



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0808797-0 A2**

(22) Data de Depósito: 13/03/2008  
(43) Data da Publicação: 15/01/2013  
(RPI 2193)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/20

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 14/03/2007 EP 07 104157.8

(73) **Titular(es):** Boehringer Ingelheim International GMBH

(72) **Inventor(es):** Frieder Maerz, Ruediger Thomas

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2008053009 de  
13/03/2008

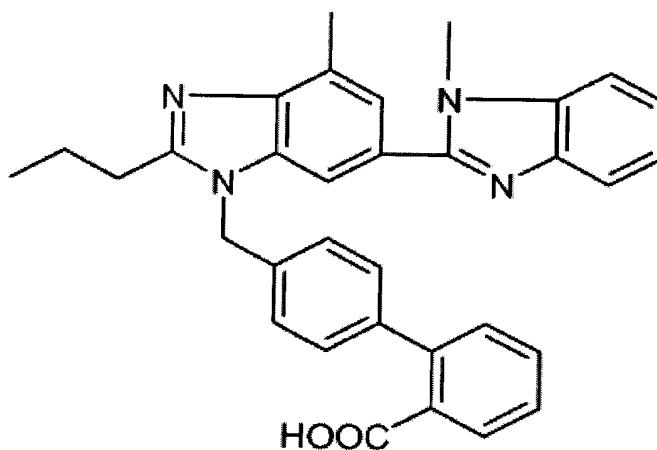
(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/110599de  
18/09/2008

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a um comprimido ou camada de comprimido farmacêutico que compreende o antagonista de receptor de angiotensina II, telmisartan, na forma amorfa, um agente básico e sorbitol, caracterizado pelo fato de que o sorbitol tem uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

A presente invenção refere-se a um comprimido ou à camada de comprimido farmacêutico que compreende o ingrediente ativo telmisartan, um agente básico e sorbitol.

Telmisartan é um antagonista do receptor de angiotensina II desenvolvido para o tratamento de hipertensão e outras indicações médicas, como descrito no documento nº EP-A-502314. Seu nome químico é ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metil-benzimidazol-2-il)-benzimidazol-1-il-metil]-bifenil-2-carboxílico, que tem a seguinte estrutura:



Telmisartan é fabricado e fornecido na forma de ácido livre. Ele se caracteriza por uma solubilidade muito ruim em sistemas aquosos na faixa do pH fisiológico do trato gastrointestinal entre pH 1 e 7. Como descrito no documento nº WO 00/43370, telmisartan cristalino existe em duas formas polimórficas que têm pontos de fusão diferentes. Sob a influência de calor e umidade, o polimorfo B com ponto de fusão mais baixo se transforma irreversivelmente no polimorfo A com ponto de fusão mais alto. Além disso, telmisartan pode ser preparado na forma amorfa, isto é, um tipo de solução solidificada ou vidro que tem uma temperatura de transição vítrea  $T_g > 50^\circ\text{C}$  ou de preferência  $> 80^\circ\text{C}$ .

Telmisartan está disponível no mercado como comprimidos em dosagens de 20 mg, 40 mg e 80 mg. Os comprimidos de 20 mg são redon-

dos, medindo 7 mm de diâmetro e cerca de 2,5 mm de altura. Os comprimidos de 40 mg e 80 mg têm formatos ovais, como são os comprimidos bica-  
madas comercializados, contendo hidroclorotiazida (HCTZ) como segundo  
ingrediente ativo. Os comprimidos dos produtos com formatos ovais são  
5 entre 12 mm e 16,2 mm, a largura é na faixa entre 5,8 mm e 7,9 mm, e a  
espessura é entre 3,8 mm e 6,2 mm.

A potência farmacológica de telmisartan necessita o uso de um  
diluyente em um comprimido. Além da preparação com liberação imediata a  
ser deglutida, é ainda desejável formular comprimidos ou camadas de com-  
10 primidos que contêm telmisartan em analogia com a descrição fornecida na  
monografia da Farmacopeia Europeia "Comprimidos para Uso na Boca".  
Como descrito no documento nº WO 03/059327, isto significa características  
de dissolução por um processo de erosão em vez de desintegração da ma-  
triz e requer um diluyente solúvel em água apropriado. O documento nº WO  
15 03/059327 descreve sorbitol como um diluyente preferido para telmisartan e  
também as composições farmacêuticas registradas de telmisartan compre-  
endem sorbitol como uma carga. Além disso, sorbitol é usualmente um exci-  
piente mais barato do que as cargas alternativas tais como xilitol.

Adicionalmente, a solubilidade ruim e o caráter lipofílico de tel-  
20 misartan requerem medidas específicas para atingir as taxas de dissolução  
registradas de telmisartan do comprimido ou camada de comprimido, res-  
pectivamente. De acordo com a definição da monografia da USP, Q precisa  
ser maior do que 75%, de preferência maior do que 85%. Assim sendo, de  
acordo com a presente invenção, deve-se assegurar que pelo menos 75% e  
25 tipicamente pelo menos 85% da carga do fármaco telmisartan devem estar  
dissolvidos depois de 30 min. De acordo com o documento nº WO  
03/059327, tais medidas são a presença de um agente básico no comprimi-  
do, que suporta a dissolução de telmisartan em um meio aquoso, e o uso da  
forma amorfa de telmisartan, que pode ser obtida por secagem por atomiza-  
30 ção.

Definindo  $D(0,5)$  como o tamanho de partícula no qual 50% em  
volume das partículas de uma substância usada são abaixo do valor numéri-

co de D(0,5) correspondente, o tamanho de partícula D(0,5) de telmisartan amorfo usado para preparar as composições registradas de telmisartan é na faixa de 20-55  $\mu\text{m}$ , enquanto que o tamanho de partícula D(0,5) de sorbitol é na faixa de 160-190  $\mu\text{m}$ , isto é, além de 150  $\mu\text{m}$ . Tamanhos de partícula menores de sorbitol melhorariam a estabilidade contra expulsão da carga sorbitol da mistura, e também do agente ativo telmisartan e de outros componentes da composição farmacêutica e resultaria em uma homogeneidade melhorada e mais facilmente reprodutível da composição farmacêutica. Entretanto, os tamanhos de partícula de sorbitol abaixo de 150  $\mu\text{m}$  não resultam em comprimidos com a dureza requerida, a qual, para os comprimidos de telmisartan de 80 mg, de acordo com o Exemplo 1, precisa ser maior do que 100 N, de preferência maior do que 130 N, determinada como resistência ao esmagamento com um instrumento Erweka TBH30. Expressada como resistência à tração, como descrito por Newton *et al.* (*J. Pharm. Pharmac. Suplemento* 23, 195S-201S (1971)) para comprimidos redondos com face achatada, tais como o comprimido de acordo com o Exemplo 2, isto equivale a pelo menos 1,6  $\text{N}/\text{mm}^2$ , de preferência  $> 2,1 \text{ N}/\text{mm}^2$ .

Um farmacêutico sabe que a expulsão dos componentes da mistura é um problema técnico geralmente observado caso os tamanhos de partícula do ingrediente ativo, por um lado, e do diluente, por outro lado, difiram em mais do que um fator de dois, como é o caso na composição registrada que compreende telmisartan e sorbitol (tipicamente 175  $\mu\text{m}$  (sorbitol):38  $\mu\text{m}$  (telmisartan) = 4,6). Esta diferença considerável de tamanhos eventualmente gera uma composição que tem de ser rejeitada porque ela não atende às especificações técnicas registradas.

Na produção farmacêutica, a dureza especificada de comprimidos é usualmente atingida através do ajuste apropriado da pressão de compactação. Até o máximo de deformação permitido pelo ferramental, este procedimento permite compensar as variações de compensação de batelada para batelada que por sua vez é causada por variações naturais nos parâmetros físicos dos ingredientes. Por exemplo, o telmisartan amorfo secado por atomização fabricado de acordo com o método descrito no documento nº

WO 03/059327 pode ter densidade aparente entre 0,4 e 0,6 g/ml.

Além disso, sabe-se que a compressão para níveis de dureza mais altos pode levar a uma dissolução diminuída. Assim sendo, não foi possível até agora obter consistentemente comprimidos ou camadas de comprimidos que compreendem telmisartan apresentando taxas de dissolu-  
5 ção de níveis de dureza em níveis mais favoráveis.

A requerente descobriu agora surpreendentemente que, não o tamanho de partícula, mas a área superficial do sorbitol usado na preparação de um comprimido ou camada de comprimido que compreende telmisar-  
10 tan, principalmente determina a dureza do comprimido ou camada de comprimido e a taxa de dissolução do ingrediente ativo telmisartan. Assim sendo, a presente invenção enuncia o uso de sorbitol com uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g para a preparação de comprimidos ou cama-  
15 das de comprimidos de telmisartan enquanto que, anteriormente, o sorbitol usado tinha uma área superficial específica entre 0,3 e 0,7 m<sup>2</sup>/g.

A área superficial específica é determinada considerando a monografia da USP <846>, método 2, usando um instrumento BET calibrado apropriado (Micrometrics ASAP 2400 ou equivalente), a 77 K com nitrogênio. O peso da amostra é 3 g a 5 g. A amostra é desgaseificada a 40°C por 2  
20 horas sob vácuo. Uma determinação de 6 pontos é feita a  $p/p_0 = 0,07 - 0,22$ .

Os comprimidos fabricados de acordo com a invenção apresentam melhor dureza, bem como taxas de dissolução mais altas dentro da faixa preferida de pressão de compactação < 60% da resistência máxima do ferramental. Além disso, a reprodutibilidade dos parâmetros de dissolução e  
25 dureza é melhorada significativamente, resultando em variação dentro da batelada e variação entre bateladas mais baixas. Isto minimiza o risco de não-conformidade com as especificações registradas.

A composição farmacêutica descrita na presente invenção pode ser usada também como uma camada separada de comprimido em uma  
30 combinação de dose fixa, combinando telmisartan com um ou mais outros ingredientes ativos, por exemplo, comprimidos bicamadas ou tricamadas. Os exemplos desses outros ingredientes ativos em uma camada separada

combinada com uma camada que compreende telmisartan são diuréticos, tais como hidroclorotiazida, antagonistas do receptor de cálcio, tal como a-londipina, inibidores de ACE tais como enalapril, lisinopril, ramipril, etc, inibidores de HMG-CoA redutase, tais como sinvastatina ou atovastatina, agentes antidiabéticos, tais como metformin, glitazonas, e inibidores de DPP-IV.

Assim sendo, uma modalidade da presente invenção é um comprimido ou camada de comprimido farmacêutico que compreende, por exemplo, em uma matriz de comprimido dissolvente, o antagonista do receptor de angiotensina II telmisartan, um agente básico e sorbitol como diluente, distinguido pelo fato de que o sorbitol tem uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g. Uma faixa preferida da área superficial específica do sorbitol é entre 1,4 e 3,0 m<sup>2</sup>/g, e a faixa mais preferida é entre 2,0 e 2,5 m<sup>2</sup>/g.

Adicionalmente, o sorbitol usado para as preparações de acordo com a presente invenção pode ser caracterizado por tamanhos de partícula D(0,5) na faixa entre 100 e 350 µm, enquanto que os tamanhos preferidos são na faixa de 120-300 µm, e os tamanhos muito mais preferidos são entre 150 e 250 µm.

Para atingir a taxa de dissolução requerida registrada do agente ativo telmisartan, ele é usado, de preferência, na forma amorfa com tamanho de partícula menor do que 80 µm, de preferência, 20 a 55 µm. Tal forma amorfa de telmisartan pode ser preparada por qualquer método apropriado conhecido pelos versados na técnica como, por exemplo, por secagem por congelamento de soluções aquosas, revestimento de partículas-veículo em um leito fluidizado, e deposição com solvente sobre péletes de açúcar ou outros veículos. De preferência, entretanto, o telmisartan substancialmente amorfo é preparado por um método de atomização, como descrito no documento nº WO 03/059327, em que o telmisartan é preparado dissolvendo-o em água purificada com a ajuda de um ou mais agentes básicos, tais como hidróxido de sódio e/ou meglumina. Opcionalmente, um auxiliar de solubilização e/ou um retardante de recristalização pode ser adicionado. O teor de matéria seca da solução aquosa de partida é geralmente 10 a 50% em peso,

de preferência 20 a 40% em peso. A solução aquosa é então atomizada à temperatura ambiente ou, de preferência, a temperaturas elevadas, por exemplo, entre 50°C e 100°C, em um atomizador co-corrente ou contracorrente em uma pressão de spray de, por exemplo, 100 a 500 kPa (1 a 5 bar).

5 Dito geralmente, as condições de atomização são escolhidas, de preferência, de tal modo que seja obtido um granulado de secagem por atomização com uma umidade residual  $\leq 5\%$  em peso, de preferência  $\leq 3,5\%$  em peso, no ciclone de separação. Para esta finalidade, a temperatura do ar de saída do atomizador é mantida, de preferência, em um valor entre cerca de 80°C e  
10 90°C, enquanto que os outros parâmetros do processo, tais como pressão do spray, taxa de aspersão, temperatura do ar de entrada, etc., são ajustados de acordo. O granulado seco por atomização obtido é, de preferência, um pó fino que tem a seguinte distribuição de tamanho de partícula:

$d_{10}: \leq 20 \mu\text{m}$ , de preferência  $\leq 10 \mu\text{m}$

15  $d_{50}: \leq 80 \mu\text{m}$ , de preferência 20 a 55  $\mu\text{m}$

$d_{90}: \leq 350 \mu\text{m}$ , de preferência 50 a 150  $\mu\text{m}$

Depois da secagem por atomização, o ingrediente ativo telmisartan, bem como os excipientes contidos no granulado seco por atomização, estão em um estado substancialmente amorfo com nenhuma cristalinidade  
20 sendo detectável. Pode ser feita uma distinção entre grânulos de telmisartan de baixa densidade (0,4-0,5 g/ml) e alta densidade (0,5-0,6 g/ml) obtidos.

Baseado em 100 partes em peso de telmisartan, o granulado seco por atomização contém, de preferência, 5 a 200 partes em peso de um agente básico e, opcionalmente, auxiliar de solubilização e/ou retardante de  
25 cristalização. Os exemplos específicos de agentes básicos são hidróxidos de metais alcalinos tais como NaOH e KOH; aminoácidos básicos, tais como arginina e lisina; e meglumina (N-metil-D-glicamina), sendo NaOH e meglumina preferidos.

Um comprimido de acordo com a presente invenção contém geralmente  
30 entre 10 a 160 mg, de preferência 20 a 80 mg ou 40 a 80 mg de telmisartan. As potências das doses preferidas de telmisartan são 20 mg, 40 mg e 80 mg.

Em outra modalidade, o comprimido ou camada de comprimido que compreende telmisartan, sorbitol e um agente básico compreende, adicionalmente, excipientes e/ou adjuvantes, tais como aglutinantes, veículos, desintegradores, cargas, lubrificantes, agentes de controle de fluidez, retardantes de cristalização, auxiliares de solubilização, agentes colorantes, agentes para controle do pH, tensoativos e emulsificantes. Os excipientes e/ou adjuvantes para a composição de comprimido ou camada de comprimido são escolhidos, de preferência, de tal modo que uma matriz de comprimido não-ácido com rápida dissolução seja obtida.

Um comprimido ou camada de comprimido de acordo com a presente invenção compreende geralmente 3 a 50% em peso, de preferência 5 a 35% em peso, de telmisartan; 0,25 a 20% em peso, de preferência 0,40 a 15% em peso de agente básico; e 30 a 95% em peso, de preferência 60 a 80% em peso de sorbitol.

A mistura é conduzida em dois estágios, isto é, em uma primeira etapa de mistura o granulado seco por atomização e o diluente são misturados usando, por exemplo, um misturador de alto cisalhamento ou um misturador de queda livre, e em uma segunda etapa de mistura, o lubrificante é misturado com a pré-mistura, de preferência também sob condições de alto cisalhamento. Assim sendo, um lubrificante, tal como estearato de magnésio, é adicionado geralmente à pré-mistura em uma quantidade de 0,1 a 5% em peso, de preferência 0,3 a 2% em peso, baseado no peso da composição de comprimido ou camada de comprimido. O método da invenção não está, entretanto, limitado a estes procedimentos de mistura, e geralmente procedimentos alternativos de mistura podem ser empregados nas várias etapas do processo.

Outros constituintes (opcionais) podem ser escolhidos entre um ou mais dos seguintes excipientes e/ou adjuvantes nas quantidades indicadas:

10 a 30% em peso, de preferência 15 a 25% em peso de aglutinantes e veículos;

0,01 a 5% em peso de desintegrador;

0,01 a 5% em peso, de preferência 0,5 a 3% em peso de lubrificantes;

0,01 a 5% em peso, de preferência 0,3 a 2% em peso de agentes de controle de fluidez;

5 0,01 a 20% em peso, de preferência 2 a 8% em peso de retardantes de cristalização;

0,01 a 10% em peso, de preferência 2 a 8% em peso de auxiliares de solubilização;

10 0,01 a 1,5% em peso, de preferência 0,1 a 0,8% em peso de agentes colorantes;

0,01 a 10% em peso, de preferência 2 a 8% em peso de agentes de controle do pH;

0,01 a 5% em peso, de preferência 0,05 a 1% em peso de tensoativos e emulsificantes.

15 Os comprimidos da presente invenção são ligeiramente higroscópicos e, portanto, são embalados de preferência usando um material de embalagem à prova de umidade, tais como *blister* de folha de alumínio, ou tubos de polipropileno e frascos de HDPE, que de preferência contêm um dessecante.

20 Um método preferido para produzir um comprimido ou camada de comprimido de acordo com a presente invenção compreende

(a) preparar uma solução aquosa de telmisartan, pelo menos um agente básico e, opcionalmente um auxiliar de solubilização e/ou retardante de cristalização;

25 (b) secar por atomização a dita solução aquosa para obter um granulado seco por atomização;

(c) misturar o dito granulado seco por atomização com um sorbitol que tem uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g, para obter uma pré-mistura;

30 (d) misturar a dita pré-mistura com um lubrificante para obter uma mistura final;

(e) opcionalmente, adicionar outros excipientes e/ou adjuvantes

em qualquer uma das etapas (a) a (d); e

(f) prensar a dita mistura final para obter um comprimido ou camada de comprimido.

O dito método pode ser usado para a fabricação de um comprimido ou camada de comprimido de acordo com a presente invenção para tratar hipertensão, seja isoladamente ou em combinação com o tratamento ou prevenção de uma condição selecionada no grupo que consiste em angina estável crônica, angina vasoespástica, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transiente, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardiovascular, diabetes, resistência à insulina, tolerância à glicose enfraquecida, pré-diabetes, diabetes melito tipo 2, nefropatia diabética, síndrome metabólica (síndrome X), obesidade, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentrações séricas elevadas de proteína C reativa, concentrações séricas elevadas de lipoproteína (a), concentração sérica elevada de homocisteína, concentração sérica elevada de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) concentração sérica elevada de fosfolipase associada à lipoproteína (A2), concentração sérica reduzida de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), concentração sérica reduzida de colesterol HDL(2b), concentração sérica reduzida de adiponectina, declínio cognitivo e demência.

É particularmente preferido o tratamento adicional ou a prevenção de angina estável crônica, angina vasoespástica, acidente vascular cerebral, infarto de miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia ou demência.

Finalmente, uma camada de comprimido de acordo com a presente invenção pode ser prensada com uma ou mais composições de camadas de comprimido, compreendendo outros ingredientes ativos em múltiplos comprimidos com camadas, tais como comprimidos bicamadas e tricamadas com o peso-alvo do comprimido, com tamanho apropriado e resistência a esmagamento, usando uma prensa de comprimidos apropriada. Opcionalmente, um sistema de spray de lubrificante externo para as matrizes e punções pode ser usado durante a fabricação desses comprimido, para me-

Ihorar a lubrificação.

Para ilustrar ainda mais a presente invenção, os exemplos não-limitativos que se seguem são fornecidos.

Exemplos

5 Exemplo 1: Comprimido (camada) que compreende 80 mg de telmisartan

Constituintes	mg por comprimido	% de camada de telmisartan
Telmisartan	80,000	16,667
Hidróxido de sódio	6,720	1,400
Povidona	24,000	5,000
Meglumina	24,000	5,000
Sorbitol 2 m <sup>2</sup> /g	337,280	70,267
Estearato de magnésio	8,000	1,667
Água purificada*	*	*
Camada de telmisartan total	480,000	100,000

\* componente volátil, não permanece no produto final

Exemplo 2: Comprimido (camada) que compreende 40 mg de telmisartan

Constituintes	mg por comprimido	% de camada de telmisartan
Telmisartan	40,000	16,667
Hidróxido de sódio	3,360	1,400
Povidona	12,000	5,000
Meglumina	12,000	5,000
Sorbitol 2 m <sup>2</sup> /g	168,640	70,267
Estearato de magnésio	4,000	1,667
Água purificada*	*	*
Camada de telmisartan total	240,000	100,000

10 \* componente volátil, não permanece no produto final

Exemplo 3: Comprimido (camada) que compreende 20 mg de telmisartan

Constituintes	mg por comprimido	% de camada de telmisartan
Telmisartan	20,000	16,667
Hidróxido de sódio	1,680	1,400
Povidona	6,000	5,000
Meglumina	6,000	5,000
Sorbitol 2 m <sup>2</sup> /g	84,320	70,267
Estearato de magnésio	2,000	1,667
Água purificada*	*	*
Camada de telmisartan total	120,000	100,000

\* componente volátil, não permanece no produto final

Exemplo 4: comprimido bicamada com 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ)

Constituintes	mg por comprimido	% da camada de telmisartan	% da camada de HCTZ
Telmisartan	80,000	16,667	
Hidróxido de sódio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol 2 m <sup>2</sup> /g	337,280	70,267	
Estearato de magnésio	8,000	1,667	
Água purificada*	*	*	
Camada de telmisartan total	480,000	100,000	
Hidroclorotiazida	12,500		6,250
Lactose mono-hidratada	112,170		56,085
Celulose microcristalina	64,000		32,000
Óxido de ferro vermelho	0,330		0,165
Glicolato de amido sódico	4,000		2,000
Amido de milho anidro	6,000		3,000
Estearato de magnésio	1,000		0,500
Camada de HCTZ total	200,000		100,000
Comprimido bicamada total	680,000		

\* componente volátil, não permanece no produto final

Exemplo 5: Comparação da dureza de comprimido (camada) de telmisartan de 80 mg

Formato do comprimido oval, 16,2 mm x 7,9 mm x 4,6 mm (L x

5 W x H)

L = comprimento; W = largura; H = altura

a. Sorbitol com área superficial específica 0,5-0,7 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do comprimido	Dureza (N)	Força de compactação (kN)	Pressão de compactação (MPa)	Razão de pressão de compactação/dureza (MPa/N)
LD*	204348	122	21	194	1,6
	204349	114	32	295	2,6
	204350	114	32	295	2,6
HD**	508489	109	24	222	2,0
	508490	109	25	231	2,1
	508491	122	28	259	2,1
	510280	107	30	277	2,6
	602146	79	38	351	4,4
	602147	90	38	351	3,9
		107	30	275	2,7 média
		13	20	20	35 RSD (%)
		79	21	194	1,6 mínima
		122	38	351	4,4 máxima

b. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do comprimido	Dureza (N)	Força de compactação (kN)	Pressão de compactação (MPa)	Razão de pressão de compactação/dureza (MPa/N)
LD*	Nº 75	222	20	185	0,8

HD**	Nº 72	216	20	185	0,9
	Nº 73	211	20	185	0,9
	Nº 74	215	20	185	0,9
	606035	190	20	185	1,0
	606036	189	20	185	1,0
	606037	191	20	185	1,0
	702619	198	24	222	1,1
		204	21	189	0,9 média
		7	7	7	1,0 RSD (%)
		189	20	185	0,8 mínima
		222	24	222	1,1 máxima

\*LD = baixa densidade 0,4-0,5 g/mL

\*\*HD = alta densidade 0,5-0,6 g/mL

Exemplo 6: Comparação da taxa de dissolução do comprimido (camada) de telmisartan de 80 mg

5 a. Sorbitol com área superficial específica 0,5-0,7 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do comprimido	Valor médio de dissolução (%)	Valor mínimo de única dissolução (%)	Variação do valor (mínimo-médio) da dissolução (%)	
LD	204348	88	83	5	
	204349	82	74	8	
	204350	83	78	5	
HD	508489	88	76	12	
	508490	86	82	4	
	508491	91	79	12	
	510280	91	85	6	
	602146	88	81	7	
	602147	85	72	13	
		87	79	8	Média mínima máxima ≤ 75 (n)
		82	72	4	
		91	85	12	
			2		

b. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do comprimido	Valor médio de dissolução (%)	Valor mínimo de única dissolução (%)	Variação do valor (mínimo-médio) da dissolução	
LD	75	95	95	0	
HD	72	93	84	9	
	73	95	91	4	
	74	94	93	1	
	606035	87	84	3	
	606036	84	78	6	
	606037	87	83	4	
	702619	94	93	1	
		91	87	4	Média
		84	78	0	Mínima
		95	95	9	máxima
			0		≤ 75 (n)

Exemplo 7: Comparação da dureza de comprimido (camada) de 20mg de telmisartan

Formato do comprimido oval, 7 mm de diâmetro, 2,5 mm de largura.

a. Sorbitol com área superficial específica 0,5-0,7 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Com-pactação (kN)	Resistência à tração (N/mm <sup>2</sup> )	Pressão de Com-pactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação /	
						Dureza (MPa/N)	Resistência à tração
HD	509997	58	11	2,1	286	4,9	135
	509998	56	11	2,0	286	5,1	140
	509999	59	10	2,1	260	4,4	121
	602786	72	11	2,6	286	4,0	109
	603693	52	10	1,9	260	5,0	137
	603733	71	12	2,6	312	4,4	121
	604178	47	22	1,7	571	12,2	334
		59	12	2,2	323	5,7	157
							Média

b. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Resistência à tração (N/mm <sup>2</sup> )	Pressão de Compactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação /	
						Dureza (MPa/N)	Resistência à tração
HD	702914	67	9,5	2,4	247	3,7	101

Exemplo 8: Comparação da dureza de camada de comprimido de telmisartan

(comprimido bicamada de 80 mg de telmisartan mais 12,5 mg de hidroclorotiazida)

5

a. Sorbitol com área superficial específica 0,5 – 0,7 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)	
HD	506918	133	16	148	1,1	
	506919	135	16	148	1,1	
	506920	131	15	139	1,1	
	509994	129	19	175	1,4	
	509995	127	19	175	1,4	
	509996	125	17	157	1,3	
		130	17	157	1,2	Média

b. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão de Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)
HD	609031	180	14	129	0,7

Exemplo 9: Comparação da razão de dissolução de telmisartan

(comprimido bicamada de 80 mg de telmisartan mais 12,5 mg de hidroclorotiazida)

a. Sorbitol com área superficial específica 0,5 – 0,7 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Valor médio de dissolução (%)	Valor mínimo único de dissolução (%)	Valor da variação da dissolução (mínima média) (%)	
HD	506918	102	99	3	
	506919	94	92	2	
	506920	100	97	3	
	509994	97	95	2	
	509995	94	88	6	
	509996	98	96	2	
		98	94	3	Média
		94	88	2	Mínima
		102	99	6	máxima

5 b. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Valor médio de dissolução (%)	Valor mínimo único de dissolução (%)	Valor da variação da Dissolução (mínima média) (%)
HD	609031	97	94	3

Exemplo 10: Comparação da dureza de comprimido (camada) de 40 mg de telmisartan

(Formato do comprimido oval, 12,0 mm x 5,8 mm x 3,8 mm (L x W x H))

a. Sorbitol com área superficial específica 0,5 – 0,7 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação/Dureza (Mpa/N)

HD	603199	77	22	382	5.0	
	603200	80	21	354	4.4	
	603201	66	24	410	6.2	
	603202	91	21	363	4.0	
	603203	67	22	366	5.5	
	603204	68	22	377	5.5	
		75	22	375	5.1	Média

b. Sorbitol com área superficial específica 1,3 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmi-sartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)
HD	710507	83	18	306	3.7

c. Sorbitol com área superficial específica 1,8 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmi-sartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)
HD	710508	113	16	270	2.4

d. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado

Grupo de densidade de telmi-sartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão de Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)
HD	708400	143	17	295	2.1
	708401	147	18	302	2.1
	708402	143	17	295	2.1
	708403	147	18	305	2.1
	708407	144	20	338	2.4

709123	160	16	268	1.7	
	147	18	300	2.1	Média

**Exemplo 11: Comparação da dureza de camada de comprimido de 40 mg de telmisartan**

(comprimido bicamada de 40 mg de telmisartan mais 12,5 mg de hidroclorotiazida;

- 5 Formato do comprimido oval, 14,0 mm x 6,8 mm x 5,2 mm (L x W x H))

**a. Sorbitol com área superficial específica 0,5 – 0,7 m<sup>2</sup>/g usado**

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão de Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)	
HD	608690	117	16	201	1.7	
	608691	125	15	190	1.5	
	608692	115	15	189	1.6	
	608693	122	15	185	1.5	
	608694	114	16	195	1.7	
	608695	123	16	192	1.6	
		119	16	192	1.6	média

**b. Sorbitol com área superficial específica 1,4 m<sup>2</sup>/g usado**

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprimido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão de Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)	
HD	709569	134	14	173	1.3	

**c. Sorbitol com área superficial específica 2 m<sup>2</sup>/g usado**

Grupo de densidade de telmisartan	Lote do Comprido	Dureza (N)	Força de Compactação (kN)	Pressão de Compactação (MPa)	Razão Pressão de Compactação / Dureza (Mpa/N)
HD	609030/24	152	15	185	1.2

## REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido ou camada de comprimido farmacêutico, compreendendo o antagonista de receptor de angiotensina II, telmisartan, na forma amorfa, um agente básico e sorbitol, caracterizado pelo fato de que o sorbitol tem uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g, de preferência 1,4-3,0 m<sup>2</sup>/g, e mais preferivelmente 2,0-2,5 m<sup>2</sup>/g.

2. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo sorbitol com um tamanho médio de partícula D(0,5) de 100-350 µm, de preferência 120-300 µm, e mais preferivelmente 150-200 µm.

3. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente básico é selecionado entre hidróxidos de metais alcalinos, aminoácidos básicos e meglumina.

4. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, contendo 10-160 mg, de preferência 20-80 mg ou 40-80 mg de telmisartan.

5. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo telmisartan amorfo que tem um tamanho médio de partícula < 80 µm, de preferência 20-55 µm.

6. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo adicionalmente outros excipientes ou adjuvantes.

7. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 6, em que os outros excipientes e adjuvantes são selecionados entre aglutinantes, veículos, desintegradores, cargas, lubrificantes, agentes de controle de fluidez, retardantes de cristalização, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de controle do pH, tensoativos e emulsificantes.

8. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, produzido por secagem por atomização de uma solução aquosa, que compreende telmisartan e um agente básico para obter um granulado seco por atomização, misturando o dito granulado seco por atomização com sorbitol para obter uma pré-mistura e misturar a dita pré-mistura com

um lubrificante para obter uma mistura final.

9. Comprimido ou camada de comprimido, de acordo com a reivindicação 1, embalado em um material de embalagem à prova de umidade, tais como *blister* de folha de alumínio, tubos de polipropileno e frascos de HDPE.

10. Método para a fabricação de um comprimido ou camada de comprimido como definido na reivindicação 1, para tratar hipertensão, seja isoladamente ou em combinação com o tratamento ou a prevenção de uma condição selecionada no grupo que consiste em angina estável crônica, angina vasoespástica, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, ataque isquêmico transitente, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardiovascular, diabetes, resistência à insulina, tolerância à glicose enfraquecida, pré-diabetes, diabetes melito tipo 2, nefropatia diabética, síndrome metabólica (síndrome X), obesidade, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentrações séricas elevadas de proteína C reativa, concentrações séricas elevadas de lipoproteína (a), concentração sérica elevada de homocisteína, concentração sérica elevada de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), concentração sérica elevada de fosfolipase associada à lipoproteína (A2), concentração sérica reduzida de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), concentração sérica reduzida de colesterol HDL(2b), concentração sérica reduzida de adiponectina, declínio cognitivo e demência.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que a condição tratada ou prevenida é angina estável crônica, angina vasoespástica, acidente vascular cerebral, infarto de miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia ou demência.

12. Processo para a preparação do comprimido ou camada de comprimido farmacêutico como definido na reivindicação 1, compreendendo

- secar por atomização uma solução aquosa que compreende telmisartan e um agente básico para obter um granulado seco por atomização;

- misturar o dito granulado seco por atomização com um sorbitol que tem uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g para obter

uma pré-mistura;

- misturar a dita pré-mistura com um lubrificante para obter uma mistura final; e

5 - prensar a dita mistura final para obter um comprimido ou camada de comprimido.

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

5 A presente invenção refere-se a um comprimido ou camada de comprimido farmacêutico que compreende o antagonista de receptor de angiotensina II, telmisartan, na forma amorfa, um agente básico e sorbitol, caracterizado pelo fato de que o sorbitol tem uma área superficial específica entre 0,75 e 3,5 m<sup>2</sup>/g.