

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 968**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2011 E 11174277 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2407159**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de olmesartán**

30 Prioridad:

16.07.2010 TR 201005867

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.02.2014

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
SİRKETİ (100.0%)
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul , TR**

72 Inventor/es:

**CİFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
TURP, HASAN ALI y
KARAKÖY, BASAK ACAR**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 443 968 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

Composiciones farmacéuticas de olmesartán

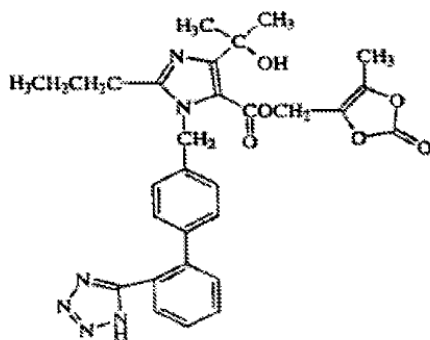
Aspecto técnico

- 5 Esta invención se refiere a una formulación de cápsula novedosa de olmesartán medoxomilo según se define mediante las reivindicaciones, que tiene un procedimiento de fabricación y estabilidad en almacenamiento mejorados, además la invención se refiere a su uso en el tratamiento de la hipertensión.

Antecedentes de la invención

- 10 El principio activo olmesartán medoxomilo es un profármaco que se hidroliza para dar olmesartán durante la absorción desde el tracto gastrointestinal. El olmesartán es un antagonista selectivo de los receptores de angiotensina II subtipo AT₁.

El olmesartán medoxomilo tiene como nombre químico 2,3-carbonato cíclico de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]imidazol-5-carboxilato de 2,3-dihidroxi-2-butenilo, y se muestra su estructura química en la fórmula I.



- 15 **Fórmula I**
- Se conoce el olmesartán medoxomilo a partir de la patente estadounidense n.º 5.616.599 y está disponible en el mercado como formulaciones de comprimido recubierto con película. Se administra por vía oral en una dosis terapéutica de 5 mg, 20 mg o 40 mg y está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Puede usarse solo o en combinación con otros fármacos antihipertensores.
- 20 El documento WO 2009/125981-A2 da a conocer, en general, formulaciones farmacéuticas que consisten en compartimentos de liberación inmediata y retardada para reducir las preocupaciones sobre los efectos secundarios, mejorar los efectos farmacológicos y simplificar las instrucciones para el uso del fármaco. En una realización, se proporciona olmesartán en un compartimento de liberación inmediata junto con otros excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, polivinilpirrolidona y estearato de magnesio en la preparación de cápsulas farmacéuticas.
- 25 Los documentos CN 101 766 609-A y KR 20090107958-A describen formulaciones en formas de comprimido o cápsula, que comprenden olmesartán y amlodipino para el tratamiento combinado junto con otros excipientes tales como croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Sin embargo, ninguno de los documentos a los que se hizo referencia anteriormente proporciona una formulación completa para lograr una formulación de cápsula de olmesartán que tenga mejores características de flujo y uniformidad.
- 30 Se conocen muchas formulaciones de comprimido de olmesartán medoxomilo y procedimientos para las mismas a partir de la técnica anterior. En la solicitud PCT WO 2007/128478 A2, se dan a conocer composiciones de comprimido orales de olmesartán medoxomilo. Esta solicitud se refiere a formulaciones de comprimido estables en el intervalo de pH de 3-5 pero no se da a conocer nada sobre formulaciones de cápsula de olmesartán medoxomilo o su procedimiento para las mismas.
- 35 Se sabe que es difícil formular olmesartán medoxomilo como formulaciones de dosificación sólidas orales debido a sus propiedades fisicoquímicas. En las formulaciones de comprimido de olmesartán, se usa una fuerza de compresión o compactador para tener una mezcla de polvo compacta para obtener formulaciones de comprimido. Pero esto puede producir el descabezado en formas de comprimido de dosificación terminadas o puede observarse una disminución en la velocidad de disolución especialmente durante el término de caducidad. Otro problema importante es su degradación, porque a alta presión y calor puede convertirse fácilmente en sus productos de degradación.
- 40

Por tanto, existe la necesidad en la técnica de formulaciones de dosificación orales sólidas de olmesartán

medoxomilo que tengan una velocidad de disolución mejorada con procedimientos mejorados y que sean más estables durante el término de caducidad. Según la presente invención, se proporcionan formulaciones de cápsula novedosas de olmesartán medoxomilo con estabilidad y procedimiento mejorados.

5 Resultarán evidentes ventajas y realizaciones adicionales de la presente invención a partir de la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una formulación de cápsula novedosa de olmesartán medoxomilo tal como se define mediante las reivindicaciones que supera los problemas descritos anteriormente en la técnica anterior y tiene ventajas aditivas con respecto a ellos.

10 El principal objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones de cápsula estables de olmesartán medoxomilo que tengan alta velocidad de disolución en la totalidad del término de caducidad.

Otro objeto es proporcionar procedimientos de fabricación mejorados que sean sencillos, rentables y ahorren tiempo para preparar las formulaciones de cápsula de olmesartán medoxomilo.

15 Un objeto adicional es obtener una uniformidad adecuada de formas de baja dosificación de olmesartán medoxomilo con el uso de excipientes adecuados y procedimientos mejorados.

20 En la técnica anterior, las composiciones farmacéuticas de olmesartán medoxomilo tienen la mayoría hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y lactosa con otros excipientes conocidos comunes. Sin embargo estos excipientes tienen malas características de flujo y tienden a aumentar la densidad del polvo si se usan en altas concentraciones. Cuando aumenta la densidad del polvo, es difícil dirigir el prensado como comprimido o llenarlo en una cápsula y es necesaria una fuerza de compactación que puede producir formulaciones de dosificación de comprimido inestables y que tienen escasa biodisponibilidad de olmesartán medoxomilo.

25 Sorprendentemente, se encuentra que cuando se prepara una formulación de cápsula de olmesartán medoxomilo con polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica en una razón en peso específica, no aumenta la densidad del polvo y no hay necesidad de compactar el polvo usando un compactador para llenarlo en una cápsula. Por tanto, es importante no usar un compactador durante el procedimiento de fabricación debido a los productos de degradación del olmesartán. Puede efectuarse fácilmente mediante presión y temperatura y puede tender fácilmente a degradarse durante el término de caducidad, lo que puede producir toxicidad.

Adicionalmente, las características de flujo y lubricidad mejoradas tanto de la polivinilpirrolidona como de la croscarmelosa sódica pueden conferir un beneficio adicional a la formulación de manera muy rentable.

30 A este respecto, la razón en peso de la polivinilpirrolidona y la croscarmelosa sódica es de entre 1:10 y 10:1 (p/p). Preferiblemente, la razón en peso es de entre 1:5 y 5:1 (p/p) y más preferiblemente la razón en peso es de 3:5 (p/p).

En una realización, el olmesartán medoxomilo está presente en una cantidad del 0,1 al 15,0% en peso de la composición de cápsula total; preferiblemente es del 5,0 al 10,0% en peso de la composición total.

35 Otro objeto de esta presente invención es una formulación de cápsula de olmesartán medoxomilo que comprende celulosa microcristalina. Se ponen objeciones al uso de celulosa microcristalina con olmesartán medoxomilo en una razón en peso específica para superar los problemas técnicos que se mostraron anteriormente. Según este objeto, cuando la razón en peso de olmesartán medoxomilo con respecto a celulosa microcristalina es de entre 1:20 y 20:1 (p/p) la formulación de cápsula tiene mejor estabilidad en almacenamiento. Preferiblemente, la razón en peso es de 1:10 a 10:1 (p/p). Por tanto, se obtuvieron buenas propiedades de almacenamiento sin usar ningún otro agente conservante, lo que es muy importante tener durante el término de caducidad debido a los productos de degradación del olmesartán.

45 Según otra realización preferida de la presente invención, se observa otro efecto sinérgico con respecto al perfil de disolución y la homogeneidad de la dosis de olmesartán medoxomilo en la totalidad de otros excipientes farmacéuticos. Por tanto, se usan estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal en una razón en peso específica en la que la razón en peso es de entre 1:10 y 15:1 (p/p), preferiblemente es de 1:1 a 10:1 (p/p), más preferiblemente es de 5:1 a 8:1 (p/p). Por tanto, se garantiza una dosificación y homogeneidad apropiadas y las formas de dosificación finales tienen una uniformidad de contenido alta y adecuada con biodisponibilidad mejorada.

50 En una realización, las formulaciones de cápsula de olmesartán medoxomilo comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados comprenden, pero no se limitan a, cargas y diluyentes, lubricantes y deslizantes.

Las cargas y/o los diluyentes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa en polvo, celulosa microcristalina), derivados de almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, sacarosa, fructosa, lactosa, polisacáridos (por ejemplo, dextrosa), xilitol, manitol y similares y mezclas de los mismos. Las cargas y/o los diluyentes más preferidos

son derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina.

5 Los lubricantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ácido bórico, cloruro, benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio y similares y mezclas de los mismos, preferiblemente el lubricante es estearato de magnesio.

Los deslizantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y mezclas de los mismos, preferiblemente el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

En un aspecto, la composición farmacéutica de olmesartán medoxomilo comprende,

- a. el 0,1 - 15,0% de olmesartán medoxomilo
- 10 b. el 5,0 - 90% de celulosa microcristalina
- c. el 0,1 - 25% de polivinilpirrolidona
- d. el 0,1 - 15,0% croscarmelosa sódica
- e. el 0,01 - 10,0% de estearato de magnesio
- f. el 0,01 - 5,0% de dióxido de silicio coloidal

15 En una de las realizaciones preferidas de esta invención, se somete a prueba la forma de dosificación final de la formulación de cápsula de olmesartán medoxomilo mediante el método de uniformidad de unidades de dosificación de la Farm. Eur. 2.9.40. Según este método, se someten a prueba 30 unidades de dosificación como mínimo, y se toman 10 unidades de dosificación de estas unidades de dosificación sometidas a prueba y se analiza mediante el método al que se hizo referencia apropiado y se calcula la cantidad de principio activo. El criterio de aceptación debe ser de menos de 15 para demostrar que las cápsulas se llenan de manera uniforme. Sorprendentemente, se encuentra que las formas de dosificación finales de la formulación de cápsula de esta invención tienen un criterio de aceptación de menos de 15 según la uniformidad de las unidades de dosificación (Farm. Eur. 2.9.40)

20 En una de las realizaciones preferidas de esta invención, la composición farmacéutica de olmesartán medoxomilo puede tener un término de caducidad de largo plazo de 24 meses o más a la temperatura ambiental, en su embalaje original.

25 En una realización, las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender además uno o más de otros agentes antihipertensores tales como un diurético de tiazida.

30 En una realización, se someten a prueba las formulaciones de cápsula de olmesartán medoxomilo mediante sus perfiles de disolución, en tampón fosfato a pH 6,8 y 37°C usando un método de paletas USP que giran a 50 rpm y el 70% o más del olmesartán medoxomilo se disuelve en 30 min.

En una realización, el procedimiento para preparar la formulación de cápsula de olmesartán medoxomilo, comprende las siguientes etapas;

- a. combinar olmesartán medoxomilo con celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal,
- 35 b. tamizar esta mezcla de polvo
- c. añadir estearato de magnesio a esta mezcla y combinar finalmente
- d. llenar la mezcla de polvo en las cápsulas.

40 Este procedimiento es importante porque no comprende la etapa de prensar la mezcla de polvo mediante un compactador, lo que es muy importante debido a la estabilidad de las formulaciones de cápsula. Por ello, el olmesartán medoxomilo es difícil de formular debido a que es muy sensible al calor y a la presión y puede degradarse fácilmente para dar sus impurezas.

Esta invención se define adicionalmente mediante referencia al siguiente ejemplo. Aunque el ejemplo no pretende limitar el alcance de la presente invención, debe considerarse en vista de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 1: Formulación de cápsula de olmesartán medoxomilo

Componentes	Cantidad %
Olmesartán medoxomilo	9,52
Celulosa microcristalina (Avicel pH-112)	80,98
Polivinilpirrolidona 25	3,00

Croscarmelosa sódica	5,00
Estearato de magnesio	1,30
Dióxido de silicio coloidal	0,20

Se fabrica la formulación de este ejemplo según el procedimiento descrito detallado anteriormente en la descripción.

Ejemplo 2: Perfil de disolución

5 Se sometió a prueba la composición farmacéutica de esta presente invención (ejemplo 1, 12 cápsulas) mediante su perfil de disolución en tampón fosfato a pH 6,8 y 37°C usando un método de paletas USP que giran a 50 rpm y el 70% o más del olmesartán medoxomilo se disuelve en 30 min. Se muestran los resultados a continuación en la tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (min.)	Olmesartán medoxomilo (%)
5	55,2
10	68,4
15	73,0
20	75,5
30	77,9
45	79,8
60	78,4

Ejemplo 3: Uniformidad de unidades de dosificación según Farm. Eur. 2.9.40

10 Se sometió a prueba la composición farmacéutica de esta presente invención (ejemplo 1) mediante el método de uniformidad de unidades de dosificación de Farm. Eur. 2.9.40. Según este método, se someten a prueba 30 unidades de dosificación como mínimo, y se toman 10 unidades de dosificación de estas unidades de dosificación sometidas a prueba y se analiza la cantidad de principio activo mediante el método al que se hizo referencia apropiado y se calcula. Los criterios de aceptación deben ser menos de 15 para demostrar que las cápsulas se llenan de manera uniforme. Se muestran los resultados a continuación en la tabla 1.

15 Tabla 2

N.º de muestra	Uniformidad de contenido de olmesartán medoxomilo de unidades de dosificación (%)
1	98,40
2	98,20
3	97,50
4	96,40
5	98,10
6	98,60
7	97,80
8	96,50
9	96,40
10	94,50
media	97,2
% de DER	1,31
Criterio de aceptación (<15)	4,4

Ejemplo 4: Prueba de disgregación

Se sometió a prueba la composición farmacéutica de esta presente invención (ejemplo 1) mediante su disgregación. Se muestran los resultados a continuación en la tabla 3.

Tabla 3

N.º de muestra	Tiempo de disgregación
1	< 2 min.
2	< 2 min.
3	< 2 min.

ES 2 443 968 T3

4	< 2 min.
5	< 2 min.
6	< 2 min.
7	< 2 min.
8	< 2 min.
9	< 2 min.
10	< 2 min.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo, que comprende polivinilpirrolidona y croscarmelosa s3dica en una raz3n en peso de entre 1:10 y 10:1 (p/p); y estearato de magnesio y di3xido de silicio coloidal en una raz3n en peso de entre 1:10 y 15:1 (p/p).
- 5 2. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n la reivindicaci3n 1, en la que la raz3n en peso de polivinilpirrolidona y croscarmelosa s3dica es de 1:5 a 5:1 (p/p).
3. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n la reivindicaci3n 2, en la que la raz3n en peso de polivinilpirrolidona y croscarmelosa s3dica es de 3:5 (p/p).
- 10 4. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n las reivindicaciones 1 a 3, en la que olmesart3n medoxomilo est3 presente en una cantidad del 0,1 al 15,0% en peso de la composici3n total; preferiblemente es del 5,0 al 10,0% en peso de la composici3n total.
5. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n las reivindicaciones 1 a 4, que comprende celulosa microcristalina en la que la raz3n en peso de olmesart3n medoxomilo con respecto a celulosa microcristalina es de 1:20 a 20:1 (p/p), preferiblemente de 1:10 a 10:1 (p/p).
- 15 6. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adem3s al menos un excipiente farmac3uticamente aceptable en la que el excipiente se selecciona del grupo que comprende cargas y diluyentes, lubricantes y deslizantes.
7. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n la reivindicaci3n 6, en la que la carga y/o el diluyente se selecciona del grupo que comprende derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa en polvo, celulosa microcristalina), derivados de almid3n (por ejemplo, almid3n de ma3z, almid3n pregelatinizado), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, sacarosa, fructosa, lactosa, polisac3ridos (por ejemplo, dextrosa), xilitol, manitol y similares y mezclas de los mismos, preferiblemente la carga y/o el diluyente es un derivado de celulosa tal como celulosa microcristalina.
- 20 8. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n la reivindicaci3n 6, en la que el lubricante se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, 3cido este3rico, estearatos met3licos, talco, 3cido b3rico, cloruro, benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el lubricante es estearato de magnesio.
- 25 9. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n la reivindicaci3n 6, en la que el deslizante se selecciona del grupo que comprende di3xido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el deslizante es di3xido de silicio coloidal.
- 30 10. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n las reivindicaciones 8 y 9, en la que la raz3n en peso de estearato de magnesio y di3xido de silicio coloidal es de entre 1:1 y 10:1 (p/p), preferiblemente es de entre 5:1 y 8:1 (p/p).
- 35 11. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, que comprende:
 - a. el 0,1 - 15,0% de olmesart3n medoxomilo
 - b. el 5,0 - 90% de celulosa microcristalina
 - c. el 0,1 - 25% de polivinilpirrolidona
 - d. el 0,1 - 15,0% croscarmelosa s3dica
 - 40 e. el 0,01 - 10,0% de estearato de magnesio
 - f. el 0,01 - 5,0% de di3xido de silicio coloidal
12. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que la composici3n farmac3utica tiene un t3rmino de caducidad de largo plazo de 24 meses o m3s a la temperatura ambiental, en su embalaje original.
- 45 13. Formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que el 70% o m3s del olmesart3n medoxomilo se disuelve en 30 min. en tamp3n fosfato a pH 6,8, a 37°C usando un m3todo de paletas USP que giran a 50 rpm.
14. Procedimiento para preparar la formulaci3n de c3psula de olmesart3n medoxomilo seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, que comprende las siguientes etapas;

- g. combinar olmesartán medoxomilo con celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal,
 - h. tamizar esta mezcla de polvo
 - i. añadir estearato de magnesio a esta mezcla y combinar finalmente
- 5 j. llenar la mezcla de polvo en cápsulas.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, que no comprende además la etapa de prensar la mezcla de polvo mediante un compactador.