(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 236 561**

(51) Int. Cl.[7]: **A61K 9/20**
A61K 38/55
A61K 47/02

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02758654 .4**
(86) Fecha de presentación: **20.09.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1432407**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2004**

(54) Título: **Composiciones de lisinopril que tienen DCPD de partículas grandes.**

(30) Prioridad: **24.09.2001 US 962429**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **16.07.2005**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.07.2005**

(73) Titular/es: **AstraZeneca UK Limited**
15 Stanhope Gate
London W1Y 6LN, GB

(72) Inventor/es: **Roberts, Ronald, John y**
Bowen, David, Brandon

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 236 561 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 de lisinopril que tienen DCPD de partículas grandes.

Antecedentes de la invención

El compuesto *1-(N^2-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil)-L-prolina*, que tiene el nombre genérico lisinopril, así como sus sales terapéuticamente aceptables, se describe en la patente de los Estados Unidos de América serie nº 4.374.829 (Merck & Co. Inc.). En dicha patente, el compuesto se describe en el Ejemplo 119, y se denomina como *N-α-[1(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil-L-prolina*. La Solicitud divisional de esta patente, que ha dado como resultado la patente US nº 4.472.380, reivindica composiciones farmacéuticas que incluyen composiciones farmacéuticas de lisinopril. El lisinopril es un fármaco sobre el que se ha obtenido una gran experiencia clínica. Actualmente se vende con la marca ZESTRIL® por AstraZeneca o PRINIVIL® por Merck & Co. Se vende una combinación de lisinopril e hidroclorotiazida con las marcas ZESTORETIC® por AstraZeneca o PRINZIDE® por Merck & Co. ZESTRIL® y ZESTORETIC® se fabrican mediante formación de comprimidos por granulación en húmedo, usando DCPD molido.

Una formulación de lisinopril típica consiste en lisinopril dihidratado, que puede tener cualquier dosis de 1 mg a 100 mg, las cargas (diluyentes) de fosfato cálcico dibásico dihidratado y manitol, almidón de maíz como aglutinante y agente disgregante, y estearato de magnesio como agente lubricante.

El lisinopril es un inhibidor de peptidil dipeptidasa, útil para tratar enfermedades y trastornos cardiovasculares tales como hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) en mamíferos, y especialmente en el hombre. Inhibe la enzima conversora de angiotensina (ACE) que cataliza la conversión de angiotensina I al péptido vasoconstrictor angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La inhibición de ACE da como resultado una disminución de las concentraciones de angiotensina II, lo que da como resultado una disminución de la actividad vasopresora y una reducción de la secreción de aldosterona.

Se sabe que la ACE está presente en el endotelio, y el aumento de la actividad de ACE en pacientes diabéticos, lo que da como resultado la formación de angiotensina II y la destrucción de bradiquinina, potencia el daño al endotelio provocado por la hiperglicemia. Los inhibidores de ACE, incluyendo lisinopril, inhiben la formación de angiotensina II y la ruptura de bradiquinina, y por tanto mejoran la disfunción endotelial.

El fosfato cálcico dibásico dihidratado (DCPD, $CaHPO_4.2H_2O$) es un diluyente usado en las formulaciones de comprimidos y de cápsulas. Se usa tanto como excipiente (diluyente/carga) y como fuente de calcio en suplementos nutricionales. Se usa en productos farmacéuticos debido a sus propiedades de compactación, y a las buenas propiedades de flujo, particularmente el material de grado grueso. En la industria farmacéutica se usan dos grados principales de tamaño de partículas de DCPD: el molido y el no molido. El primer material se usa típicamente en formulaciones granuladas en húmedo o compactadas mediante rodillo, mientras que el último material de grado grueso se usa típicamente en formulaciones de compresión directa.

Los sinónimos y marcas para el fosfato cálcico dibásico dihidratado son: *Cafos*; hidrogenoortofosfato de calcio dihidratado; monohidrogenofosfato de calcio dihidratado; *Calstar*; *Calipharm*; ortofosfato dicálcico; *Difos*; DI-TAB; E341; *Emcompress*; sal cálcica del ácido fosfórico (1:1) dihidratada; fosfato cálcico secundario; fosfato cálcico; y fosfato dicálcico; los dos últimos términos son términos genéricos usados habitualmente en la técnica farmacéutica.

El fosfato cálcico dibásico dihidratado es blanco, inodoro, insípido, no higroscópico, y estable a la temperatura ambiente. Sin embargo, en ciertas condiciones de temperatura y de humedad, puede perder agua de cristalización por debajo de 100ºC.

Durante el almacenamiento a largo plazo, cuando se encuentra en el producto formulado, y particularmente con formulaciones de dosis bajas, el lisinopril tiene tendencia a formar dicetopiperazina (DKP), un producto de degradación o metabolito del lisinopril, que limita el período de caducidad para formulaciones de dosis bajas. Se ha encontrado una correlación entre la cantidad y la velocidad de formación de DKP y el tamaño de partículas del excipiente de fosfato cálcico dibásico dihidratado coformulado.

Se ha descrito previamente que, cuando se formula como un comprimido con grandes tamaños de partículas de DCPD, la aspirina tiene una tendencia reducida a degradarse a ácido salicílico y a ácido acético, en comparación con la aspirina formulada como un comprimido con DCPD de tamaño de partículas más pequeño (Landin *et al*., (1994) Int. J. Pharm. 107:247-249; Landin *et al*., (1995) Int. J. Pharm. 123:143-144). El mecanismo para la degradación de la aspirina a ácido salicílico y a ácido acético es la hidrólisis (Leesen y Mattocks (1958) J. Am. Pharm. Sci. Ed., 67:329-333). El DCPD, que se sabe que se deshidrata fácilmente, proporciona agua para promover el proceso. La peor estabilidad de los comprimidos que contienen material en polvo de DCPD, comparados con el material agregado, se atribuyó a una mayor tendencia del DCPD de tamaño de partículas más pequeño a perder más agua (Landin *et al*., 1994, 1995, *más arriba*).

La ruptura del lisinopril para formar DKP, sin embargo, no es una hidrólisis (la adición de agua), sino la deshidratación (pérdida de agua) en la molécula de lisinopril. Debido a que el mecanismo de acción implicado en la degradación

de la aspirina y del lisinopril es completamente diferente, no habría sido predecible que el uso de DCPC de tamaño de partículas más grande también reduciría la cantidad de degradación del lisinopril.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende *1-(N^2-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil)-L-prolina*, y a procedimientos para obtener la composición. La *1-(N^2-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil)-L-prolina* es conocida con el nombre genérico de lisinopril. La nueva composición se obtiene con fosfato cálcico dibásico dihidratado (DCPD, $CaHPO_4.2H_2O$) que posee una superficie específica baja menor que 1,5 m^2g^{-1}, según se determina mediante adsorción de nitrógeno (método de BET). El uso de DCPD de partícula grande, en una formulación/composición de lisinopril, tiene el efecto de reducir la cantidad del producto de la degradación del lisinopril que se forma, la dicetopiperazina (DKP), lo que aumentaría el período de caducidad de los comprimidos formulados con el DCPD de partículas grandes, particularmente aquellos que contienen cantidades de dosis bajas de lisinopril.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado sorprendentemente que los comprimidos de lisinopril, formulados con DCPD (sin moler) de tamaño de partículas grande, tienen una tendencia reducida a formar el producto de degradación del lisinopril dicetopiperazina (DKP), particularmente en comprimidos de lisinopril de dosis bajas. Es un objeto de la presente invención proporcionar comprimidos de lisinopril que se han obtenido con DCPD de tamaño de partículas más grande que el usado actualmente, con la intención de reducir la cantidad de producto de degradación de DKP que se forma.

La invención no está limitada por el método de formación de los comprimidos. El DCPD de partículas grandes se puede usar para formar comprimidos de lisinopril mediante el método de granulación en húmedo empleado previamente o bien mediante un método de compresión directa, en seco, del mismo tipo, familiar a los expertos en la técnica, que el que se usa para otros productos. La cantidad de DCPD de partículas grandes puede ser tan baja como 30% (p/p) del comprimido, para obtener el beneficio de la invención.

De este modo, según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende lisinopril y DCPD, en la que el DCPD tiene una superficie específica antes de compactar o de formar los comprimidos menor que 1,5 m^2g^{-1}.

De este modo, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende lisinopril, y un excipiente, que comprende DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1} antes de la compactación o de la formación de los comprimidos, en una cantidad que es al menos 30% (p/p) de la composición.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido, producido mediante formación de comprimidos por granulación en húmedo o mediante formación de comprimidos por compresión directa en seco, que comprende lisinopril y un excipiente, que comprende DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1} antes de la formación de los comprimidos, en una cantidad que es al menos 30% (p/p) de la composición.

Según un aspecto adicional, se proporciona un comprimido que comprende lisinopril, un excipiente que comprende manitol y DCPD, y estearato de magnesio, y almidón de maíz.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido que contiene una cantidad de lisinopril seleccionada de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg, en la que la cantidad de lisinopril se expresa como el peso de lisinopril anhidro (por ejemplo, los comprimidos de Zestril de 30 mg contienen 32,67 mg de lisinopril dihidratado).

En una realización preferida de cada uno de los aspectos de la presente invención, el fosfato cálcico dibásico dihidratado tiene una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}, más preferiblemente menor que 1,25 m^2g^{-1}, aún más preferiblemente menor que 0,9 m^2g^{-1}, incluso aún más preferiblemente menor que 0,5 m^2g^{-1}. En cada caso, la superficie específica indicada se refiere a la superficie específica antes de cualquier compactación o compresión que se realiza durante la formación de los comprimidos. En una realización, el fosfato cálcico dibásico dihidratado usado en la invención tiene una superficie específica en el intervalo de 0,2 a 1,5 m^2g^{-1}, preferiblemente entre 0,3 m^2g^{-1} y 0,9 m^2g^{-1}.

En realizaciones adicionales de la invención, la cantidad de DCPD es al menos 50% (p/p) del comprimido, al menos 60% (p/p) del comprimido, y está en el intervalo de 50% (p/p) hasta 70% (p/p) del comprimido. El excipiente puede comprender además al menos 10% (p/p) de manitol. En Bavitz, J.F. y Shiromani, P.K., 1986, Drug Dev. Ind. Pharm. 12, 2481-92 y en Shiromani, P.K., y Bavitz, J.F., 1988, Drug Dev. Ind. Pharm. 14, 1375-87, se pueden encontrar composiciones detalladas de formulaciones específicas que son adecuadas para la presente invención.

Se cree que la reducción de la cantidad de producto de degradación del lisinopril es debida a la reducción de la superficie específica del diluyente DCPD. En consecuencia, se apreciará que la invención no está restringida a la situación en la que sustancialmente todo el DCPD está dentro de un intervalo estrecho (pero grande) de tamaños, sino también cubre mezclas de DCPD de tamaños grandes y pequeños de partículas que poseen la superficie específica

deseada. Tales mezclas se podrían formar, por ejemplo, combinando DCPD molido y sin moler. La limitación de la SSA (= superficie específica) es una medida de la superficie total a la que se pueden adaptar por lo tanto las mezclas.

En una realización particular, el lisinopril usado según la invención es lisinopril dihidratado. Sin embargo, también se contemplan otras formas sólidas de lisinopril, tales como otros polimorfos, solvatos o monohidratos. De este modo, mediante la expresión "cualquier forma" se incluyen formas solvatadas y desolvatadas, formas cristalinas y formas amorfas.

La presente invención se apoya en el uso de grados de DCPD que se usan habitualmente en técnicas de compresión directa; de este modo, las personas o compañías interesadas en preparar comprimidos de lisinopril, que habitualmente utilizan la compresión/compactación directa o las técnicas de granulación en seco, se beneficiarán particularmente de la presente invención.

Se ha descubierto que los comprimidos de lisinopril de dosis de 2,5 mg son menos susceptibles a la formación de DKP a lo largo del tiempo cuando se usa DCPD con una superficie específica (SSA) menor que la usada convencionalmente para la granulación en húmedo. Por lo tanto, se apreciará que, debido a la menor tendencia del DCPD a deshidratarse, habrán mejoras potenciales en el período de caducidad de los comprimidos de lisinopril obtenidos con DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}, particularmente de comprimidos de dosis bajas tales como 5 mg o 2,5 mg.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una estabilidad mejorada de los comprimidos de lisinopril de 2,5 mg, que comprende usar o incorporar fosfato cálcico dibásico dihidratado con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}. Esto se puede efectuar sustituyendo DCPD molido, usado habitualmente, por DCPD sin moler.

El término estable, como se usa aquí, se refiere a la tendencia a permanecer sustancialmente en la misma forma física durante al menos 6 meses, más preferiblemente al menos un año, aún más preferiblemente al menos 3 años, incluso aún más preferiblemente al menos 5 años, cuando se almacena en condiciones ambientales (25ºC/60% de RH) sin tratamiento externo.

La invención descansa en el uso de fosfato cálcico dibásico con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}. Algunos fabricantes de fosfato cálcico dibásico serán capaces de proporcionar la SSA deseada del producto según se les solicite. Otros venden grados específicos de fosfato cálcico dibásico (es decir, el fosfato cálcico dihidratado de grado de compresión directa Rhodia Di-Tab™ tiene una SSA de 0,77 m^2g^{-1}; Landin *et al*., Int. J. Pharm. (1994) 107:247-249). La SSA del fosfato cálcico dibásico dihidratado se puede determinar mediante el método de BET usando adsorción de nitrógeno en un aparato Micromeritics Flowsorb II (Bunauer *et al*., (1938) J. Am. Chem. Soc., 60:309-319).

"Zestril" y "Zestoretic" han recibido la aprobación normativa para uso en las siguientes indicaciones:

Hipertensión

El "Zestril" está indicado en el tratamiento de hipertensión arterial idiopática y en hipertensión renovascular. Se puede usar solo o concomitantemente con otras clases de agentes antihipertensivos.

El "Zestoretic" está indicado en el tratamiento de hipertensión.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

El "Zestril" está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva como tratamiento complementario con diuréticos y, cuando sea apropiado, con digitalis. Las dosis elevadas reducen el riesgo de los desenlaces clínicos combinados de mortalidad y hospitalización.

Infarto Agudo de Miocardio

El "Zestril" está indicado para el tratamiento de pacientes hemodinámicamente estables dentro de las 24 horas de un infarto agudo de miocardio, para prevenir el desarrollo subsiguiente de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca, y para mejorar la supervivencia. Los pacientes deben recibir, según sea apropiado, los tratamientos estándares recomendados tales como trombolíticos, aspirina y beta-bloqueantes.

Complicaciones Renales y Retinianas de la Diabetes Mellitus

En pacientes normotensos con diabetes mellitus insulinodependiente y en pacientes hipertensos con diabetes mellitus no insulinodependiente, que tienen nefropatía incipiente caracterizada por microalbuminuria, el "Zestril" reduce la velocidad de eliminación de la albúmina en orina. El "Zestril" reduce el riesgo de progresión de retinopatía en pacientes normotensos con diabetes mellitus insulinodependiente.

Según la invención, se proporciona además una composición farmacéutica que comprende lisinopril como ingrediente activo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente

otros ingredientes terapéuticos, producida mediante un procedimiento que comprende mezclar lisinopril y DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}.

Las composiciones que comprenden otros ingredientes terapéuticos son especialmente de interés en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio, y en complicaciones renales y retinianas de la diabetes mellitus.

La invención también proporciona el uso de lisinopril y fosfato cálcico dibásico dihidratado con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1} en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una patología de tipo cardiovascular, y en particular una patología de insuficiencia cardíaca hipertensiva o congestiva, cuyo uso comprende administrar a la persona que sufre dicha patología una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de lisinopril producida mediante un procedimiento que comprende mezclar lisinopril y DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende lisinopril producida mediante un procedimiento que comprende mezclar lisinopril y DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}, para uso en el tratamiento de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca congestiva, del infarto agudo de miocardio, y en complicaciones renales y retinianas de la diabetes mellitus.

La invención también proporciona el uso de una composición de lisinopril producida mediante un procedimiento que comprende mezclar lisinopril y DCPD con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1}, en el tratamiento de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca congestiva, del infarto agudo de miocardio, y en complicaciones renales y retinianas de la diabetes mellitus.

Se puede emplear cualquier vía adecuada de administración para proporcionar al paciente una dosis eficaz de fármaco que comprenda lisinopril según la invención. Por ejemplo, se pueden emplear formulaciones perorales o parenterales, y similares. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, comprimidos, dispersiones, suspensiones y similares, por ejemplo cápsulas y/o comprimidos recubiertos entéricamente, cápsulas y/o comprimidos que contienen peletes de lisinopril recubiertos entéricamente. En todas las formas de dosificación, el lisinopril se puede mezclar con otros constituyentes adecuados. Una vía de administración es la peroral usando comprimidos de fusión rápida.

Las composiciones de la invención comprenden el compuesto de la invención. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia.

En la práctica de la invención, la vía más adecuada de administración, así como la magnitud de la dosis terapéutica de una composición farmacéutica que comprende lisinopril según la presente invención, dependerá en cualquier caso de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad a tratar. La dosis y la frecuencia de la dosis también puede variar según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual.

En general, una forma de dosificación oral adecuada puede cubrir un intervalo de dosificación de 0,5 mg hasta 150 mg de dosis diaria total, administrada en una única dosis o en dosis igualmente divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 mg hasta 60 mg.

También se pueden usar terapias de combinación que comprenden lisinopril según la presente invención y otros ingredientes activos, en formas de dosificación separadas, o en una forma de dosificación fija. Los ejemplos de tales ingredientes activos incluyen compuestos antibacterianos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiácidos, alginatos, agentes procinéticos, otros agentes antihipertensivos, diuréticos, digitalis, trombolíticos, aspirina y betabloqueantes.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Estudio de estabilidad a lo largo del tiempo de la cantidad de formación de DKP en comprimidos de lisinopril de 2,5 mg que contienen diferentes fuentes de DCPD

Se prepararon comprimidos de lisinopril (2,5 mg) con diversos tipos de DCPD según métodos estándares de granulación en húmedo.

Los datos de estabilidad procedentes de comprimidos de Zestril que contienen 2,5 mg de lisinopril dihidratado (Tabla 1), almacenados a 50ºC, y diferentes tamaños de partículas de DCPD, mostraron que la degradación ocurrió rápidamente en aquellos comprimidos que contienen DCPD molido (tamaño pequeño de partículas, SSA elevada). Es interesante señalar que los tamaños más grandes de partículas de DCPD confieren estabilidad a la formulación, dando potencialmente una ventaja de mayor estabilidad y de este modo un período de caducidad más prolongado al producto.

La degradación se determinó usando cromatografía analítica de líquidos de altas prestaciones (HPLC).

TABLA 1

Formación de dicetopiperazina (DKP) en una formulación de 2,5 mg de Zestril a 50ºC con diferentes superficies específicas (SSA) de fosfato cálcico dibásico dihidratado (DCPD)			
Fuente de DCPD	SSA	DKP (%)	DKP (%)
	(m^2g^{-1})	1 mes	2 meses
Calipharm sin moler	0,40	0,50	0,97
Kyowa	0,85	0,54	1,57
Calipharm molido	1,79	1,16	2,00

La mayor estabilidad, que se correlaciona con un aumento del tamaño de partículas, es debida a la forma de las partículas primarias, y es un resultado de la estructura cristalina del DCPD. La estructura cristalina del DCPD consiste en láminas compactas compuestas de cadenas paralelas en las que los iones de calcio están coordinados con seis átomos de oxígeno de los aniones, y con dos átomos de oxígeno de las moléculas de agua del dihidrato (Curry y Jones, (1971) J. Chem. Soc. A. 23:3725-3729). Dos láminas forman capas con el agua interaccionando entre las láminas, y esta estructura de tipo capa se refleja en la morfología de tipo placa de los cristales. La deshidratación tiene lugar a través de los bordes de la placa, y por lo tanto la molienda de las placas más grandes aumenta el área superficial disponible para la pérdida de agua, dando como resultado una deshidratación más rápida a medida que se reduce el tamaño de partículas.

La estabilidad del DCPD se puede determinar mediante análisis termogravimétrico (TGA). La determinación del comienzo para la deshidratación del DCPD se puede usar como un indicador de la estabilidad química del lisinopril en la formulación. Cuanto mayor sea la temperatura de deshidratación de la primera pérdida de agua del DCPD, más estable es entonces el producto formulado. En la Tabla 2 se muestran los datos para un número de fuentes de DCPD.

TABLA 2

El efecto de la fuente de fosfato cálcico dibásico dihidratado y la relación entre la superficie específica (SSA) y el comienzo de la primera pérdida de agua según se mide mediante TGA		
Fuente de DCPD	SSA	Comienzo para la primera pérdida de agua
	(m^2g^{-1})	
Emcompress	0,36	74,7
Calipharm (sin moler)	0,40	72,1
Calipharm (molido)	1,79	56,6
Monsanto	1,87	65,5
Stauffer	2,10	59,2

A partir de los datos en la Tabla 2 se puede observar que las fuentes de DCPD con superficies específicas menores que 1,5 m^2g^{-1} tienen comienzos mucho mayores para la primera pérdida de agua de hidratación. Esto refleja la misma tendencia encontrada para la estabilidad de las formulaciones de 2,5 mg de Zestril (Tabla 1), por cuanto las formulaciones que contienen DCPD que tienen superficies específicas menores que 1,5 m^2g^{-1} confieren estabilidad química a la formulación.

Superficie Específica Mediante Nitrógeno

La superficie específica del DCPD se determina mediante el método de BET usando adsorción de nitrógeno en un Micromeritics Flowsorb II. Primeramente, las muestras se desgasificaron a vacío a 50ºC durante 24 horas.

Análisis Termogravimétrico

El análisis termogravimétrico (TGA, Mettler TG50) se llevó a cabo en muestras (10-30 mg) a lo largo de un intervalo de temperaturas de 25-300ºC y calentando a 10ºC min^{-1} usando una purga de nitrógeno (100 ml min^{-1}).

Ejemplo 2

Formulaciones

Las formulaciones típicas de los comprimidos consisten en:

un fármaco (que oscila de 1%-50%);

una carga (excipiente, diluyente), que puede ser típicamente fosfato cálcico dibásico dihidratado, o celulosa microcristalina o lactosa o manitol;

un agente aglutinante, que puede ser típicamente polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC) o celulosa microcristalina o almidón pregelificado;

un agente disgregante, que puede ser típicamente croscarmelosa sódica o glicolato de almidón sódico o almidón; y

un agente lubricante, que puede ser típicamente estearato de magnesio y/o un agente de deslizamiento que es típicamente talco.

En la Tabla 3 se muestran formulaciones que cubren los extremos de 1% de fármaco y 50% de fármaco como un ejemplo.

TABLA 3

Formulaciones típicas de comprimidos que contienen 1 y 50% de fármaco		
Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)
fármaco	1	50
carga	88	29
agente aglutinante	5	10
agente disgregante	5	10
agente lubricante	1	1

En una realización preferida de la presente invención, unas formulaciones típicas que contienen lisinopril, o lisinopril e hidroclorotiazida como fármaco (en cantidades que oscilan de 0,5 mg-50 mg), consisten en fosfato cálcico dibásico dihidratado de tamaño grande de partículas como el excipiente principal, que puede ser el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% del peso total del comprimido, o cualquier cantidad en el intervalo de 30-95% del peso total del comprimido.

La invención es particularmente apropiada para composiciones de lisinopril (tales como comprimidos) que comprenden una cantidad de DCPD que es al menos 30%, y preferiblemente al menos 50%, del peso total de la composición (es decir del comprimido). Se prefieren particularmente los comprimidos que comprenden DCPD como el diluyente principal en una cantidad de al menos 50% del peso total del comprimido.

En Bavitz, J.F., y Shiromani, P.K., 1986, Drug Dev. Ind. Pharm. 12, 2481-92 y en Shiromani, P.K., y Bavitz, J.F., 1988, Drug Dev. Ind. Pharm. 14, 1375-87, se pueden encontrar composiciones detalladas de formulaciones específicas que son adecuadas para la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende lisinopril y un excipiente, que comprende fosfato cálcico dibásico dihidratado (DCPD) en una cantidad que es al menos 30% (p/p) de la composición, teniendo dicho DCPD una superficie específica, antes de cualquier formación de los comprimidos de la composición, menor que 1,5 m^2g^{-1}.

2. La composición sólida de la reivindicación 1, que es un comprimido producido mediante un procedimiento de formación de comprimidos por granulación en húmedo.

3. El comprimido de la reivindicación 2, en el que el DCPD tiene una superficie específica, antes de la formación de los comprimidos, menor que 0,9 m^2g^{-1}.

4. El comprimido de la reivindicación 3, en el que el excipiente comprende DCPD en una cantidad que es al menos 50% (p/p) del comprimido.

5. El comprimido de la reivindicación 4, en el que el excipiente comprende además manitol en una cantidad que es al menos 10% (p/p) del comprimido.

6. El comprimido de la reivindicación 2, en el que el excipiente comprende DCPD en una cantidad que es al menos 50% (p/p) del comprimido.

7. El comprimido de la reivindicación 6, en el que el excipiente comprende además manitol en una cantidad que es al menos 10% (p/p) del comprimido.

8. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, que es un comprimido producido mediante un procedimiento de formación de comprimidos por compresión directa.

9. El comprimido de la reivindicación 8, en el que el DCPD tiene una superficie específica, antes de la formación de los comprimidos, menor que 0,9 m^2g^{-1}.

10. El comprimido de la reivindicación 9, en el que el excipiente comprende DCPD en una cantidad que es al menos 50% (p/p) del comprimido.

11. El comprimido de la reivindicación 10, en el que el excipiente comprende además manitol en una cantidad que es al menos 10% (p/p) del comprimido.

12. El comprimido de la reivindicación 8, en el que el excipiente comprende DCPD en una cantidad que es al menos 50% (p/p) del comprimido.

13. El comprimido de la reivindicación 12, en el que el excipiente comprende además manitol en una cantidad que es al menos 10% (p/p) del comprimido.

14. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 10 ó 12, en el que el lisinopril es lisinopril dihidratado.

15. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 10 ó 12, en el que la cantidad de lisinopril se selecciona del grupo que consiste en: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg.

16. El uso de fosfato cálcico dibásico dihidratado (DCPD) que tiene una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1} para preparar una composición según la reivindicación 1, 2 u 8.

17. El uso de fosfato cálcico dibásico dihidratado (DCPD) que tiene una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1} para preparar un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 ó 9 a 15.

18. El uso de lisinopril y de fosfato cálcico dibásico dihidratado con una superficie específica menor que 1,5 m^2g^{-1} en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca hipertensiva o congestiva.