



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 205 000**

⑤ Int. Cl.7: **A61K 31/415**
A61K 9/00
A61K 9/20

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧ Número de solicitud: **96304291 .6**
⑧ Fecha de presentación: **07.06.1996**
⑧ Número de presentación de la solicitud: **0747050**
⑧ Fecha de publicación de la solicitud: **11.12.1996**

⑤ Título: **Composición farmacéutica que contiene irbesartán.**

③ Prioridad: **07.06.1995 US 472618**

④ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2004

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2004

⑦ Titular/es: **SANOFI-SYNTHELABO**
174, avenue de France
75013 París, FR

⑦ Inventor/es: **Ku, Cathy C.;**
Sprockel, Omar L.;
Rubitski, Beth A. y
Desai, Divyakant S.

⑦ Agente: **Morgades Manonelles, Juan Antonio**

ES 2 205 000 T3

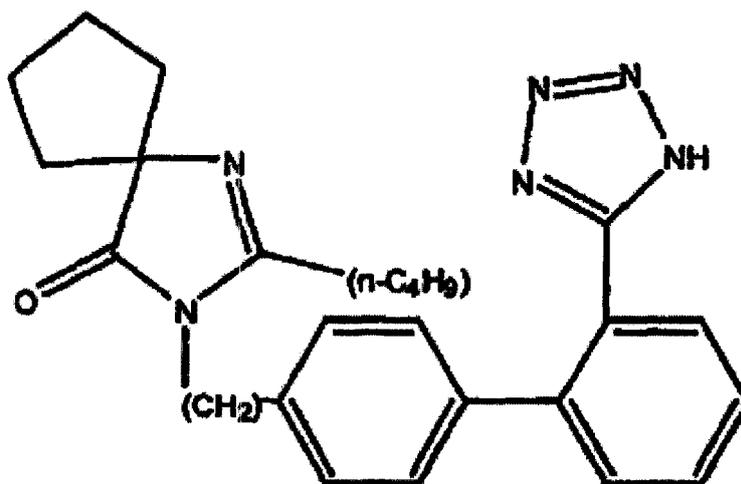
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Composición farmacéutica que contiene irbesartán.

La presente invención se refiere a unas composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán, preferiblemente en forma de pastilla. La presente invención también se refiere a pastillas preparadas a partir de estas composiciones.

El irbesartán, 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[(2'-(tetrazol-5-il)bifenil-4-il) metil]-2-imidazolin-5-ona, es un potente antagonista del receptor II de la angiotensina y de acción prolongada que resulta particularmente útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión y la insuficiencia cardiaca. El irbesartán presenta la siguiente estructura:



y se describe en Bernhart y otros, patente americana n° 5.270.317.

El irbesartán puede administrarse en dosajes que contienen una cantidad substancial del agente activo (por ejemplo, de 75 a 300 mg). Ciertas propiedades físicas del medicamento suponen un desafío para el desarrollo de formulaciones adecuadas para preparar una pastilla que presente tanto una calidad substancial de agente activo como una pequeña cantidad de masa de la pastilla que permita facilitar tragarla. El irbesartán es, por ejemplo, un material ligero, con un volumen y densidades relativamente bajos. Estas propiedades hacen difícil formular una gran cantidad de medicamento en una pastilla pequeña con una uniformidad de peso, dureza, y otras propiedades deseables de la pastilla. Además, el irbesartán tiene ciertas características de flujo no deseables, por ejemplo, es pegajoso y puede adherirse a superficies tales como las caras de las perforadoras y los troqueles de las pastillas, dando lugar a problemas en la formación de pastillas, especialmente en una prensa de pastillas de alta velocidad. La baja solubilidad acuosa del irbesartán también supone un desafío, ya que, para mantener pequeña la masa de la pastilla solamente pueden añadirse cantidades limitadas de excipientes para facilitar la humidificación, la desintegración y, en última instancia, una rápida y completa liberación del fármaco.

De este modo, existe la necesidad en la técnica de unas composiciones farmacéuticas que contengan irbesartán, que presenten unas buenas propiedades para la formación de pastillas, y que sin embargo contengan una baja masa de excipientes de modo que puedan prepararse pastillas pequeñas que puedan tragarse con facilidad con un alto contenido de agente activo.

WO-A-91 14679 (de la que US5.270.317 citada anteriormente es una 'continuation-in-part') describe derivados N-sustituidos heterocíclicos, es decir, el irbesartán (reivindicación), para utilizarse en particular contra la hipertensión e insuficiencia cardiaca.

EP-A-0475895 describe una familia de compuestos azacíclicos que tienen propiedades de antagonista de la angiotensina II y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Por lo menos en sus formas preferidas, la presente invención dispone composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán que (1) tienen una masa mínima de excipientes añadidos, permitiendo así la preparación de pastillas pequeñas que pueden tragarse con facilidad, lo que mejora la aceptación y conformidad del paciente, y que (2) tienen excelentes propiedades para la formación de pastillas, y (3) disponen pastillas con excelentes propiedades de humidificación, desintegración y, en última instancia, de una rápida y completa liberación del fármaco.

En particular, la presente invención dispone composiciones farmacéuticas, especialmente apropiadas para la formación de pastillas, que comprende de un 20 a un 70% de irbesartán o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que una pastilla formada a partir de dicha composición presenta un

ES 2 205 000 T3

rendimiento de disolución tal que un 80% o más, preferiblemente un 85% o más, del irbesartán o sales del mismo contenido en dicha pastilla se disuelven en 30 minutos.

5 Las composiciones preferidas que contienen irbesartán comprenden, en base a un total de un 100% en peso: (a) de 20 a 70% (preferiblemente un 50%) de irbesartán, (b) de 1 a 70% de diluyente, (c) de 2 a 20% de aglutinante, (d) de 1 a 10% de desintegrador, (e) de 0,1 a 5% de antiadherente, y (f) de 0,2% a 5% de lubricante, y (g) de 0,2 a 6% de surfactivo, y/o (h) hasta un 2% (preferiblemente de 0,1 a 1%) de un agente colorante.

10 Las presentes composiciones pueden contener hasta un 70% en peso de irbesartán, y pueden utilizarse en la fabricación reproducible de pastillas a gran escala. Las presentes composiciones pueden, por ejemplo, comprimirse en un equipo de formación de pastillas de alta velocidad (especialmente una prensa de pastillas de alta velocidad) para formar pastillas que sean uniformes tanto en peso como en contenido y que presenten unas propiedades físicas deseables, incluyendo una buena apariencia, una baja friabilidad y una rápida desintegración. Las pastillas preparadas a partir de las presentes composiciones son capaces de liberar el componente activo o los componentes activos por disolución de 15 una manera rápida y reproducible.

Salvo que se indique lo contrario, la mención aquí del irbesartán incluye también sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 La presente invención se describe con mayor detalle como sigue. Los componentes empleados en las composiciones de la presente invención deberían ser farmacéuticamente aceptables, particularmente tal como se describe en la National Formulary (NF) o United States Pharmacopeia (USP).

25 El "rendimiento de disolución" de una pastilla, tal como se utiliza aquí respecto al irbesartán, se refiere al porcentaje en peso del irbesartán, en base al peso total de irbesartán contenido en la pastilla, que se disuelve en 30 minutos bajo las siguientes condiciones: utilizando una pastilla que tiene un peso total de 150 a 600 mg y un Aparato 2 USP, colocando una pastilla en 1000 mL de 0,1 N de ácido clorhídrico a 37°C, con una velocidad de paletas de 50 rpm, y midiendo la cantidad de irbesartán disuelto (en particular, utilizando ultravioleta a 244 nm) en 30 minutos. (Si se desea, el progreso de la disolución también puede controlarse en varios puntos de tiempo).

30 El "diluyente" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de proporcionar volumen para obtener una masa de pastilla deseable. Es deseable emplear el diluyente en una cantidad en el extremo inferior del intervalo de pesos para el diluyente. Los diluyentes preferidos son fosfatos inorgánicos tales como fosfato de calcio dibásico; azúcares tales como hídrico de lactosa o anhidro de lactosa; y 35 celulosa o derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina.

El "aglutinante" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de facilitar la granulación del irbesartán y/o diurético en partículas más grandes, más densas, y/o más sueltas. Los aglutinantes utilizados son ácido algínico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso) o alginato sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 3% en peso); celulosa o derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio (utilizada más preferiblemente en el intervalo de 2 a 6% en peso), etilcelulosa (utilizada más preferiblemente en el intervalo de 2 a 3% en peso), hidroxietilcelulosa (utilizada más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso), hidroxipropilcelulosa (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 6% en peso), hidroxipropil metilcelulosa (utilizada más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso), o metilcelulosa (utilizada más preferiblemente en el intervalo de 2 a 6% en peso); gelatina (utilizada más preferiblemente en el intervalo de 2 a 10% en peso); povidone (polivinilpirrolidona, es decir, homopolímero 1-etil-2-pirrolidinona) (por ejemplo, povidone K-30) (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 20% en peso); o almidón (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 5 a 20% en peso) o almidón pregelatinizado (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 20% en peso, tal como 5 a 20% en peso).

50 El "desintegrador" utilizado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de facilitar la descomposición de una pastilla preparada a partir de la composición cuando se pone en contacto con un medio acuoso. Los desintegradores preferidos son el ácido algínico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso) o alginato sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2,5 a 10% en peso); celulosa o derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 6% en peso), celulosa microcristalina (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 5 a 15% en peso), celulosa en polvo (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 5 a 15% en peso); o sodio de croscarmelosa (polímero degradado de sodio de carboximetilcelulosa) (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso); crospovidona (homopolímero degradado de N-vinil-2-pirrolidona, es decir, 1-etil-2-pirrolidona degradado) (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso); almidón pregelatinizado (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 5 a 10% en peso), glicolato de almidón sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 8% en peso), o almidón (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 3 a 15% en peso).

65 El "antiadherente" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de reducir la adherencia de la formulación, por ejemplo, evitar la adherencia a superficies metálicas. Los antiadherentes preferidos son compuestos que contienen silicio tales como dióxido de silicio (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,25 a 5% en peso (tal como 0,5 a 2 ó 2,5 a 3,0%) en peso), trisilicato de magnesio (utilizado

ES 2 205 000 T3

más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2% en peso), o talco (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 5% en peso).

5 El “lubricante” utilizado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de evitar problemas en la formación de pastillas, tales como los que están relacionados con la liberación de una pastilla preparada a partir de la composición desde el aparato en el cual se forma, por ejemplo, evitando la adherencia a la capa del perforador superior (recogida) o el perforador inferior (adherencia) de un aparato de formación de pastillas. Los lubricantes preferidos son ácidos grasos o derivados de ácidos grasos tales como estearato cálcico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2% en peso), gliceril monoestearato (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2% en peso), gliceril palmitoestearato (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2% en peso), estearato de magnesio (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 2% en peso), lauril sulfato sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 2% en peso), estearil fumarato sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2% en peso), estearato de zinc (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 1,5% en peso) o ácido esteárico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 3% en peso): aceite vegetal hidrogenado (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 5% en peso): polialquilenglicoles tales como el polietilenglicol (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 5% en peso): benzoato sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 2 a 5% en peso); o talco (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 5% en peso).

20 El “surfactivo” utilizado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que sean capaces de mejorar la humidificación de las pastillas y/o mejorar la disolución. Los surfactivos preferidos son el lauril sulfato sódico (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 6% en peso), y poli(oxietileno), poli(oxipropileno) copolímeros bloque tales como poloxalenos, especialmente el poloxaleno 188 (utilizado más preferiblemente en el intervalo de 1 a 6% en peso).

25 El “agente colorante” (o “colorante”) utilizado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que apliquen un color deseado a una pastilla preparada a partir de la composición. Puede utilizarse, por ejemplo, la adición de un agente colorante de manera que las pastillas de potencias diferentes puedan distinguirse con facilidad. Los agentes colorantes preferidos son óxidos férricos, los cuales son aceptados universalmente.

30 Tal como puede apreciarse a partir de lo anterior, un único compuesto puede realizar dos o más funciones. El cálculo del porcentaje de peso es preferiblemente en base a la función primaria de un compuesto en una composición determinada. Las presentes composiciones consisten preferiblemente esencialmente, o más preferiblemente, en los componentes descritos anteriormente.

35 **Composiciones preferidas**

40 Las composiciones preferidas de la presente invención contienen uno o más de los siguientes componentes en el intervalo de concentraciones indicado (% en peso): irbesartán, 20 a 60 (por ejemplo 25 a 60), tal como 30 a 60, más preferiblemente, 30 a 50, especialmente 50%; diluyente, 1 a 70, más preferiblemente 1 a 60, especialmente 1 a 40%; aglutinante, 5 a 20, más preferiblemente 5 a 15%; desintegrador 4 a 8, más preferiblemente 5%; antiadherente, 0,25 a 5,0% (tal como 2,5 a 3,0%, por ejemplo); lubricante, 0,5 a 1,5, más preferiblemente 1%; y surfactivo, 1 a 3, más preferiblemente, 3%.

45 Las siguientes tablas incluyen unas composiciones preferidas de la presente invención que producen pastillas de una calidad especialmente elevada y un rendimiento superior. La Tabla A enumera composiciones preferidas que contienen irbesartán.

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 205 000 T3

TABLA A

IRBESARTÁN		
Ingrediente preferido	Componente	Intervalo de concentraciones (% peso)
irbesartán	fármaco activo	20 - 50
hídrico de lactosa	diluyente	1 - 70
Celulosa micro-cristalina (p. ej. Avicel® PH 102 ⁺)	diluyente	5 - 20
almidón pregelatinizado (p. ej. Starch® 1500 ⁺)	aglutinante	10 - 20
Sodio de croscarmelosa (p. ej. Ac-Di-Sol® ⁺)	desintegrador	4 - 8
poloxaleno, en especial poloxaleno 188 (p. ej. Pluronic® F68 ⁺)	surfactivo	1 - 6
dióxido de silicio (p. ej. Syloid® 244 ⁺)	antiadherente	0,25 - 5,0 (0,25 a 1,5, en especial, 2 a 3,0)
Estearato de magnesio	lubricante	0,5 - 1,5
TOTAL		100

⁺Estos compuestos de ejemplo se pueden utilizar como se desee en toda esta memoria según convenga. Por ejemplo, el Starch® 1500 puede utilizarse como se desee allá donde aparezca almidón pregelatinizado en esta memoria.

En las composiciones anteriores de la Tabla A, la combinación de estearato de magnesio y dióxido de silicio proporciona un efecto de lubricación superior en tanto que minimiza cualquier disminución del rendimiento de la disolución de la pastilla; la proporción de la situación intragranular:extragranular del sodio de croscarmelosa desintegrador es superior (por ejemplo 1:1) y el surfactivo poloxaleno mejora la granulación acuosa del irbesartán (que es hidrofóbico), facilita la expulsión de las pastillas tras la compresión y acelera la disolución del agente activo (del) irbesartán.

La composición de la Tabla A contiene preferiblemente también de 0,08 a 0,12% en peso de rojo de óxido férrico y de 0,08 a 0,12% en peso de amarillo de óxido férrico como colorante.

Procedimientos de fabricación

Las pastillas pueden prepararse a partir de las presentes composiciones por medio de cualquier procedimiento adecuado de formación de pastillas. Preferiblemente, las pastillas se preparan a partir de las presentes composiciones a través de un procedimiento de granulación. Un ejemplo de dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

(a) preparación de una composición intragranular:

- (i) mezclando el irbesartán, una parte del diluyente (preferiblemente, de 5 a 80% en peso del diluyente total), una parte del desintegrador (preferiblemente de 50 a 80% en peso del desintegrador total, el aglutinante, y, opcionalmente, una parte del antiadherente (preferiblemente de 50 a 80% en peso del antiadherente total),

ES 2 205 000 T3

para formar una mezcla de polvo y, opcionalmente, dimensionar la mezcla (por ejemplo, moler la mezcla para descomponer los conglomerados);

(ii) volver a mezclar la mezcla;

(iii) granular la mezcla con un fluido de granulación, preferiblemente una solución acuosa del surfactivo, para formar gránulos (por ejemplo, utilizando un mezclador/granulador de alto poder de corte);

(iv) secar los gránulos (por ejemplo, en un horno o, preferiblemente, en un secador de lecho fluidizado); y

(v) dimensionar los gránulos secados (por ejemplo, por molido o cribado);

(b) preparación de una mezcla de los gránulos dimensionados en la etapa (a)(v) con una composición extragranular:

(i) mezclando el resto del diluyente, el resto del desintegrador, el antiadherente o el resto del antiadherente, y, opcionalmente, el agente colorante, en el que uno o más de estos puede mezclarse previamente, dimensionarse (por ejemplo, molidos para descomponer los conglomerados) y volverse a mezclar antes de esta etapa, con los gránulos dimensionados de la etapa (a)(v) para formar una mezcla de gránulos; y

(ii) mezclar el lubricante con la mezcla de gránulos; y

(c) compresión de la mezcla de la etapa (b)(ii) para formar pastillas (por ejemplo, utilizando una prensa de pastillas).

Los materiales sólidos de partida de las presentes composiciones se criban preferiblemente antes de utilizarse. La relación de peso de agua (preferiblemente, agua purificada, USP o agua para inyección, USP) y sólidos utilizada en la etapa (a)(iii) se encuentra preferiblemente en el intervalo de 0,25:1 a 0,6:1.

Opcionalmente, las pastillas pueden ser terminadas o recubiertas por ejemplo a través de procedimientos conocidos en la técnica.

Las pastillas preparadas a partir de las composiciones de la presente invención contienen preferiblemente (por pastilla) de 25 a 300 mg de irbesartán, más preferiblemente de 75 a 300 mg de irbesartán. El peso total de las pastillas preparadas es preferiblemente de 50 a 600 mg. Además de las pastillas, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para preparar perlas, gránulos para dispersión o cápsulas, las últimas, por ejemplo, rellenas de polvo o las citadas perlas o gránulos. Pueden utilizarse procedimientos tales como los conocidos en la técnica para preparar estas formas de dosaje.

Las composiciones y las pastillas de la presente invención pueden utilizarse para tratar o evitar desórdenes tales como los que se describen en la patente americana n° 5.270.317. Tales desórdenes incluyen desórdenes cardiovasculares, por ejemplo, hipertensión o insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa, así como glaucoma, retinopatía diabética, insuficiencia renal y diversas afecciones del sistema nervioso central. Las presentes composiciones o pastillas se administran preferiblemente por vía oral, en una cantidad efectiva, a un sujeto mamífero (en especial, un humano) para tratar o evitar los citados desórdenes. Para sujetos humanos, pueden administrarse dosajes preferidos de 75 mg a 300 mg de irbesartán, por ejemplo, 1 a 2 veces por día.

Los siguientes Ejemplos se dan para ilustrar realizaciones preferidas de la invención, y no pretenden limitar el ámbito de las presentes reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación de pastillas que contienen irbesartán

Se prepararon pastillas que contenían irbesartán en tres potencias a partir de la composición de la presente invención descrita en la siguiente Tabla 1: (1) 75 mg de irbesartán con un peso total de 150 mg por pastilla, (2) 150 mg de irbesartán con un peso total de 300 mg por pastilla; y (3) 300 mg de irbesartán con un peso total de 600 mg por pastilla.

ES 2 205 000 T3

TABLA 1

Ingrediente	Componente	Concentración (% en peso)
INTRAGRANULAR		
irbesartán	fármaco activo	50
hídrico de lactosa, NF	diluyente	10,25
almidón pregelatinizado, NF	aglutinante	15,0
sodio de croscarmelosa, NF	desintegrador	2,5
Poloxaleno 188, NF	surfactivo	3,0
EXTRAGRANULAR		
celulosa microcristalina, NF	diluyente	15,0
sodio de croscarmelosa, NF	desintegrador	2,5
dióxido de silicio, NF	antiadherente	0,75
estearato de magnesio, USP	lubricante	1,0
TOTAL	100,00	100,00

Utilizando la formulación anterior, las pastillas se prepararon mediante un proceso de granulación húmeda tal como sigue. En este proceso, la cantidad total de agua empleada (en peso) fue de hasta un 50% del peso total de los sólidos.

En una mezcladora se mezclaron el irbesartán, la lactosa, el almidón pregelatinizado, y una parte (1/2) del sodio de croscarmelosa. La mezcla de polvo preparada se hizo pasar a través de un equipo de dimensionado (molino de conos u oscilador), y se mezcló en una mezcladora. El poloxaleno 188 se disolvió en agua (purificada, USP o agua para inyección, USP) (un 25% del peso total de los sólidos), y se utilizó para granular en húmedo (adicionalmente con la adición de agua en una cantidad que fue de hasta un 25% del peso total de los sólidos según sea necesario) el polvo mezclado. Los gránulos obtenidos se secaron (secadora de lecho fluidizado o de bandeja) hasta que la pérdida en el secado fue de un 2% o menos. Los gránulos secados se hicieron pasar a través de una criba o se molieron para obtener el tamaño adecuado (1 a 3 mm).

Los gránulos dimensionados se mezclaron con el dióxido de silicio, la celulosa microcristalina y el resto de sodio de croscarmelosa en una mezcladora. La mezcla obtenida se mezcló entonces con el estearato de magnesio. Comprimiendo la mezcla, utilizando un equipo de formación de pastillas, las pastillas se prepararon para cada potencia presentando las composiciones indicadas en la siguiente Tabla 2.

ES 2 205 000 T3

TABLA 2

Ingrediente	Potencia (mg) 75 mg	Potencia (mg) 150 mg	Potencia (mg) 300 mg
irbesartán	75,00	150,00	300,00
hídrico de lactosa, NF	15,38	30,75	61,50
celulosa microcristalina, NF	22,50	45,00	90,00
almidón pregelatinizado, NF	22,50	45,00	90,00
sodio de croscarmelosa, NF	7,50	15,00	30,00
poloxaleno 188, NF (o Pluronic F68, NF)	4,50	9,00	18,00
dióxido de silicio, NF	1,12	2,25	4,50
estearato de magnesio, USP	1,50	3,00	6,00
Peso de la pastilla	150,00	300,00	600,00

Ejemplo 2

Preparación de pastillas que contienen irbesartán: formulación alternativa

Se prepararon pastillas que presentan la composición de la siguiente Tabla 3 mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 205 000 T3

TABLA 3

Ingrediente	Cantidad de mg/pastilla (% en peso)
INTRAGRANULAR	
irbesartán	300,0 (50)
hídrico de lactosa, NF (diluyente)	121,5 (20,25)
povidone K-30, USP (aglutinante)	30,0 (5)
sodio de croscarmelosa (desintegrador)	24,0 (4)
Pluronic F68, NF (poloxaleno, surfactivo)	18,0 (3)
EXTRAGRANULAR	
Celulosa microcristalina, NF (diluyente)	90,0 (15)
sodio de croscarmelosa, NF (desintegrador)	6,0 (1)
dióxido de silicio, NF (antiadherente)	4,5 (0,75)
estearato de magnesio, USP (lubricante)	6 (1)
PESO TOTAL	600,00 (100)

Ejemplo 3

Preparación de pastillas que contienen irbesartán

Se prepararon pastillas que contenían irbesartán en tres potencias a partir de la composición de la presente invención descrita en la siguiente Tabla 4: (1) 75 mg de irbesartán con un peso total de 150 mg por pastilla, (2) 150 mg de irbesartán con un peso total de 300 mg por pastilla; y (3) 300 mg de irbesartán con un peso total de 600 mg por pastilla.

ES 2 205 000 T3

TABLA 4

Ingrediente	Componente	Concentración (% en peso)
INTRAGRANULAR		
irbesartán	fármaco activo	50
hídrico de lactosa, NF	diluyente	10,25
almidón pregelatinizado, NF	aglutinante	15,0
sodio de croscarmelosa, NF	desintegrador	2,5
poloxaleno 188, NF	surfactivo	3,0
dióxido de silicio, NF	antiadherente	2,0
EXTRAGRANULAR		
celulosa microcristalina, NF	diluyente	13,0
sodio de croscarmelosa, NF	desintegrador	2,5
dióxido de silicio, NF	antiadherente	0,75
estearato de magnesio, USP	lubricante	1,0
TOTAL	100,00	100,00

Utilizando la formulación anterior, las pastillas se prepararon mediante un proceso de granulación húmeda tal como sigue. En este proceso, la cantidad total de agua empleada (en peso) fue de hasta un 50% del peso total de los sólidos.

En una mezcladora se mezclaron el irbesartán, la lactosa, el almidón pregelatinizado, una parte (1/2) del sodio de croscarmelosa y una parte (aproximadamente un 73%) del dióxido de silicio. La mezcla de polvo preparada se hizo pasar a través de un equipo de dimensionado (molino de conos u oscilador), y se mezcló en una mezcladora. El poloxaleno 188 se disolvió en agua (purificada, USP o agua para inyección, USP) (un 25% del peso total de los sólidos), y se utilizó para granular en húmedo (adicionalmente con la adición de agua en una cantidad que fue de hasta un 25% del peso total de los sólidos según sea necesario) el polvo mezclado. Los gránulos obtenidos se secaron (secadora de lecho fluidizado o de bandeja) hasta que la pérdida en el secado fue de un 2% o menos. Los gránulos secados se hicieron pasar a través de una criba o se molieron para obtener el tamaño adecuado (1 a 3 mm).

Los gránulos dimensionados se mezclaron con el dióxido de silicio, la celulosa microcristalina y el resto de sodio de croscarmelosa en una mezcladora. La mezcla obtenida se mezcló entonces con el estearato de magnesio. Comprimiendo la mezcla utilizando un equipo de formación de pastillas, las pastillas se prepararon para cada potencia teniendo las composiciones indicadas en la siguiente Tabla 5.

ES 2 205 000 T3

TABLA 5

Ingrediente	Potencia (mg) 75 mg	Potencia (mg) 150 mg	Potencia (mg) 300 mg
irbesartán	75,00	150,00	300,00
hídrico de lactosa, NF	15,38	30,75	61,50
celulosa microcristalina, NF	19,50	39,00	78,00
almidón pregelatinizado, NF	22,50	45,00	90,00
sodio de croscarmelosa, NF	7,50	15,00	30,00
poloxaleno 188, NF (o Pluronic F68, NF)	4,50	9,00	18,00
dióxido de silicio, NF	4,12	8,25	16,50
estearato de magnesio, USP	1,50	3,00	6,00
Peso de la pastilla	150,00	300,00	600,00

Las pastillas que comprenden irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparadas (tal como se ha descrito aquí) mediante el mezclado de una composición extragranular con unos gránulos que comprenden un antiadherente (preferiblemente, dióxido de silicio) pueden disolverse más rápidamente y/o completamente, y de este modo pueden presentar un rendimiento de disolución mejorado.

Ejemplo 4

Preparación de pastillas que contienen irbesartán: formulación alternativa

Se prepararon pastillas que presentan la composición de la siguiente Tabla 6 mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 3.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 6

Ingrediente	Cantidad de mg/pastilla (% en peso)
INTRAGRANULAR	
irbesartán	300,0 (50)
hídrico de lactosa, NF (diluyente)	121,5 (20,25)
povidone K-30, USP (aglutinante)	30,0 (5)
sodio de croscarmelosa (desintegrador)	24,0 (4)
Pluronic F68, NF (poloxaleno, surfactivo)	18,0 (3)
dióxido de silicio, NF (antiadherente)	12,0 (2)
EXTRAGRANULAR	
Celulosa microcristalina, NF (diluyente)	78,0 (13)
sodio de croscarmelosa, (desintegrador)	6,0 (1)
dióxido de silicio, NF (antiadherente)	4,5 (0,75)
estearato de magnesio, (lubricante)	6 (1)
PESO TOTAL	600,00 (100)

En las siguientes reivindicaciones la lista de ingredientes pretende cubrir (a) los ingredientes de la composición real tal como se determinaría mediante un análisis o bien (b) en los ingredientes a partir de los cuales se prepara la composición (permitiendo esto cualquier reacción que pudiera producirse entre los ingredientes).

ES 2 205 000 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica, en la que dicha composición comprende, en base al peso: (a) de 20 a 70% de irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) de 1 a 70% de diluyente, (c) de 2 a 20% de aglutinante, (d) de 1 a 10% de desintegrador, (e) de 0,1 a 5,0% de antiadherente, (f) de 0,2% a 5% de lubricante, (g) de 0,2 a 6% de surfactivo, en la que una pastilla formada a partir de dicha composición presenta un rendimiento de disolución tal que un 80% o más del irbesartán o una sal del mismo contenido en dicha pastilla se disuelve en 30 minutos.
- 10 2. Composición farmacéutica según la 1ª reivindicación, **caracterizada** en que una pastilla formada a partir de dicha composición presenta un rendimiento de disolución tal que un 85% o más del irbesartán o una sal del mismo contenido en dicha pastilla se disuelve en 30 minutos.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** en que comprende, además, hasta un 2% de agente colorante.
- 20 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** en que el diluyente es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en fosfato de calcio dibásico, hídrico de lactosa, anhidro de lactosa, y celulosa microcristalina;
- 25 el aglutinante es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, povidone, almidón y almidón pregelatinizado;
- 30 el desintegrador es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido algínico, alginato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sodio de croscarmelosa, crospovidona, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, y almidón;
- 35 el antiadherente es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, y talco;
- 40 el lubricante es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en estearato cálcico, gliceril monoestearato, gliceril palmitoestearato, estearato de magnesio, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, estearato de zinc, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol, benzoato sódico, y talco;
- 45 el surfactivo es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico y poloxalenos; y si está presente, el agente colorante es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en óxidos férricos.
- 50 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** en que comprende, en base al peso, de 20 a 50% de irbesartán, de 1 a 70% de diluyente; de 1 a 20% aglutinante; de 4 a 8% desintegrador; de 0,25 a 5,0% antiadherente; y de 0,5 a 1,5 lubricante; y de 1 a 6% surfactivo.
- 55 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** en que dicho diluyente es hídrico de lactosa y celulosa microcristalina; dicho aglutinante es almidón pregelatinizado; dicho desintegrador es sodio de croscarmelosa; dicho antiadherente es dióxido de silicio; dicho lubricante es estearato de magnesio; y dicho surfactivo es poloxaleno 188.
- 60 7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** en que comprende, en base al peso, un 50% de irbesartán, un 10,25% de hídrico de lactosa; un 15,0% de almidón pregelatinizado; un 5,0% de sodio de croscarmelosa; un 3,0% de poloxaleno 188; un 15% de celulosa microcristalina; un 0,75% de dióxido de silicio; y un 1,0% de estearato de magnesio.
- 65 8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** en que comprende, en base al peso, un 50% de irbesartán, un 10,25% de hídrico de lactosa; un 15,0% de almidón pregelatinizado; un 5,0% de sodio de croscarmelosa; un 3,0% de poloxaleno 188; un 13% de celulosa microcristalina; un 2,75% de dióxido de silicio; y un 1,0% de estearato de magnesio.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** en que comprende, en base al peso, un 50% de irbesartán, un 20,25% de hídrico de lactosa; un 5,0% de povidone K-30; un 5,0% de sodio de croscarmelosa; un 3,0% de poloxaleno; un 15% de celulosa microcristalina; un 0,75% de dióxido de silicio; y un 1,0% de estearato de magnesio.
10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** en que comprende, en base al peso, un 50% de irbesartán, un 20,25% de hídrico de lactosa; un 5,0% de povidone K-30; un 5,0% de sodio

ES 2 205 000 T3

de croscarmelosa; un 3,0% de poloxaleno; un 13% de celulosa microcristalina; un 2,75% de dióxido de silicio; y un 1,0% de estearato de magnesio.

11. Pastilla formada a partir de una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. Pastilla según la reivindicación 11, **caracterizada** en que el peso total de dicha pastilla es de 50 a 600 mg.

13. Pastilla formada a partir de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** en que la citada pastilla se prepara mezclando una composición extragranular con unos gránulos que comprenden un antiadherente.

14. Pastilla según la reivindicación 13, **caracterizada** en que dicho antiadherente es dióxido de silicio.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
