

La cantidad del disolvente o de la mezcla de disolventes, que se emplea, es dependiente de la cantidad de la sal por adición de ácido 2 que se emplea. De modo preferido, por cada mol de compuesto 2 empleado se utilizan aproximadamente 0,3 - 3,5 l (litros), de modo preferido aproximadamente 1 - 2,5 l, de modo especialmente preferido aproximadamente 1,5 - 2 l del disolvente o de la mezcla de disolventes, que antes se ha mencionado. Si como disolvente pasa a utilizarse la mezcla de disolventes preferida conforme al invento, que junto a agua y un disolvente orgánico aprótico, contiene además un alcohol como tercer componente disolvente, entonces las relaciones, referidas el volumen, de agua al disolvente orgánico aprótico, están situadas conforme al invento de modo preferido en un intervalo de 1:5 a 1:50 y la relación del agua al alcohol empleado está situada en un valor de 2:1 a 1:40. De modo preferido, en una mezcla de disolventes de este tipo, las relaciones de agua al disolvente orgánico aprótico están situadas en un intervalo de 1:10 a 1:30, de modo preferido en un intervalo de 1:15 a 1:25, y la relación del agua al alcohol empleado está situada en un valor de 1:1 a 1:20, de modo preferido en un intervalo de 1:5 a 1:15.

Preferiblemente, el disolvente o la mezcla de disolventes, que antes se ha mencionado, contiene, por cada mol de 2, aproximadamente de 10 a 100 ml de agua, de modo preferido aproximadamente de 30 a 80 ml de agua, de modo especialmente preferido aproximadamente de 40 a 70 ml de agua. Preferiblemente, el disolvente o la mezcla de disolventes, que se emplea, contiene, por cada mol de 2, además aproximadamente de 100 a 1.000 ml de un alcohol, de modo preferido alrededor de 300 a 800 ml de un alcohol, de modo especialmente preferido alrededor de 400 a 700 ml de un alcohol. Finalmente, el disolvente o la mezcla de disolventes, que se emplea, contiene como tercer componente disolvente, por cada mol de 2, de modo preferido alrededor de 200 a 2.000 ml del disolvente orgánico aprótico precedentemente mencionado, de modo más preferido alrededor de 600 a 1.600 ml, de modo especialmente preferido alrededor de 800 a 1.400 ml del disolvente orgánico aprótico precedentemente mencionado.

Como apropiadas sales de sodio entran en consideración, para la reacción de 2 para formar 1, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio o alcoholatos de sodio. Por alcoholatos de sodio se entienden las sales de sodio, que se forman con alcoholes inferiores, de modo preferido con alcoholes seleccionados entre el conjunto que consta de metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, *tert*.-butanol, *sec*.-butanol, *iso*-butanol, *n*-butanol y alcohol *tert*.-amílico.

ES 2 303 634 T3

Son de interés especial conforme al invento las sales de sodio que se seleccionan entre el conjunto que consta de hidróxido de sodio, hidruro de sodio, etanolato de sodio y metanolato de sodio, siendo de importancia sobresaliente conforme al invento para esta etapa de reacción los alcoholatos de sodio etanolato de sodio y metanolato de sodio, en particular el metanolato de sodio. Las sales de sodio precedentemente mencionadas se pueden añadir a la mezcla de reacción como sustancias sólidas. En el caso del metanolato de sodio, se prefiere, no obstante, la adición en forma de soluciones metanólicas. En este contexto se utilizan de modo especialmente preferido soluciones metanólicas del metanolato de sodio, que contienen este compuesto en una concentración de por lo menos 10%, de modo especialmente preferido de alrededor de 20-40% (p/p = en peso/peso). Por ejemplo, la solución metanólica de metanolato de sodio puede pasar a emplearse con una concentración de aproximadamente 30% en peso.

La cantidad de la sal de sodio, que se ha de emplear, es dependiente naturalmente de la cantidad del ácido libre de telmisartán empleado. De acuerdo con el invento, por cada mol de sal por adición de ácido del telmisartán de la fórmula 2, que se emplea, se tienen que añadir por lo menos 2 moles de la sal de sodio. Es asimismo posible conforme al invento una adición de la sal de sodio en exceso.

Eventualmente puede aparecer como conveniente añadir carbón activado a la mezcla de reacción precedentemente mencionada. Por ejemplo, esto puede efectuarse en una cantidad de aproximadamente 5 - 50 g por cada mol de 2 empleado, de modo preferido en una cantidad de aproximadamente 10 - 40 g por cada mol de 2 empleado.

Después de haberse efectuado la adición de la sal de sodio, así como tras de haberse efectuado eventualmente la adición de carbón activado, la mezcla de reacción obtenida se calienta durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 2 horas, de modo preferido durante aproximadamente 20-45 minutos, a una temperatura de aproximadamente 50-100°C, de modo preferido a aproximadamente 60-90°C, de modo especialmente preferido a alrededor de 70-80°C. En el transcurso de este calentamiento se puede separar por destilación una parte del disolvente, de modo preferido alrededor de 10-50%, de modo especialmente preferido alrededor de 20-40%, de la cantidad total del disolvente.

La suspensión remanente se filtra a continuación, el residuo del filtro se lava eventualmente con uno de los disolventes orgánicos apróticos precedentemente mencionados, de modo preferido con aquel disolvente orgánico aprótico que encuentra utilización también para la realización de la reacción. El material filtrado obtenido se diluye luego con un disolvente o con una mezcla de disolventes. En este caso, se utiliza de modo preferido una mezcla de agua y del disolvente orgánico aprótico precedentemente mencionado. Preferiblemente, se utilizan en este punto, por cada mol del compuesto 2 empleado originalmente, aproximadamente de 10 a 100 ml de agua, de modo preferido alrededor de 30 a 80 ml de agua, de modo especialmente preferido alrededor de 40 a 70 ml de agua. Del disolvente orgánico aprótico se utilizan en este punto, preferiblemente, por cada mol del compuesto 2 empleado originalmente, de 250 a 3.000 ml, de modo preferido alrededor de 800 a 2.000 ml, de modo especialmente preferido alrededor de 1.200 a 1.800 ml.

Después de haber diluido, la mezcla obtenida se calienta hasta el reflujo. En tal caso, por cada mol del compuesto 2 originalmente empleado, se separan por destilación aproximadamente 1-2 l, de modo preferido alrededor de 1.200 a 1.800 ml del disolvente. Después de haber separado por destilación el disolvente, se separa por cristalización la sal sódica del telmisartán 1 conforme al invento. Los cristales obtenidos se aíslan, eventualmente se lavan con uno de los disolventes orgánicos apróticos precedentemente mencionados, y finalmente se secan.

La sal sódica cristalina del telmisartán es obtenible también en forma de sus solvatos o hidratos, de modo preferido en forma de sus hidratos, de modo especialmente preferido en forma de su hemihidrato, de acuerdo con los modos de proceder precedentemente descritos.

En virtud de la actividad farmacéutica de la sal sódica cristalina del telmisartán conforme al invento, ésta se utiliza para la preparación de un medicamento, en particular para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades, en las cuales la aplicación de dosis terapéuticamente eficaces de uno o varios agentes antagonistas de angiotensina-II puede desarrollar una utilidad terapéutica. De modo preferido, el presente invento tiene como meta la utilización de una sal sódica cristalina del telmisartán para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades, seleccionadas entre el conjunto que consta de hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastornos isquémicos de la circulación sanguínea periférica, isquemia miocárdica (angina), infarto de miocardio, progresión de una insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio, prevención de casos mortales cardiovasculares, apoplejía, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, sal sódica de croscarmellosa (sal sódica del éter carboximetílico de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato de sodio, hidroxipropil-celulosa (con bajo grado de sustitución), almidón de maíz, poli(vinil-pirrolidona), copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o almidón microcristalino, estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio, talco, hidroxipropil-metil-celulosa, carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato de vinilo), agua, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y glicerol, una mezcla de agua y sorbita, una mezcla de agua y polietilen-glicol, propilenglicol, alcohol cetil-estearílico, carboximetil-celulosa o sustancias que contienen grasas, tales como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en formulaciones galénicas usuales tales como tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

ES 2 303 634 T3

En una composición farmacéutica que, como única sustancia activa, contiene la sal sódica del telmisartán, encuentran utilización sobre todo una o varias sustancias coadyuvantes tales como sorbitol, xilita, sacarosa, sal sódica de croscarmellosa, crospovidona, almidón glicolato de sodio, hidroxipropil-celulosa, copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o estearil-fumarato de sodio, hidroxipropil-metil-celulosa, agua, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y glicerol, una mezcla de agua y sorbita, una mezcla de agua y polietilen-glicol, propilen-glicol, alcohol cetil-estearílico, carboximetil-celulosa o sustancias que contienen grasas, tales como grasa dura o una de sus mezclas apropiadas. Las correspondientes tabletas se obtienen p.ej. por mezclado de la o las sustancias activas con una o varias sustancias coadyuvantes y subsiguiente compresión o prensado. Ejemplos de sustancias coadyuvantes son

- agentes diluyentes inertes tales como manitol, sorbitol, xilita, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio y lactosa;
- agentes disgregantes tales como la sal sódica de croscarmellosa (sal sódica del éter carboximetílico de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato de sodio, hidroxipropil-celulosa (con bajo grado de sustitución) y almidón de maíz;
- agentes aglutinantes tales como poli(vinil-pirrolidona), copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o almidón microcristalino;
- agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio y talco;
- agentes para conseguir el efecto de depósito (liberación controlada) tales como hidroxipropil-metil-celulosa, carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa y poli-(acetato de vinilo), y
- sustancias colorantes admisibles farmacéuticamente, tales como óxidos de hierro coloreados.

Las tabletas pueden constar también de varias capas.

- agentes disgregantes tales como la sal sódica de croscarmellosa (sal sódica del éter carboximetílico de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato de sodio, hidroxipropil-celulosa (con bajo grado de sustitución) y almidón de maíz;
- agentes aglutinantes tales como poli(vinil-pirrolidona), copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o almidón microcristalino;
- agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio y talco;
- agentes para conseguir el efecto de depósito (liberación controlada) tales como hidroxipropil-metil-celulosa, carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa y poli-(acetato de vinilo), y
- sustancias colorantes admisibles farmacéuticamente, tales como óxidos de hierro coloreados.

Las tabletas pueden constar también de varias capas.

Las propiedades de las tabletas se pueden influenciar algunas veces también mediante el recurso de que componentes y sustancias activas individuales se granulan antes de su compresión, y tan sólo entonces se comprimen junto con otras sustancias coadyuvantes adicionales.

Sustancias coadyuvantes, especialmente apropiadas, para la compresión directa de la sal sódica del telmisartán como única sustancia activa o conjuntamente con el agente diurético hidroclorotiazida, son sorbitol y estearato de magnesio, pudiendo estas sustancias coadyuvantes ser reemplazadas eventualmente por otras sustancias coadyuvantes, apropiadas para la formación directa de tabletas, tales como manitol o sacarosa. Con el fin de poder diferenciar también por vía óptica entre tabletas con una composición diversa de sustancias activas, es ventajoso diferenciar entre estas tabletas unas de otras por su color. Para esta finalidad se pueden añadir además, antes de la compresión, sustancias coadyuvantes de formulación, que comunican color, tales como óxidos de hierro coloreados u otras sustancias colorantes farmacéuticamente admisibles.

Un comportamiento especialmente bueno de solubilidad de las sustancias activas, lo muestran las tabletas, en cuya preparación la sal sódica del telmisartán, antes de la compresión para formar tabletas, se granula en un procedimiento de granulación en seco. En este caso, la sal se mezcla en mezcladores apropiados p.ej. con manitol, hidroxipropil-celulosa y eventualmente una sustancia coadyuvante que comunica color, tal como óxido de hierro rojo, a continuación se tamiza y finalmente se somete a una granulación en seco, p.ej. en un compactador de rodillos (en inglés "roller compactor"). Las sustancias coadyuvantes mencionadas se pueden reemplazar p.ej. por sustancias coadyuvantes tales como lactosa o celulosa microcristalina. El granulado obtenido se mezcla a continuación en un mezclador apropiado, eventualmente junto con una sustancia activa adicional tal como hidroclorotiazida, así como con sustancias coadyu-

ES 2 303 634 T3

vantes tales como manitol, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio y eventualmente una sustancia coadyuvante que comunica color, tal como óxido de hierro rojo, y finalmente se comprime para formar tabletas. Alternativamente, se pueden emplear también sustancias coadyuvantes tales como lactosa o la sal sódica de croscarmellosa (sal sódica del éter carboximetílico de celulosa, reticulada).

El contenido en cuanto a la sal sódica del telmisartán es, por cada tableta, gragea o cápsula, usualmente de 60-90 mg, 30-60 mg o 15-30 mg de la sal. Se prefieren unas cantidades de 80-85 mg, 40-45 mg o 20-25 mg. Estas cantidades corresponden de manera aproximada a un contenido de 80 mg, 40 mg y 20 mg, respectivamente, del ácido libre del telmisartán. Si estas formas de presentación contienen también hidroclorotiazida, entonces ésta se presenta en cada tableta, gragea o cápsula en una cantidad de 10-15 mg o 20-30 mg, de modo preferido de 12-13 mg o 24-26 mg.

Son asimismo objeto del presente invento procedimientos para la preparación de las composiciones farmacéuticas mencionadas, especialmente aquellos en las que las sustancias activas se comprimen para formar tabletas.

Las sustancias activas farmacéuticas, que eventualmente se pueden incorporar en las formulaciones en común con la sal sódica del telmisartán, son

- agentes diuréticos tales como hidroclorotiazida;
- agentes anti-hipertónicos tales como
 - agentes inhibidores de ACE [enzima convertidora de angiotensina] (p.ej. captopril, enalapril, lisinopril, ramipril y perindopril);
 - agentes antagonistas del receptor de angiotensina (p.ej. candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán);
 - agentes antagonistas del calcio (p.ej. nifedipina y verapamil); o
 - agentes bloqueadores de alfa- y beta-receptores (p.ej. ergotamina, dihidro-ergotamina, atenolol, acebutolol, metoprolol, propranolol y pindolol);
- agentes anti-diabéticos tales como nateglinida, repaglinida y metformina;
- agentes inhibidores de la agregación de trombocitos, tales como clopidogrel, ácido acetil-salicílico o dipyridamol;
- agentes vasodilatadores tales como minoxidil;
- agentes reductores del nivel de lípidos o de colesterol tales como procubol, sitosterol, agentes inhibidores de MTP, agentes inhibidores de HMG-CoA-reductasa tales como lovastatina, simvastatina y atorvastatina, o fibratos.

El siguiente ejemplo de síntesis sirve para la ilustración de un procedimiento de preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán, que se ha llevado a cabo a título de ejemplo. Éste se ha de entender solamente como un posible modo de proceder representado a título de ejemplo.

Ejemplo de síntesis 1

Preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán, partiendo de telmisartán

Como material de partida para la preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán, conforme al invento, puede servir el ácido libre del telmisartán, que se puede obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica (p.ej. de acuerdo con documento EP 502.314 A1).

En un apropiado recipiente de reacción se disponen previamente 154,4 g de telmisartán en 308,8 ml de tolueno. La suspensión se mezcla con 27,8 g de una solución al 44,68% de hidróxido de sodio y 84,9 ml de etanol, y se calienta a 78°C durante aproximadamente 30 min., y la tanda se filtra a continuación. Eventualmente, en el caso de que permanezcan en el filtro grandes cantidades de materiales sólidos, se puede lavar posteriormente con una mezcla de 61,8 ml de tolueno y 15,3 ml de etanol.

En un recipiente de reacción adicional se disponen previamente 463,2 ml de tolueno y se calientan a reflujo. Se añade gota a gota lentamente a la temperatura de ebullición el material filtrado obtenido de acuerdo con el modo de proceder antes descrito, y al mismo tiempo se separa por destilación azeotrópica. Después de haberse terminado la adición se añade, asimismo dosificadamente, la solución obtenida eventualmente después de haber lavado posteriormente

ES 2 303 634 T3

el filtro, y también en este caso se puede separar por destilación azeotrópica. Se destila hasta 103°C y la suspensión se deja enfriar a la temperatura ambiente. Los cristales se filtran con succión, se lavan con 154,4 ml de tolueno y se secan a 60°C en una estufa de desecación con aire circulante.

5 Rendimiento: 154,6 g (96%), de cristales incoloros;

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na \times 0,5H_2O$	calculado:	C 72,51	H 5,72	N 10,25
	encontrado:	C 72,57	H 5,69	N 10,21

10

Ejemplo de síntesis 2

Preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán partiendo del hidrocloreto de telmisartán

15

A) Preparación del hidrocloreto de telmisartán

411 g del éster *terc.*-butilico de ácido 4'-[[2-n-propil-4-metil-6-(1-metil-bencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-il]-metil]-bifenil-2-carboxílico se suspenden en 822 ml de ácido acético glacial y se mezclan con 213 g de ácido clorhídrico acuoso concentrado (al 37%). La mezcla se calienta hasta el reflujo y se separan por destilación aproximadamente 640 ml del disolvente. El residuo remanente se mezcla a 50-60°C lentamente con alrededor de 620 ml de agua. A esta mezcla se le añaden 20 g de carbón activado (p.ej. Norit SX 2 Ultra) y la mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 10 min a una temperatura constante. Después de haberlo separado por filtración, el residuo se lava tres veces, cada vez con 25 ml de ácido acético glacial y con aproximadamente 620 ml de agua. El material filtrado obtenido se calienta de nuevo a aproximadamente 50-60°C y se mezcla con alrededor de 2 l de agua. Después de haber agitado durante aproximadamente 12 horas a alrededor de 23°C, los cristales resultantes se filtran con succión y se lavan dos veces con alrededor de 500 ml de agua, una vez con alrededor de 900 ml de acetona, y a continuación se secan a alrededor de 60°C.

30

Rendimiento: 367 g (92,5%), de cristales incoloros, punto de fusión = 278°C.

B) Preparación de la sal sódica cristalina del telmisartán a partir del hidrocloreto de telmisartán

Se recogen 55,1 g del hidrocloreto de telmisartán en 110,2 ml de tolueno, 5,5 ml de agua, 55,1 ml de iso-propanol, y esta mezcla se reúne con 36,9 g de metilato de sodio (al 30% en metanol) y 2,75 g de carbón activado (p.ej. Sorit SX 2 Ultra). A continuación se calienta a aproximadamente 75°C y, a una temperatura constante, se separan por destilación durante alrededor de 30 minutos aproximadamente 50 ml de una mezcla de disolventes. La suspensión obtenida se filtra y el residuo se lava con aproximadamente 20 ml de tolueno. El material filtrado se mezcla con aproximadamente 5 ml de agua y alrededor de 150 ml de tolueno. La mezcla obtenida se calienta hasta el reflujo. En tal caso se separan por destilación azeotrópica alrededor de 150 ml de una mezcla de disolventes (a temperaturas hasta de 102°C). Se deja cristalizar a fondo a 100°C durante una hora. Los cristales se filtran con succión, se lavan con aproximadamente 50 ml de tolueno y se secan a alrededor de 60°C.

45

Rendimiento: 53,6 g (99%), cristales incoloros;

$C_{33}H_{29}N_4O_2Na.0,5H_2O$	calculado:	C 72,51	H 5,72	N 10,25
	encontrado:	C 72,44	H 5,68	N 10,20

50

Para la preparación de un medicamento que contiene la sustancia activa, en particular de un medicamento aplicable por vía oral, de modo especialmente preferido de una tableta, se puede proceder de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Tabletas correspondientes se pueden obtener por ejemplo por mezclamiento de la o las sustancias activas con sustancias coadyuvantes conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como manitol, sorbitol, xilita, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como la sal sódica de croscarmellose (sal sódica del éter carboximetílico de celulosa, reticulada), crospovidona, almidón glicolato de sodio, hidroxipropil-celulosa (con bajo grado de sustitución) o almidón de maíz, agentes aglutinantes tales como poli(vinil-pirrolidona), copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o almidón microcristalino, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito, tales como hidroxipropil-metil-celulosa, carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

A continuación, se indican algunos Ejemplos de formulaciones farmacéuticas que se pueden emplear conforme al invento. Éstas sirven solamente como una explicación a título de ejemplo.

65

ES 2 303 634 T3

Ejemplo de formulación 1

Tableta 1

5	Ingredientes:	mg
	Sal sódica del telmisartán	83,417
10	Manitol	299,083
	Celulosa microcristalina	100,000
	Sal sódica de croscarmellosa	10,000
15	Estearato de magnesio	7,500
	Total	500,000

20 Ejemplo de formulación 2

Tableta 2

25	Ingredientes:	mg
	Sal sódica del telmisartán	83,417
30	Sorbitol	384,083
	Polyvidon K25	25,000
35	Estearato de magnesio	7,500
	Total	500,000

40 Ejemplo de formulación 3

Tableta 3

45	Ingredientes:	mg
	Sal sódica del telmisartán	41,708
50	Manitol	149,542
	Celulosa microcristalina	50,000
	Sal sódica de croscarmellosa	5,000
55	Estearato de magnesio	3,750
	Total	250,000

60

65

ES 2 303 634 T3

Ejemplo de formulación 4

Por compresión directa de la sal sódica del telmisartán con las sustancias coadyuvantes sorbitol y estearato de magnesio, se obtienen tabletas cuya concentración de sustancia activa corresponde a una cantidad de 80 mg, 40 mg o 20 mg del ácido libre del telmisartán.

Tableta que contiene un equivalente de 80 mg del ácido libre del telmisartán:

Ingrediente	mg/tableta	% de una tableta
Sal de sodio del telmisartán	83,417	17,379
Sorbitol	389,383	81,121
Estearato de magnesio	7,200	1,500
Total	480,000	100,000

Forma: ovalada

Dimensiones: 16,2 x 7,9 mm.

Tableta que contiene un equivalente de 40 mg del ácido libre del telmisartán:

Ingrediente	mg/tableta	% de una tableta
Sal sódica del telmisartán	41,708	17,378
Sorbitol	194,692	81,122
Estearato de magnesio	3,600	1,500
Total	240,000	100,000

Forma: ovalada

Dimensiones: 12 x 5,9 mm.

Tableta que contiene un equivalente de 20 mg del ácido libre del telmisartán:

Ingrediente	mg/tableta	% de una tableta
Sal sódica del telmisartán	20,854	17,378
Sorbitol	97,346	81,122
Estearato de magnesio	1,800	1,500
Total	120,000	100,000

Forma: circular

Dimensiones: 7 mm.

Ejemplo de formulación 5

La sal sódica del telmisartán se mezcla en primer lugar con manitol, óxido de hierro rojo e hidroxipropil-celulosa en un mezclador intensivo (en inglés "high-shear mixer" = mezclador de alta cizalladura). A continuación se le añade estearato de magnesio tamizado a través de un tamiz de 0,8 mm, y la mezcla se somete a una granulación en seco

ES 2 303 634 T3

en un compactador de rodillos (en inglés “roller compactor”). Paralelamente a esto, se mezclan hidroclorotiazida con manitol, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y óxido de hierro rojo, en un mezclador intensivo. Tanto esta mezcla como también el granulado de la sal sódica del telmisartán se tamizan a través de un tamiz de 0,8 mm, se mezclan entre sí en un mezclador de caída libre (en inglés “free fall blender”) y finalmente se someten a un proceso final de mezclado con estearato de magnesio tamizado a través de un tamiz de 0,8 mm. Se obtiene una composición, que se puede comprimir sin problemas, y las tabletas producidas a partir de ella muestran una buena solubilidad de las sustancias activas. Esta composición de sustancias activas y sustancias coadyuvantes se comprime con una apropiada prensa para tabletas (p.ej. Korsch EKO o Fette P1200). Se producen tabletas con la siguiente composición, correspondiendo la cantidad de la sal sódica del telmisartán, contenida por cada tableta, a una cantidad de 80 mg del ácido libre del telmisartán.

Ingrediente	mg/tableta	% de una tableta
Sal sódica del telmisartán	83,417	13,903
Hidroclorotiazida	12,500	2,083
Manitol	336,483	56,081
Celulosa microcristalina	120,000	20,000
Almidón glicolato de sodio	30,000	5,000
Óxido de hierro rojo	0,600	0,100
Hidroxipropil-celulosa	5,000	0,833
Estearato de magnesio	12,000	2,000
Total	600,000	100,000

La composición de la tableta se puede describir también de la siguiente manera:

Ingrediente	mg/tableta	%/tableta	%/granulado
Sal sódica del telmisartán	83,417	13,903	83,417
Manitol	10,983	1,831	10,983
Hidroxipropil-celulosa	5,000	0,833	5,000
Óxido de hierro rojo	0,100	0,017	0,100
Estearato de magnesio	0,500	0,083	0,500
Total	100,000	16,667	100,000
Hidroclorotiazida	12,500	2,083	
Manitol	325,500	54,250	
Celulosa microcristalina	120,000	20,000	
Almidón glicolato de sodio	30,000	5,000	
Óxido de hierro rojo	0,500	0,083	
Estearato de magnesio	11,500	1,917	
Total	600,000	100,000	

ES 2 303 634 T3

Las tabletas presentan las siguientes propiedades:

Dimensiones: 16,2 x 7,9 mm (r = 5,86 mm)

Peso: 598,7 mg $\forall$ 0,22%

Espesor: en promedio 6,16 mm

Resistencia a la rotura: en promedio 145 N

Pérdida por abrasión: 0,09%

Tiempo de descomposición: en promedio 153 s.

Mediando agitación (a 75 rpm) se disuelven 95 $\forall$ 3,1% de la sal sódica del telmisartán, después de 30 minutos, en 900 ml de un tampón de fosfato 0,1 M de pH 7,5. Se disuelven 88 $\forall$ 3,8% de hidroclorotiazida después de 30 minutos en 900 ml de HCl 0,1 M (a 100 rpm).

Ejemplo de formulación 6

La hidroclorotiazida, la sal sódica del telmisartán, el sorbitol y el óxido de hierro rojo se mezclan en un mezclador de caída libre (en inglés "free fall blender"), se tamizan a través de un tamiz de 0,8 mm y, después de haber añadido estearato de magnesio, se transforman, dentro del mezclador de caída libre, en una mezcla en forma de polvo.

Esta composición de sustancias activas y sustancias coadyuvantes se comprime luego con una apropiada prensa para tabletas (p.ej. Korsch EKO o Fette P1200) para formar tabletas. Se producen tabletas con la siguiente composición, correspondiendo la cantidad de sal sódica del telmisartán, contenida por cada tableta, a una cantidad de 80 mg del ácido libre del telmisartán.

Ingrediente	mg/tableta	%
Sal sódica del telmisartán	83,417	13,903
Hidroclorotiazida	12,500	2,083
Sorbitol	494,483	82,414
Óxido de hierro rojo	0,600	0,100
Estearato de magnesio	9,000	1,500
Total	600,000	100,000

Las tabletas de tres cargas tienen las siguientes propiedades:

Carga 1

Dimensiones: 16,2 x 7,9 mm (r = 5,86 mm)

Peso: 600,7 mg $\forall$ 0,34%

Espesor: en promedio 5,96 mm

Resistencia a la rotura: en promedio 142 N

Pérdida por abrasión: 0,12%

Tiempo de descomposición: en promedio 304 s.

ES 2 303 634 T3

Carga 2

Dimensiones: 16,2 x 7,9 mm (r = 5,86 mm)

5 Peso: 600,6 mg $\forall$ 0,28%

Espesor: en promedio 6,11 mm

10 Resistencia a la rotura: en promedio 115 N

Pérdida por abrasión: 0,17%

Tiempo de descomposición: en promedio 331 s.

15

Carga 3

Dimensiones: 16,2 x 7,9 mm (r = 5,86 mm)

20 Peso: 591,1 mg $\forall$ 0,56%

Espesor: en promedio 5,89 mm

25 Resistencia a la rotura: en promedio 116 N

Pérdida por abrasión: 0,13%

Tiempo de descomposición: en promedio 416 s.

30 Las sales sódicas del telmisartán de las tabletas de las tres cargas, después de haber agitado durante 30 minutos (a 75 rpm), se disuelven en 900 ml de un tampón de fosfato 0,1 M de pH 7,5 en un 92 $\forall$ 1,5%, un 96 $\forall$ 1,8% o un 100 $\forall$ 1,0% respectivamente. La hidroclorotiazida se disolvió después de 30 minutos en 900 ml de HCl 0,1 M (100 rpm) en un 69 $\forall$ 6,3%, un 72 $\forall$ 2,1% o un 78 $\forall$ 1,8% respectivamente.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que contiene la sal sódica cristalina del telmisartán y el agente diurético hidroclorotiazida.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, que contiene una o varias sustancias coadyuvantes de formulación seleccionadas entre el conjunto formado por manitol, sorbitol, xilita, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, lactosa, sal sódica de croscarmellosa, crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, poli(vinil-pirrolidona), copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o almidón microcristalino, estearato de magnesio, estearil-fumarato de sodio, talco, carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato de vinilo), agua, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y glicerol, una mezcla de agua y sorbita, una mezcla de agua y polietilen-glicol, propilen-glicol, alcohol cetil-estearílico o sustancias que contienen grasas, tales como grasa dura o sus mezclas apropiadas.
- 15 3. Composición farmacéutica que contiene la sal sódica cristalina del telmisartán, eventualmente el agente diurético hidroclorotiazida, y uno o varios agentes coadyuvantes de formulación seleccionados entre el conjunto formado por sorbitol, xilita, sacarosa, sal sódica de croscarmellosa, crospovidona, almidón glicolato de sodio, copolímeros de vinil-pirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, celulosa microcristalina o estearil-fumarato de sodio, agua, una mezcla de agua y etanol, una mezcla de agua y glicerol, una mezcla de agua y sorbita, una mezcla de agua y polietilen-glicol, propilen-glicol, alcohol cetil-estearílico, carboximetil-celulosa o sustancias que contienen grasas, tales como grasa dura o sus mezclas apropiadas.
- 20 4. La composición de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque contiene el agente diurético hidroclorotiazida en una cantidad de 10-15 mg o 20-30 mg.
- 25 5. La composición de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la sal sódica del telmisartán se presenta en una cantidad de 60-90 mg.
- 30 6. La composición de la reivindicación 5, **caracterizada** porque la sal sódica del telmisartán se presenta en una cantidad de 80-85 mg.
- 35 7. La composición de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la sal sódica del telmisartán se presenta en una cantidad de 30-60 mg.
- 40 8. La composición de la reivindicación 7, **caracterizada** porque la sal sódica del telmisartán se presenta en una cantidad de 40-45 mg.
- 45 9. La composición de las reivindicaciones 6 y 8, **caracterizada** porque la hidroclorotiazida se presenta en una cantidad de 12-13 mg o 24-26 mg.
- 50 10. La composición de la reivindicación 1, **caracterizada** porque las sustancias activas se presentan juntamente con las sustancias coadyuvantes sorbitol y estearato de magnesio en una forma comprimida directamente para formar tabletas.
- 55 11. La composición de la reivindicación 1, **caracterizada** porque las sustancias activas se presentan como masa comprimida de un granulado seco de la sal sódica del telmisartán, que contiene las sustancias coadyuvantes manitol, estearato de magnesio e hidroxipropil-celulosa con una mezcla de hidroclorotiazida, manitol, celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio.
- 60 12. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, **caracterizada** porque junto a la sal sódica del telmisartán se incorporan otras sustancias activas farmacéuticas.
- 65 13. Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque las sustancias activas se comprimen junto con las sustancias coadyuvantes para formar tabletas.