



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 199**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04101545 .4**
86 Fecha de presentación : **15.04.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1586310**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de adsorbatos de valsartán pulverulentos de flujo libre.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es: **Helm AG.**
Nordkanalstrasse 28
20097 Hamburg, DE

72 Inventor/es: **Glänzer, Klaus**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 277 199 T3

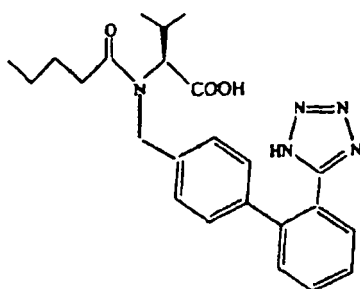
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Procedimiento para la preparación de adsorbatos de valsartán pulverulentos de flujo libre.

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de adsorbatos de valsartán y/o sus solvatos o hidratos. En una forma de realización particularmente preferida, los adsorbatos según la invención contienen el principio activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus solvatos o hidratos en forma amorfa, finamente dispersa. La invención se refiere asimismo a adsorbatos de valsartán, que pueden prepararse según el procedimiento citado anteriormente así como a formulaciones farmacéuticas para cuya preparación se utilizan los adsorbatos de valsartán citados anteriormente. Las formas de medicamento preferidas según la invención son comprimidos, cápsulas, pellets y granulados, que son preparados de forma por sí conocida utilizando sustancias auxiliares convencionales, farmacéuticamente aceptables. Según la invención, se prefieren en particular los comprimidos que liberan rápidamente el principio activo y que son preparados por compresión directa de los adsorbatos de valsartán según la invención.

15 El principio activo conocido por el nombre INN valsartán con la denominación química (S)-N-(1-carboxi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]metilamina es representado por la siguiente fórmula estructural:



20 Valsartán pertenece a la clase de los antagonistas del receptor de angiotensina-II no peptídicos con muy alta selectividad con relación a los receptores AT₁. Con una dosis diaria convencional comprendida entre 80 y 160 mg, se utiliza valsartán como monopreparado o en combinación con el diurético hidroclortiazida para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. El antagonista del receptor AT₁ valsartán inhibe en particular el aumento de la tensión arterial provocado por angiotensina-II, suprime la secreción de aldosterona inducida por angiotensina-II, y reduce la absorción de líquidos inducida por angiotensina-II (ver, por ejemplo, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Farmacología y Toxicología General y Especial), Ed. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann y K. Starke, 8ª Edición, Urban & Fischer, Munich/Jena, 2001).

35 El documento EP 0 443 983 B1, Ejemplo 16, describe el valsartán, sus sales farmacéuticamente aceptables y procedimientos para su preparación. Sin embargo, la preparación de sales de valsartán se describe por ejemplo también en el documento WO 02/06253.

45 Por el estado de la técnica, es conocido que el valsartán existe no sólo como sólido amorfo, sino también puede existir en varias formas cristalinas, formas parcialmente cristalinas o como mezcla de varios polimorfos con material amorfo (véase los documentos WO 02/06253; WO 03/089417). Las informaciones proporcionadas en varios documentos de memorias de patente acerca de los puntos de fusión de los polimorfos de valsartán varían considerablemente, citándose valores comprendidos entre 80°C y 117°C. El documento WO 03/089417 describe un valsartán de la forma I con puntos de fusión comprendidos entre 80°C y 91°C y un valsartán de la forma II con puntos de fusión comprendidos entre 91°C y 102°C. El valsartán preparado por medio de diferentes rutas sintéticas, citadas en el documento EP 0 443 963 B1, presentaba puntos de fusión comprendidos entre 105°C y 115°C (D); 105°C y 115°C (C); 116°C y 117°C (B); 105°C y 115°C (A), pero sin discutir polimorfos específicos. En la 13ª edición del *Merck Index*, se da un punto de fusión comprendido entre 116°C y 117°C para cristales de valsartán en éter diisopropílico. Por tanto, hay que destacar que la preparación de una forma polimorfa definida depende de forma muy importante de los parámetros de proceso y/o de las composiciones de los disolventes y que se obtienen productos diferentes al cambiarse ligeramente dichos parámetros. De esto resultan un control de proceso y control de calidad muy complejos, puesto que, tanto para cumplir con los requerimientos regulatorios como para la garantía de una calidad constante del medicamento y con ello para la garantía de las propiedades farmacéuticas y la seguridad de toma para el paciente, se necesita un polimorfo preparado de forma reproducible y netamente definido. Una posibilidad de solucionar este problema y de llegar a un proceso de aislamiento ventajoso es la utilización de valsartán amorfo. Sin embargo, hasta la actualidad no se conoce un procedimiento que permita preparar un principio activo completamente amorfo de forma reproducible y segura. Según la experiencia experimental del inventor de la presente solicitud de patente, el proceso de precipitación de la forma amorfa produce a menudo también productos heterogéneos, es decir, mezclas con contenidos cristalinos y amorfos, lo cual hace necesario repetir el proceso de precipitación. Por tanto, además de las pérdidas de sustancias inevitables, es necesario un gasto de preparación adicional. No obstante, hasta la actualidad, no existen experiencias acerca de la estabilidad de sustancias amorfas, en particular tampoco con relación a una transformación de fases que no se puede excluir, durante el curso del almacenaje o del procesamiento posterior.

Además, la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un principio activo amorfo presenta un problema general, para cuya solución es necesario un esfuerzo técnico que, en algunos casos, puede ser considerable. La ruta sencilla de un compresión directa de mezclas pulverulentas que contienen un principio activo amorfo, si existe esta posibilidad en el presente caso de valsartán, en el que se necesita un alto contenido en principio activo del medicamento, conlleva el riesgo de procesos de disgregación de las mezclas, conduciendo a una distribución de principio activo no homogénea, farmacéuticamente inaceptable. Para evitar por un lado variaciones en el contenido en principio activo y limitarlas a los límites admisibles según la farmacopea y por otro lado obtener un principio activo que sea procesable, se necesitan por ejemplo procedimientos de granulación en seco o en húmedo en etapas de proceso previas. El secado, desmenuzado y clasificación acaban produciendo granulados aptos para ser prensados. Tal como es conocido por los documentos WO 00/38676 y EP 1 140 071 B1, para la transformación ulterior del principio activo en formas de medicamento, es necesario utilizar un procedimiento de granulación en seco incluso en el caso de valsartán cristalino.

Los procedimientos adecuados, que son técnicamente complejos y requieren mucho trabajo, son conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo Die Tablette, W. A. Ritschel y A. Bauer-Brandl, 2ª Edición, ECV-Edition Cantor Verlag, [2002]) y pueden solucionar el problema en el caso del valsartán cristalino sólo con muchos gastos de técnica laboral. Los procedimientos conocidos para la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen valsartán amorfo, si existe alguna posibilidad de realizarlas, requieren un gasto técnico por lo menos comparable, requieren mucho tiempo y son costosos.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es desarrollar un procedimiento sencillo y de coste reducido para la preparación de sistemas pulverulentos de valsartán que puedan utilizarse directamente para la preparación de formulaciones farmacéuticas, pero cuyo procedimiento no esté limitado a una morfología del principio activo particularmente preferida y que evite los inconvenientes discutidos anteriormente.

Dicho objetivo se alcanza según la invención por medio de un procedimiento para la preparación de adsorbatos de valsartán y/o sus solvatos o hidratos según la reivindicación 1. En dicho procedimiento, se parte de una solución de valsartán o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus solvatos o hidratos en un disolvente mayoritariamente orgánico, en la que el principio activo está presente disuelto en el disolvente orgánico, se suspende un material adsorbente en la misma, y se elimina el disolvente, lo cual puede realizarse en particular por secado. Según la invención, el contenido total en agua del disolvente es de no más de un 15% en volumen, preferentemente no más de un 5% en volumen. En una forma de realización preferida de la invención, los adsorbatos de valsartán contienen el principio activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus solvatos o hidratos en una forma amorfa, finamente dispersa. El valsartán amorfo está presente o bien en forma anhidra o bien en forma de solvatos o hidratos. La invención se refiere también a adsorbatos de valsartán y/o sales farmacéuticamente aceptables de valsartán y/o solvatos o hidratos adecuados del mismo, que pueden prepararse según el procedimiento.

Típicamente, las sales farmacéuticamente aceptables de valsartán con bases son sales de adición de bases con sales de metales, tales como por ejemplo sales de los metales alcalinos o alcalinotérreos, típicamente sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, o sales con amonio o aminos orgánicas, tales como por ejemplo con morfina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- o trialkilaminas bajas, típicamente etilamina, terc-butilamina, dietilamina, diisopropilamina, dibutilamina, trietilamina, tributilamina o dimetilpropilamina. Sales de adición de valsartán con mono-, di- o trihidroxialquilaminas bajas, típicamente mono-, di- o trietanolamina, también son posibles. Igualmente, pueden utilizarse las sales interiores correspondientes.

La invención se refiere además a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos nuevos adsorbatos de valsartán. Las formulaciones farmacéuticas contienen, si se desea, otras sustancias auxiliares y pueden convertirse en la forma de administración deseada. Se prefieren en particular los comprimidos que liberan rápidamente el principio activo y son preparados por compresión directa.

Las formulaciones farmacéuticas según la invención que contienen adsorbatos de valsartán como antagonista del receptor AT₁ pueden utilizarse para el tratamiento de las enfermedades que pueden describirse por ejemplo de la siguiente manera:

- (a) hipertensión, insuficiencia del corazón, insuficiencia renal, en particular insuficiencia renal crónica, restenosis tras una angioplastia percutánea transluminal, y restenosis tras una cirugía de bypass arterial coronaria,
- (b) arteriosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotireosis, estado tras un infarto del corazón, enfermedades del corazón coronarias, hipertensión en la gente mayor, hipertensión dislipidémica familiar, todas las enfermedades citadas anteriormente en conjunción con o sin hipertensión,
- (c) disfunción endotelial en conjunción con o sin hipertensión,
- (d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, arteriosclerosis y hipercolesterinemia,
- (e) glaucoma.

ES 2 277 199 T3

Los disolventes aptos para el procedimiento según la invención para la preparación de adsorbatos de valsartán son disolventes orgánicos que disuelven el principio activo farmacéutico. Los disolventes orgánicos están seleccionados en particular de entre el grupo de los alcoholes bajos con de 1 a 4 átomos de carbono, del grupo de los éteres, del grupo de las cetonas alifáticas y del grupo de los hidrocarburos halogenados, así como mezclas de los disolventes citados anteriormente. Se prefieren en particular metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, y otros disolventes tales como acetato etílico, cetona de metilo y etilo, éter diisopropílico, MTBE (éter de metilo y terc-butilo), dicloro-
5 metano, éter de petróleo, hexano, una mezcla de acetona/agua, una mezcla de acetato etílico/hexano, una mezcla de diclorometano/acetato etílico así como otras mezclas de los disolventes citados anteriormente.

Los materiales adsorbentes utilizados según la invención son sustancias auxiliares, farmacéuticamente aceptables, que son aptas para una liberación rápida del principio activo, tales como celulosas y derivados de celulosa, en particular lactosa, maltodextrina, almidones, ciclodextrinas, polidextrosas, o mezclas de las sustancias citadas anteriormente. Según la invención, se prefieren celulosa microcristalina, lactosa y manitol. Para mejorar las propiedades de flujo, pueden adicionarse aditivos que contienen dióxido de silicio o dióxido de titanio.
10

La relación del principio activo farmacéutico al material adsorbente está comprendida según la invención entre 1:0,1 y 1:10, de forma particularmente preferida entre 1:0,5 y 1:2.
15

Para la preparación de las formulaciones farmacéuticas, de las cuales se prefieren en particular los comprimidos, pueden utilizarse todas las sustancias auxiliares farmacéuticas convencionales. Las cargas utilizadas pueden ser por ejemplo celulosas y derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa nativa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), azúcares (por ejemplo lactosa, fructosa, sacarosa, glucosa, maltosa), alcoholes de azúcares (por ejemplo lactitol, manitol, sorbitol, xilitol), cargas inorgánicas (por ejemplo fosfatos cálcicos y sulfatos cálcicos) y almidones (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, dextrinas, almidones pregelatinizados). Además de éstos, para la preparación de las formulaciones de medicamento según la invención, pueden utilizarse todos las sustancias auxiliares adicionales conocidas por los expertos en la materia debido a sus conocimientos básicos en galénica, tales como por ejemplo lubricantes, sustancias auxiliares de la desintegración, tensioactivos, sustancias para mejorar el comportamiento de flujo, otros aditivos, estabilizantes así como sustancia aromáticas, pigmentos coloreados y colorantes (para la información relevante, los expertos en la materia pueden consultar por ejemplo *Die Tablette*, W. A. Ritschel y A. Bauer-Brandl, 2ª Edición, ECV-Edition Cantor Verlag, [2002]).
20
25
30

La proporción de aglutinantes en la mezcla total está comprendida preferentemente entre un 0 y un 20% (p/p), mientras que la proporción de cargas y sustancias auxiliares está comprendida entre un 2 y un 80%, preferentemente entre un 5 y un 25%.
35

Sorprendentemente, el procedimiento según la invención permite preparar adsorbatos de valsartán estables y homogéneos, que no presentan cualquier contenido de principios activos cristalinos. Dichos adsorbatos se utilizan en las preparaciones según la invención en calidad de principio activo farmacéutico.

Dentro de dicha invención, pueden utilizarse además los hidratos, solvatos o sales de valsartán correspondientes, los cuales pueden formarse en particular en el transcurso de la preparación del principio activo al final de la ruta sintética en solución, lo cual evita el aislamiento del principio activo puro.
40

Según la invención, se ha hallado ahora un procedimiento que, a partir de una solución de valsartán en un disolvente orgánico, conduce directamente a adsorbatos del principio activo que pueden transformarse ulteriormente directamente en la forma de medicamento.
45

En principio, la solución del principio activo de valsartán puede prepararse en una forma de realización de la invención disolviendo el principio activo o una sal en un disolvente orgánico adecuado, aunque es más ventajoso utilizar una solución del principio activo formada de cualquier forma dentro de la síntesis directamente sin aislamiento del valsartán.
50

Por ejemplo, el valsartán puede prepararse según el documento EP 0 443 983 B1, y en este caso puede prescindirse de las etapas de recristalización, por ejemplo por disolución en éter diisopropílico o acetato etílico. En su lugar, se suspende el material adsorbente en la solución del principio activo y se elimina el disolvente más tarde por secado. En cada caso, el tipo de disolvente orgánico entonces resultará de la etapa de síntesis final de la preparación del principio activo seleccionada.
55

A dicha solución del principio activo se adicionará, como material adsorbente, una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable que no es soluble o sólo soluble ligeramente en la misma, se moja dicha sustancia extensivamente y, inmediatamente después, se elimina el disolvente por secado. El proceso de secado puede ser ayudado por un control de temperatura, aplicación de un vacío, por ejemplo secado por sublimación, o también por proyección. Ventajosamente, será diseñado tal que se obtiene una distribución uniforme por medio de efectos mecánicos adecuados (por ejemplo movimientos giratorios, tambaleantes, agitadores). El disolvente puede recuperarse trabajando en un sistema cerrado y reutilizarse en el siguiente proceso. Según la invención, se omiten la precipitación y aislamiento de valsartán. Los adsorbatos preparados por el procedimiento descrito pueden utilizarse directamente para su transformación posterior en formas de medicamento, tales como comprimidos, cápsulas, pellets o granulados, preferentemente para su transformación posterior por medio de un procedimiento de compresión directa.
60
65

ES 2 277 199 T3

Opcionalmente, para aplicaciones especiales, los adsorbatos o formas de medicamento así obtenidos pueden proveerse además de recubrimientos constituidos por polimetacrilatos farmacéuticos, tales como por ejemplo películas de Eudragit®, metilcelulosas, etilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, acetatoftalatos de celulosa y/o goma laca, con el fin de conseguir un objetivo de aplicación determinado, por ejemplo una liberación de principio activo controlada y/o un enmascarado del sabor. A tal fin, los expertos en la materia farmacéutica disponen de opciones técnicas suficientes.

Sorprendentemente, se ha hallado que los adsorbatos preparados por medio del procedimiento según la invención presentan el principio activo en la distribución homogénea necesaria para el medicamento. Los adsorbatos preparados por medio de dicho procedimiento están unidos al principio activo de tal manera que no se forman estructuras cristalinas típicas del principio activo. Ha sido posible demostrar dicho efecto por medio de mediciones por difracción de rayos X (ver las Figuras 1 a 3). Para fines comparativos, la Figura 4 muestra un diagrama de rayos X en polvo con una estructura cristalina típica de la sustancia.

Las propiedades citadas se mantienen también en el caso de transformar los adsorbatos de valsartán en formas de medicamento, tales como por ejemplo comprimidos. Además, dicha transformación directa no da lugar a un cambio en la morfología o el contenido de los productos secundarios y de degradación (= suma de todas las impurezas) en el camino desde el principio activo hasta la forma de medicamento (comprimido).

A continuación, la invención se ilustrará con mayor detalle haciendo referencia a ejemplos y figuras.

Ejemplos 1 a 3

Métodos analíticos utilizados

1. Método HPLC para determinar el contenido en principio activo o la suma de impurezas según USP 27 - In Process Revision - Pharmacopeial Forum, Vol. 29 [Nov.-Dec. 2003]
2. Liberación del principio activo (ensayo de disolución) según USP 27 - In Process Revision - Pharmacopeial Forum, Vol. 29 [Nov.-Dec. 2003] (valor prescrito: por lo menos un 80% de liberación tras 30 minutos)
3. Los diagramas de difracción de rayos X en polvo se midieron de la siguiente manera:

Aparato: Difractómetro de transmisión STADI P

Radiación Cu-Ka₁ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), U = 40 kV, I = 30 mA monocromador de rayo secundario (plano, grafito) detector: contador de escintilación

Ancho de ranura: 2 x 8 mm; 0,7 mm; 0,35 mm

PSD lineal: $2\theta = 2^\circ$ a 35° , 5 s/0,04° por etapas

Muestra: Polvo, modo de reflexión

Figuras 1 a 3

Fig. 1: Diagramas de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de valsartán/lactosa aislado de etanol (en una relación de 1:1) en la curva superior así como para fines de comparación lactosa por sí sola en la curva inferior

Fig. 2: Diagramas de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de valsartán/manitol aislado de etanol (en una relación de 1:1) en la curva superior así como para fines de comparación manitol por sí solo en la curva inferior

Fig. 3: Diagramas de difracción de rayos X en polvo de un adsorbato de valsartán/manitol aislado de acetato etílico (en una relación de 1:1) en la curva superior así como para fines de comparación manitol por sí solo en la curva inferior

Fig. 4: Diagramas de difracción de rayos X en polvo de de valsartán (cristalizado en éter diisopropílico), mostrando una mezcla heterogénea de fases cristalinas y amorfas

Ejemplo 1

Adsorbato de valsartán/lactosa

A una solución de valsartán (0,05 g/ml) en etanol se adicionan 0,05 g/ml de lactona (Lactopress®, anhidro) y se suspenden uniformemente. De la mezcla resultante se elimina el disolvente con agitación permanente y al vacío (evaporador rotativo) a 25°C. Finalmente, la mezcla secada previamente de este modo se seca adicionalmente a 35°C durante poco tiempo para eliminar cualquier disolvente restante.

ES 2 277 199 T3

Contenido en principio activo teórico:
Diagrama de difracción por rayos X:

50%
ver la Figura 1

Contenido en principio activo por HPLC	Adsorbato (% de valsartán)	175 mg de comprimido (mg de valsartán)
Muestra nº 1	50,1	80,1
Muestra nº 2	50,2	80,0

A partir del adsorbato, se preparan comprimidos de valsartán (peso final de aproximadamente 175 mg) por medio de compresión directa según la siguiente composición:

- Adsorbato de valsartán/lactosa, con 80 mg de valsartán
160 mg
- Sustancias auxiliares (croscarmelosa sódica, laurosulfato sódico, dióxido de silicio, estearato de magnesio) en las cantidades convencionales
15 mg

Las cantidades utilizadas de las otras sustancias auxiliares son conocidas por los expertos en la materia por sus conocimientos básicos y pueden consultarse en las obras estándares para la formulación de comprimidos, tal como por ejemplo Ritschel *et al.*, *Die Tablette*, Editio Cantor - Aulendorf, Alemania, 2ª Edición [2002].

La mezcla lista para ser comprimida y los comprimidos presentan las siguientes características:

- Compresibilidad y capacidad de flujo: Satisfactoria a buena
- Dureza media: 92 N
- Abrasión: 0,2% (determinada según Ph. Eur.)
- Liberación: 90% tras 30 min.
- Contenido: Ver tabla
- Suma de todas las impurezas: Granulado: 0,08%, comprimido 0,08%

Los comprimidos así obtenidos pueden ser provistos de un recubrimiento.

Ejemplo 2

Adsorbato de valsartán/manitol

A una solución de valsartán (0,05 g/ml) en etanol se adicionan 0,05 g/ml de manitol (Mannogem®) y se suspenden uniformemente. De la mezcla resultante se elimina el disolvente con agitación permanente y al vacío (evaporador rotativo) a 25°C. Finalmente, la mezcla así presecada se seca adicionalmente a 35°C durante poco tiempo para eliminar cualquier disolvente restante.

Contenido en principio activo teórico:
Diagrama de difracción por rayos X:

50%
ver la Figura 2

Contenido en principio activo por HPLC	Adsorbato (% de valsartán)	175 mg de comprimido (mg de valsartán)
Muestra no. 1	50,1	79,9
Muestra no. 2	49,9	80,2

A partir del adsorbato, se preparan comprimidos de valsartán (peso final de aproximadamente 175 mg) por medio de compresión directa según la siguiente composición:

- Adsorbato de valsartán/manitol, con 80 mg de valsartán
160 mg
- Sustancias auxiliares (igual que en el Ejemplo 1)
15 mg

ES 2 277 199 T3

La mezcla lista para ser comprimida y los comprimidos presentan las siguientes características:

- Compresibilidad y capacidad de flujo: Satisfactoria a buena
- Dureza media: 93 N
- Abrasión: 0,2% (determinada según Ph. Eur.)
- Liberación: 96% tras 30 min.
- Contenido: Ver tabla
- Suma de todas las impurezas: Granulado: 0,07%, comprimido 0,07%

Los comprimidos así obtenidos pueden ser provistos de un recubrimiento.

Ejemplo 3

Adsorbato de valsartán/manitol

A una solución de valsartán (0,05 g/ml) en acetato etílico se adicionan 0,05 g/ml de manitol (Mannogem®) y se suspenden uniformemente. De la mezcla resultante se elimina el disolvente con agitación permanente y al vacío (evaporador rotativo) a 25°C. Finalmente, la mezcla así presecada se seca adicionalmente a 35°C durante poco tiempo para eliminar cualquier disolvente restante.

Contenido en principio activo teórico:
Diagrama de difracción por rayos X:

50%
ver la Figura 3

Contenido en principio activo por HPLC	Adsorbato (% de valsartán)	350 mg de comprimido (mg de valsartán)
Muestra no. 1	49,8	161,4
Muestra no. 2	51,0	160,9

A partir del adsorbato, se preparan comprimidos de valsartán (peso final de aproximadamente 350 mg) por medio de compresión directa según la siguiente composición:

- Adsorbato de valsartán/manitol, con 160 mg de valsartán 320 mg
- Sustancias auxiliares (igual que en el Ejemplo 1) 30 mg

La mezcla lista para ser comprimida y los comprimidos presentan las siguientes características:

- Compresibilidad y capacidad de flujo: Satisfactoria a buena
- Dureza media: 112 N
- Abrasión: 0,2% (determinada según Ph. Eur.)
- Liberación: 91% tras 30 min.
- Contenido: Ver tabla
- Suma de todas las impurezas: Granulado: 0,04%, comprimido 0,04%

Los comprimidos así obtenidos pueden ser provistos de un recubrimiento.

ES 2 277 199 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de adsorbatos de valsartán y/o de sus solvatos o hidratos, **caracterizado** porque se parte de una solución de valsartán o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o de solvatos o hidratos en por lo menos un disolvente orgánico con un contenido total en agua del disolvente no superior a un 15% en volumen, preferentemente no superior a un 5% en volumen, se suspende en la misma un material adsorbente, seleccionado de entre el grupo constituido por celulosas, derivados de celulosa, polioles, azúcares, derivados de azúcares, maltodextrinas, ciclodextrinas, almidones, polidextrosas o mezclas de los mismos y se elimina el disolvente.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los adsorbatos contienen el principio activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus solvatos o hidratos en forma amorfa finamente dispersa.
- 15 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque se ajusta la relación de entre el principio activo y el material adsorbente en un valor comprendido entre 1:0,1 y 1:10, en particular entre 1:0,5 y 1:2.
- 20 4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el disolvente utilizado es un disolvente orgánico con un contenido total en agua no superior a un 15% en volumen, preferentemente no superior a un 5% en volumen, por sí solo o en mezclas, estando seleccionados dichos disolventes orgánicos de entre el grupo de los alcoholes bajos con de 1 a 4 átomos de carbono, del grupo de los éteres, del grupo de los ésteres, del grupo de las cetonas alifáticas y del grupo de los hidrocarburos halogenados y sus mezclas.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el disolvente utilizado es un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetato etílico, cetona de metilo y etilo, éter de metilo y terc-butilo, diclorometano, éter de petróleo, hexano, una mezcla de acetona/agua, una mezcla de acetato etílico/hexano, una mezcla de diclorometano y acetato etílico así como otras mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.
- 30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se utiliza una solución del principio activo obtenida en el curso de la síntesis de valsartán.
- 35 7. Adsorbatos de valsartán y sus solvatos, **caracterizados** porque pueden prepararse según el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6.
- 40 8. Formulación farmacéutica que contiene por lo menos un principio activo y, si se desea, otras sustancias auxiliares farmacéuticas aceptables, **caracterizada** porque el principio activo contenido en la misma es un adsorbato de valsartán según una o varias de las reivindicaciones anteriores 1 a 7.
- 45 9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque está presente en forma de comprimidos, cápsulas, pellets y granulados que pueden prepararse de una manera conocida con sustancias auxiliares convencionales, farmacéuticamente aceptables.
- 50 10. Formulación farmacéutica según la reivindicación 8 ó 9 en forma de comprimidos que liberan rápidamente el principio activo y que se han preparado por compresión directa.
- 55 11. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizada** porque el contenido en aglutinante de la mezcla total de la preparación de medicamento está comprendido entre un 0 y un 20% (p/p).
- 60 12. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizada** porque el contenido en cargas y sustancias auxiliares de la mezcla total de la preparación de medicamento está comprendido entre un 2 y un 80% en peso, preferentemente entre un 5 y un 25% en peso.
- 65

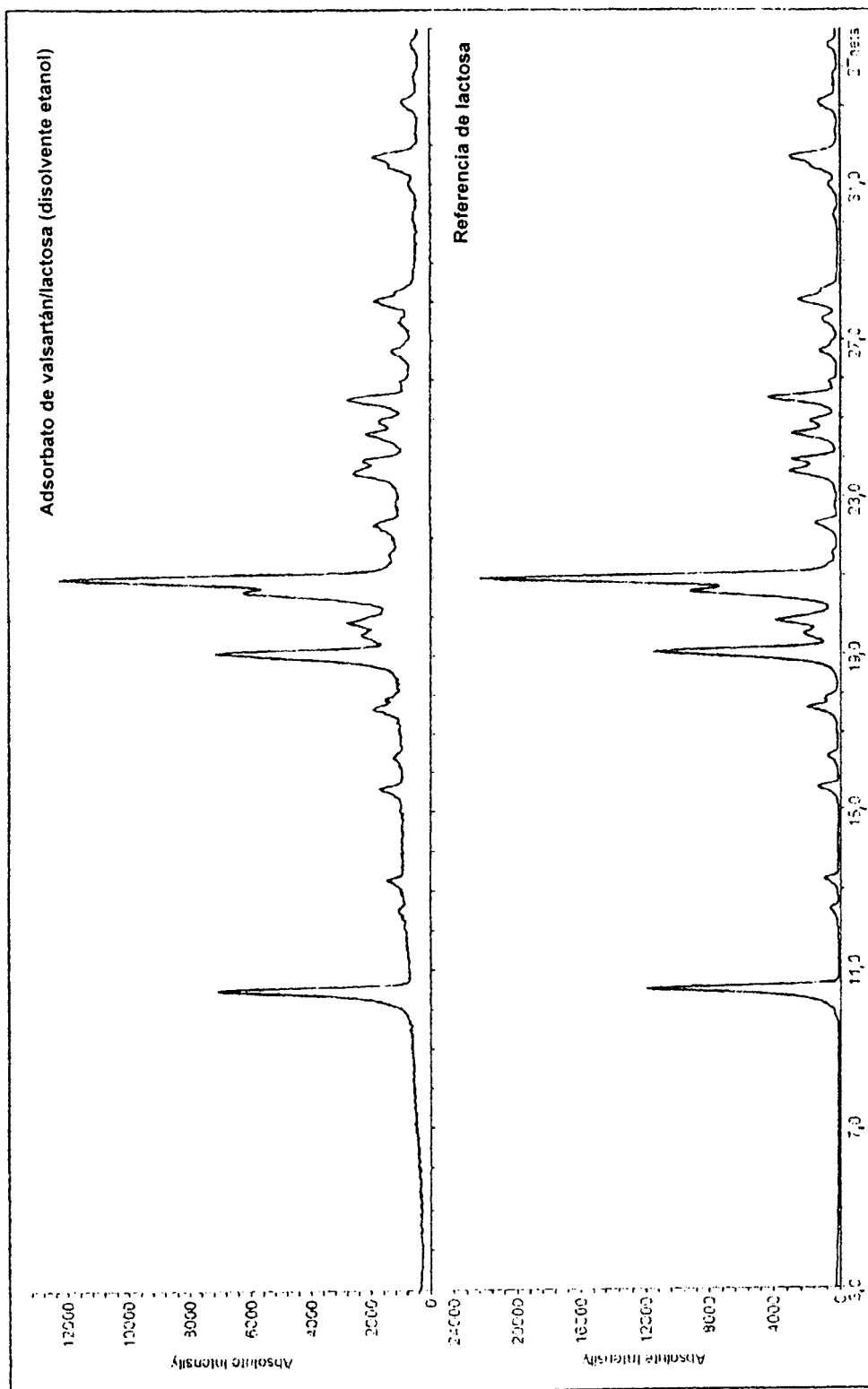


Figura 1

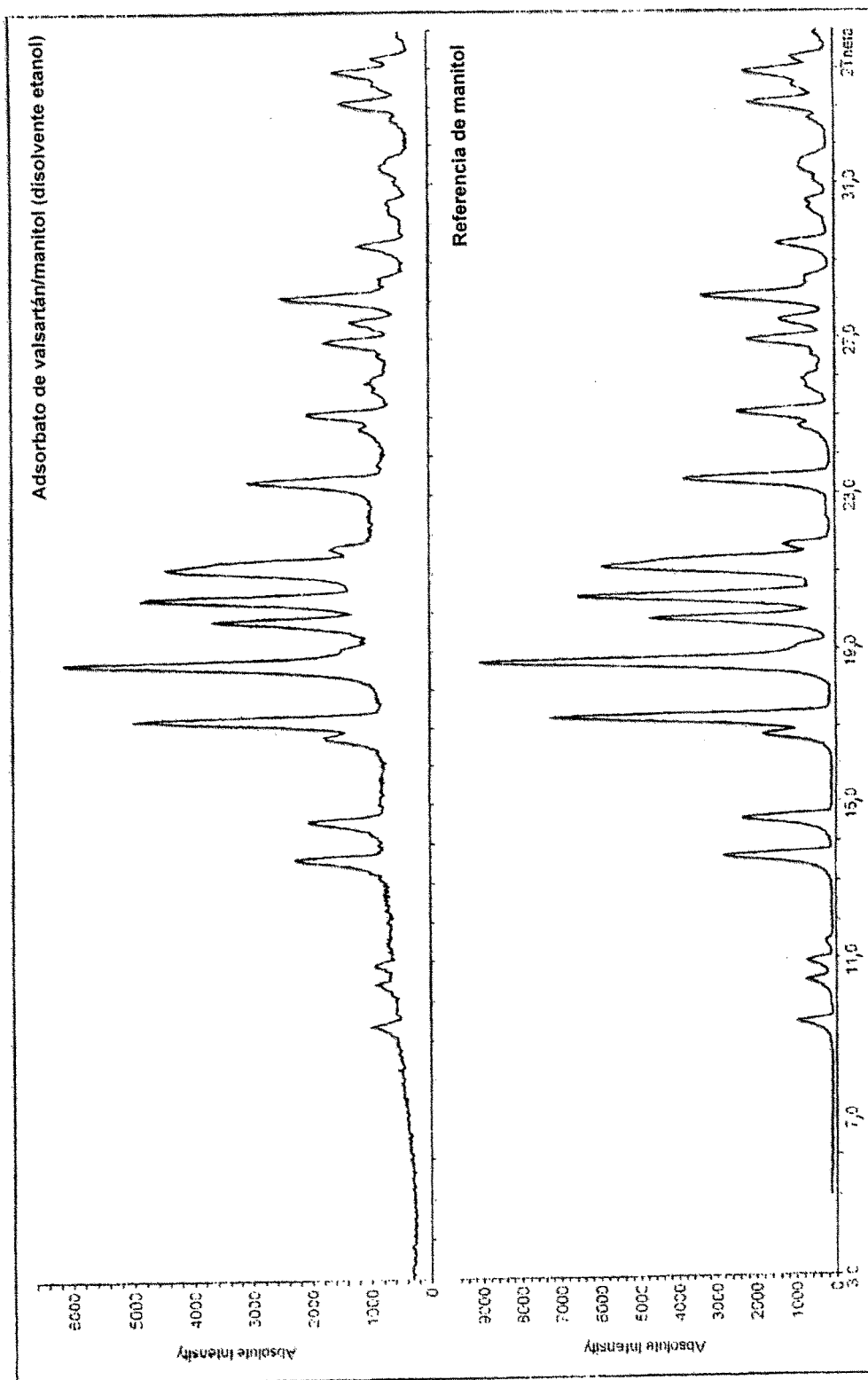


Figura 2

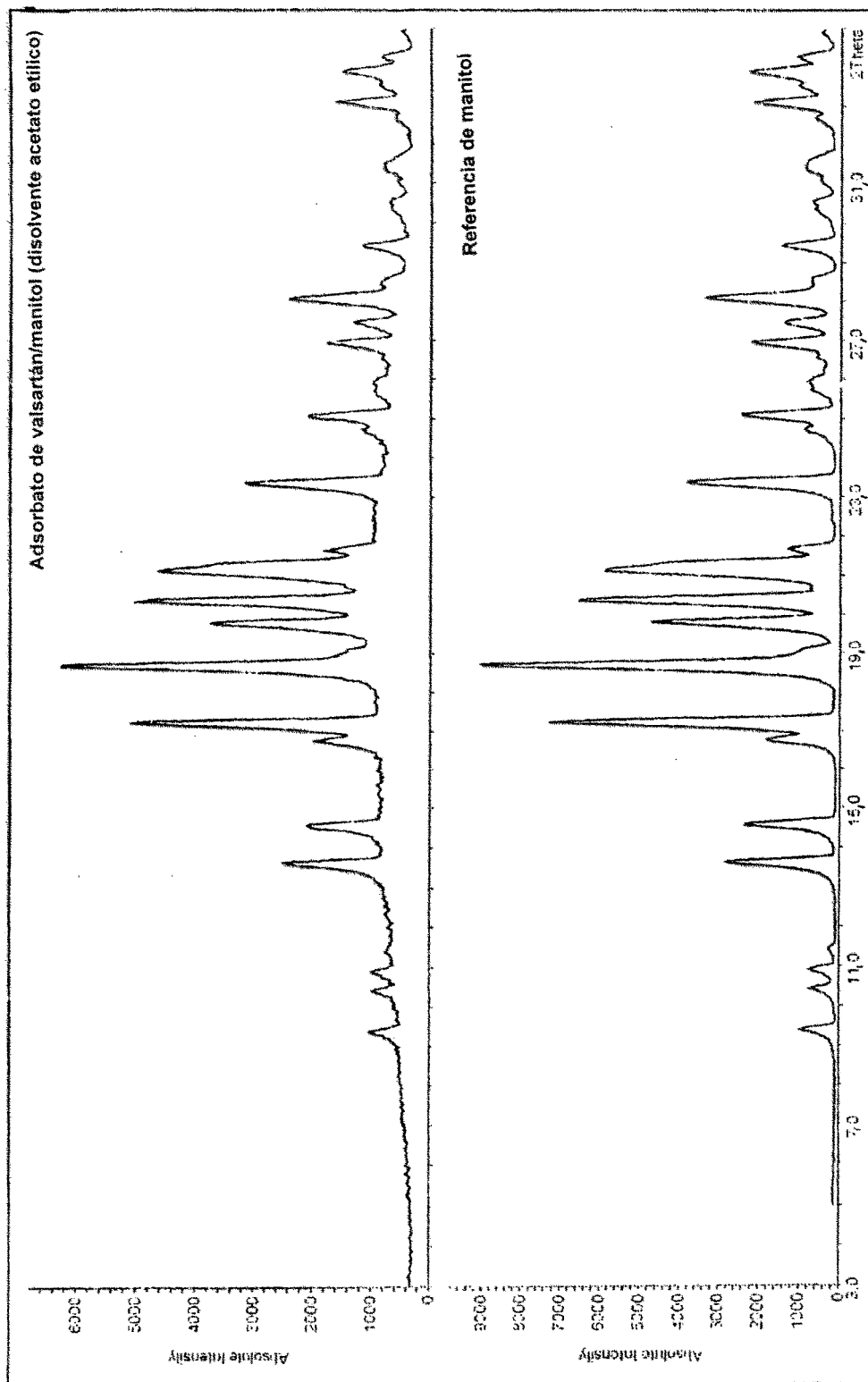


Figura 3

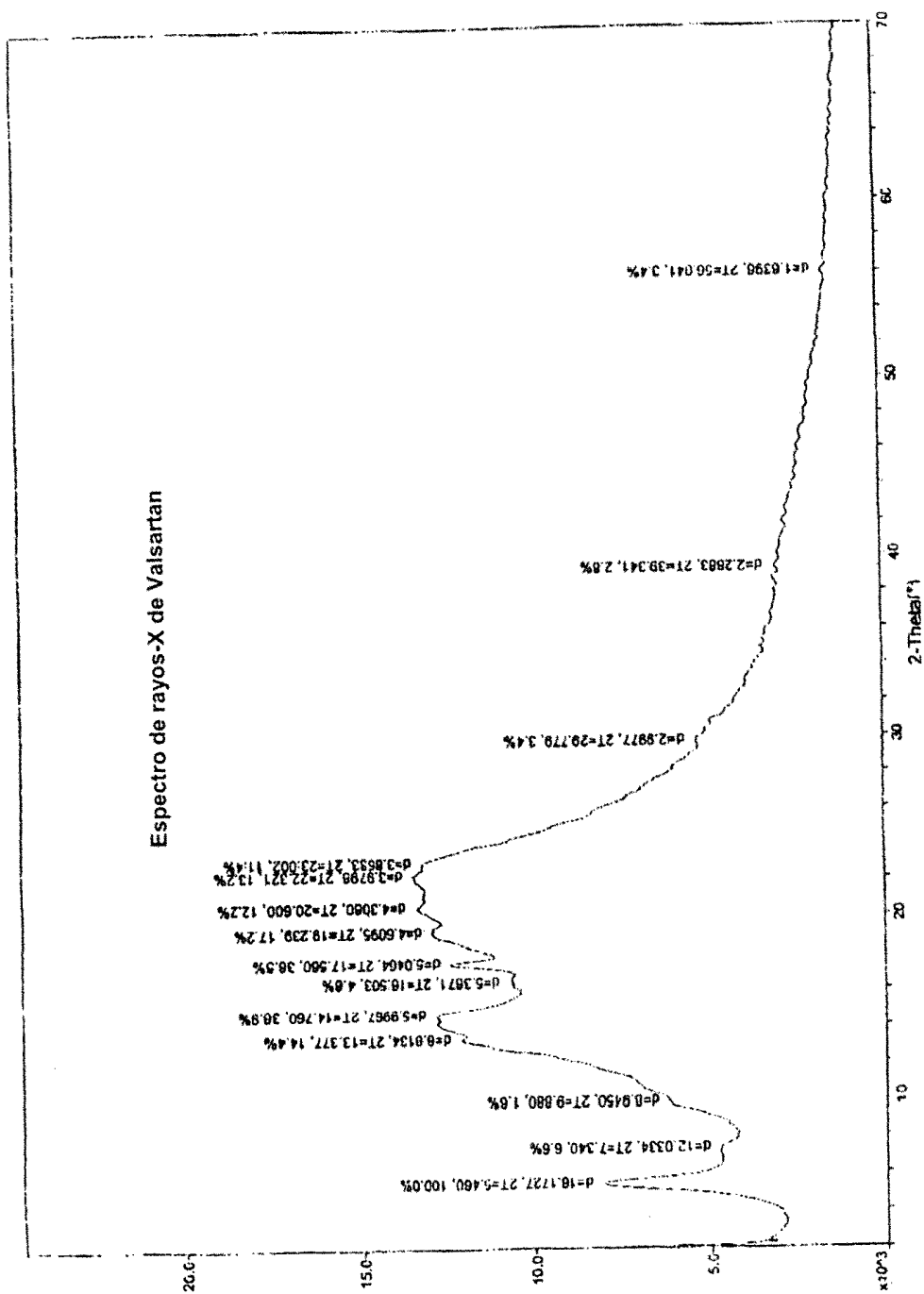


Figura 4