



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 770**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08717753 .1**

96 Fecha de presentación : **13.03.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2120884**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica.**

30 Prioridad: **14.03.2007 EP 07104157**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es: **Thomas, Ruediger y
Maerz, Frieder**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 770 T3

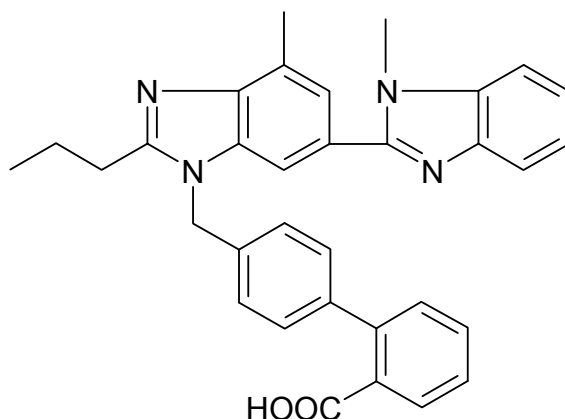
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 La presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico o capa de comprimido que comprende al ingrediente activo telmisartán, un agente básico y sorbitol.

10 El telmisartán es un antagonista del receptor de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas descritas en el documento EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico que tiene la siguiente estructura:



15 El telmisartán se fabrica y suministra en forma de ácido libre. Se caracteriza por una muy escasa solubilidad en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal entre pH 1 a 7. Como se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, el polimorfo B de menor punto de fusión se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de más alto punto de fusión. Además, el telmisartán puede prepararse en forma amorfa, es decir, como una clase de disolución solidificada o cristal que tiene una temperatura de transición al cristal Tg de > 50°C o preferiblemente > 80°C.

20 El telmisartán está disponible comercialmente como comprimidos en dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg. Los comprimidos de 20 mg son redondos, midiendo 7 mm de diámetro y aproximadamente 2,5 mm de altura. Los comprimidos de 40 mg y 80 mg son de formas ovales como son los comprimidos bicapa comercializados que contienen hidroclorotiazida (HCTZ) como un segundo ingrediente activo. Las longitudes de los productos de forma oval están entre 12 mm y 16,2 mm, la anchura oscila de 5,8 mm a 7,9 mm y el espesor es de 3,8 mm hasta 6,2 mm.

30 La potencia farmacológica del telmisartán necesita el uso de un diluyente en un comprimido. Además de la preparación de liberación inmediata para ser tragada, es adicionalmente deseable formular comprimidos o capas de comprimidos que contengan telmisartán en analogía a la descripción dada en el monográfico de Farmacopea Europea 'Tablets for Use in the Mouth'. Como se describe en el documento WO 03/059327 esto significa características de disolución determinadas por un procedimiento de erosión más que la desintegración de la matriz y necesita un diluyente soluble en agua adecuado. El documento WO 03/059327 describe sorbitol como un diluyente preferido para el telmisartán y también las composiciones farmacéuticas registradas de telmisartán comprenden sorbitol como un relleno. Además, el sorbitol es normalmente un excipiente más barato que los rellenos alternativos tales como xilitol.

40 El documento WO 2006/048208 describe capas de comprimidos que comprenden telmisartán amorfo junto con un agente básico y un diluyente soluble, así como sus indicaciones terapéuticas.

45 De manera adicional, la poca solubilidad y carácter lipofílico del telmisartán requiere medidas específicas para alcanzar los grados de disolución registrados de telmisartán del comprimido o capa de comprimido, respectivamente. Según la definición del monográfico de USP, Q necesita ser mayor que 5%, preferiblemente mayor que 85%. Así, de acuerdo con la presente invención, tiene que asegurarse que al menos el 75% y típicamente al menos el 85% de la carga de fármaco de telmisartán se disuelve después de 30 min.

Según el documento WO 03/059327, dichas medidas son la presencia de un agente básico en el comprimido que soporta la disolución de telmisartán en un medio acuoso, y el uso de la forma amorfa del telmisartán que puede obtenerse por secado por pulverización.

Se define D(0,5) como el tamaño de partícula en que el 50% del volumen de las partículas de una sustancia usada está por debajo del correspondiente valor numérico D(0,5), el tamaño en D(0,5) del telmisartán amorfo usado para preparar las composiciones registradas de telmisartán está en el intervalo de 20-55 μm mientras que el tamaño de partícula D(0,5) del sorbitol está en el intervalo de 160-190 μm , es decir superior a 150 μm .

5 Menores tamaños de partícula del sorbitol mejorarían la estabilidad frente a la rotura de la mezcla del sorbitol de relleno, el agente activo telmisartán y otros componentes de la composición farmacéutica y darían por resultado una homogeneidad mejorada y más fácilmente reproducible de la composición farmacéutica. Sin embargo, los tamaños de partícula del sorbitol por debajo de 150 μm no dan por resultado comprimidos de la dureza requerida, que para los comprimidos de telmisartán de 80 mg según el ejemplo 1 necesita ser mayor que 100 N, preferiblemente mayor que 130 N, determinada como fortaleza de rotura con un instrumento Erweka TBH30. Expresado como fortaleza tensora como se describe por Newton et al. (J. Pharm. Pharmac. 23 Suppl., 195S-201S (1971)) para comprimidos redondos de caras planas tales como el comprimido según el ejemplo 2, éste es equivalente a al menos 1,6 N/mm², preferiblemente >2,1 N/mm².

10 Un farmacéutico sabe que deshacer la mezcla de componentes es un problema técnico observado generalmente si los tamaños de partícula del ingrediente activo por un lado y el diluyente por el otro, difieren en más que un factor de dos como es el caso para la composición registrada que comprende telmisartán y sorbitol (típicamente 175 μm (sorbitol) : 38 μm (telmisartán) = 4,6). Esta considerable diferencia de tamaño ocasiona eventualmente una composición que tiene que descartarse porque no marca las especificaciones técnicas registradas.

15 En la producción farmacéutica, la dureza específica de los comprimidos se alcanza normalmente mediante el ajuste apropiado de la presión de compactación. Hasta la tensión máxima permitida para el mecanizado, este procedimiento permite la compensación para variaciones de carga a carga de capacidad de compactación, que se provoca sucesivamente por variaciones naturales en los parámetros físicos de los ingredientes. Por ejemplo, el telmisartán amorfo secado por pulverización fabricado según el método descrito en el documento WO 03/059327, puede tener densidades aparentes entre 0,4 y 0,6 g/ml.

Además, se sabe que la compresión a niveles superiores de dureza puede llevar a la disolución dañada. Así no es posible obtener previamente de forma consistente comprimidos o capas de comprimido que comprenden telmisartán mostrando grados de disolución y niveles de dureza que estén ambos a los niveles más preferibles.

20 La solicitante ha encontrado ahora, sorprendentemente, que no el tamaño de partícula sino el área de superficie específica del sorbitol usado en la preparación de un comprimido o capa de comprimido que comprende telmisartán, determina en primer lugar la dureza del comprimido o capa de comprimido y el grado de disolución del ingrediente activo telmisartán. Así, la presente invención enseña a usar sorbitol con un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g para la preparación de comprimidos o capas de comprimido de telmisartán, mientras anteriormente el sorbitol usado tenía un área de superficie específica de entre 0,3-0,7 m²/g.

30 El área de superficie específica se determina bajo la consideración del monográfico de USP <846>, método 2, usando un instrumento BET calibrado adecuado (Micromeritics ASAP 2400 o equivalente), a 77°K con nitrógeno. El peso de la muestra es de 3 g a 5 g. La muestra se desgasifica a 40°C durante 2 horas al vacío. Una determinación de 6 puntos se hace a p/p0 = 0,07 – 0,22.

35 Los comprimidos fabricados según la invención muestran dureza mejorada además de mayores grados de disolución dentro del intervalo preferido de presión de compactación de <60% de fortaleza máxima de mecanizado. Además, la capacidad de reproducción de los parámetros de disolución y dureza se mejoran significativamente, dando por resultado tanto menor variación intra-carga como menor variación inter-carga. Esto minimiza el riesgo de no conformidad a las especificaciones registradas.

40 La composición farmacéutica descrita en la presente invención puede usarse también como una capa de comprimido separada en una combinación de dosis fija que combina telmisartán con uno o más ingredientes activos adicionales, por ejemplo, en comprimidos bicapa o tricapa. Ejemplos de dichos ingredientes activos distintos en una capa separada combinada con una capa que comprende telmisartán son diuréticos tales como hidroclorotiazida, antagonistas del receptor de calcio tal como amlodipina, inhibidores de ACE tales como enalapril, lisinopril, ramipril, etc., inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como simvastatina o atorvastatina, agentes anti-diabéticos tales como metformina, glitazonas e inhibidores de DPP-IV.

45 Así, una realización de la presente invención es un comprimido o capa de comprimido farmacéutico que comprende por ejemplo, en una matriz de comprimido disuelto, el antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán, un agente básico y sorbitol como un diluyente, caracterizado en que el sorbitol tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g. Un intervalo preferido del área de superficie específica de sorbitol es de 1,4-3,0 m²/g y el intervalo más preferido es de 2,0-2,5 m²/g.

50 De manera adicional, el sorbitol usado para preparados según la presente invención, pueden caracterizarse por tamaños de partícula D(0,5) en el intervalo de 100-350 μm , mientras que los tamaños preferidos están en el intervalo de 120-300 μm y los tamaños más preferidos están entre 150-250 μm .

5 Para alcanzar el grado de disolución registrado requerido del agente activo telmisartán, se usa preferiblemente en una forma amorfa con partículas de tamaño menor que 80 μm , preferiblemente 20-55 μm . Dicha forma amorfa de telmisartán puede producirse por cualquier método adecuado conocido por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por liofilización de disoluciones acuosas, recubrimiento de partículas de soporte en un lecho fluidizado, y deposición de disolvente en gránulos de azúcar u otros soportes. Preferiblemente, sin embargo, el telmisartán sustancialmente amorfo se prepara por un método de secado por pulverización como se describe en el documento WO 03/059327 en el que el telmisartán se prepara disolviéndolo en agua purificada con la ayuda de uno o más agentes básicos como hidróxido sódico y/o meglumina. Opcionalmente, pueden añadirse un solubilizante y/o un retardante de la recristalización. El contenido en materia seca de la disolución acuosa después se seca por pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas mayores de, por ejemplo, entre 50°C y 100°C en un secador por pulverización con corrientes paralelas o contracorriente, a una presión de pulverización de, por ejemplo, 1 a 5 bares. En términos generales, las condiciones del secado por pulverización se eligen preferiblemente de tal manera que se obtenga un granulado secado por pulverización con una humedad residual $\leq 5\%$ en peso, preferiblemente $\leq 3,5\%$ en peso, en el ciclón de separación. Para este fin, la temperatura del aire de salida del secador por pulverización preferiblemente se mantiene a un valor comprendido entre aproximadamente 80°C y 90°C, mientras que los otros parámetros del proceso tales como la presión de pulverización, la velocidad de pulverización, la temperatura del aire de entrada, etc. se ajustan en consecuencia. El granulado secado por pulverización obtenido es preferiblemente un polvo fino que tiene la siguiente distribución de tamaño de partículas:

25 d_{10} : $\leq 20\ \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 10\ \mu\text{m}$
 d_{50} : $\leq 80\ \mu\text{m}$, preferiblemente de 20 a 55 μm
 d_{90} : $\leq 350\ \mu\text{m}$, preferiblemente de 50 a 150 μm

30 Después del secado por pulverización, el ingrediente activo telmisartán, así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización, están en un estado sustancialmente amorfo sin que sea detectable ninguna cristalinidad. Puede hacerse una distinción entre gránulos de telmisartán de baja densidad (0,4 - 0,5 g/ml) y alta densidad (0,5 - 0,6 g/ml) obtenidos.

35 Basado en 100 partes en peso de telmisartán, el granulado secado por pulverización preferiblemente contiene de 5 a 200 partes en peso de agente básico y, opcionalmente, solubilizante y/o retardante de la cristalización. Son ejemplos específicos de agentes básicos adecuados los hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH; los aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; y meglumina (N-metil-D-glucamina), prefiriéndose el NaOH y la meglumina.

40 Un comprimido según la presente invención contiene generalmente entre 10 a 160 mg, preferiblemente 20 a 80 mg o 40 a 80 mg, de telmisartán. Fortalezas de dosis preferidas de telmisartán son 20 mg, 40 mg y 80 mg.

45 En otra realización el comprimido o capa de comprimido que comprende telmisartán, sorbitol y un agente básico adicionalmente comprende excipientes y/o adyuvantes tales como aglutinantes, vehículos, disgregantes, rellenos, lubricantes, agentes de control de flujo, retardantes de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes del control de pH, tensioactivos y emulsionantes. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición del comprimido o capa del comprimido preferiblemente se eligen de tal manera que se obtenga una matriz de comprimido de disolución rápida, no ácida.

50 Un comprimido o capa de comprimido según la presente invención comprende generalmente de 3 a 50% en peso, preferiblemente de 5 a 35% en peso de telmisartán; de 0,25% a 20% en peso, preferiblemente de 0,40% a 15% en peso de agente básico; y de 30 a 95% en peso, preferiblemente de 60 a 80% en peso de sorbitol.

55 La mezcla se realiza en dos etapas, es decir, en una primera etapa de mezcla, se mezclan el granulado secado por pulverización y el diluyente usando, por ejemplo, un mezclador de alta cizalla o un mezclador de caída libre y, en una segunda etapa de mezcla, se amasa el lubricante con la premezcla, preferiblemente también en condiciones de alta cizalla. Así, un lubricante tal como estearato de magnesio se añade generalmente a la premezcla en una cantidad de 0,1 a 5 % en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso, en base al peso de la composición del comprimido o capa de comprimido. El método de la invención no se limita sin embargo a estos procedimientos de mezcla y, generalmente, pueden emplearse procedimientos alternativos de mezcla en las diversas etapas del procedimiento.

60 Otros constituyentes (opcionales) pueden elegirse entre uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas:

de 10% a 30% en peso, preferiblemente de 15% a 25% en peso de aglutinantes y vehículos;
0,01- 5 % en peso de disgregante;

- de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 3% en peso, de lubricantes;
 de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,3 a 2% en peso de agentes de control de flujo;
 de 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 2 a 8% en peso, de retardantes de la cristalización;
 de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8% en peso, de solubilizantes;
 de 0,01 a 1,5% en peso, preferiblemente de 0,1 a 0,8% en peso, de agentes colorantes;
 de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8% en peso, de agentes de control del pH;
 de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,05 a 1% en peso de tensioactivos y emulsionantes.
- 5
- 10 Los comprimidos de la presente invención son ligeramente higroscópicos y, por lo tanto, preferiblemente se envasan usando un material de envasado impermeable a la humedad tal como blísteres de papel de aluminio o tubos de polipropileno y frascos de HDPE que preferiblemente contienen un desecante.
- Un método preferido para producir un comprimido o capa de comprimido de acuerdo con la presente invención comprende
- 15 a) preparar una disolución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un retardante de la cristalización;
 b) secar por pulverización dicha disolución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización;
 c) mezclar dicho granulado seco por pulverizado con un sorbitol que tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g para obtener una premezcla;
 20 d) mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final;
 e) opcionalmente, añadir otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d); y
 f) comprimir dicha mezcla final a un comprimido o capa de comprimido.
- 25 Dicho método puede usarse para la fabricación de un comprimido o capa de comprimido según la presente invención para tratar la hipertensión, o bien sola o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina de pecho estable crónica, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración a la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad,
 30 dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas en suero de proteína C-reactiva, concentraciones elevadas en suero de lipoproteína(a), concentración elevada en suero de homocisteína, concentración elevada en suero de lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración elevada en suero de fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración reducida en suero de lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración reducida en suero de HDL(2b)-colesterol, concentración reducida en suero de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.
- 35 Se prefiere particularmente el tratamiento adicional o prevención de la angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.
- 40 Finalmente, una capa de comprimido según la presente invención puede comprimirse con una o más composiciones de capa de comprimido que comprenden otros ingredientes activos en comprimidos multicapa tales como comprimidos bi- y tricapa del peso de comprimido diana con tamaño apropiado y fortaleza de fractura, usando una prensa de comprimidos apropiada. Opcionalmente, durante la fabricación de los comprimidos se puede usar un sistema apropiado de pulverización externa de lubricante para las matrices y punzones para mejorar la lubricación.
- 45 Para ilustrar aún más la presente invención, se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

50

EJEMPLO 1: Comprimido (capa) que comprende 80 mg de telmisartán

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán
Telmisartán	80,000	16,667
Hidróxido de sodio	6,720	1,400
Povidona	24,000	5,000
Meglumina	24,000	5,000
Sorbitol 2 m ² /g	337,280	70,267
Estearato de magnesio	8,000	1,667
Agua purificada *	*	*
Capa total de telmisartán	480,000	100,000

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 2: Comprimido (capa) que comprende 40 mg de telmisartán

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán
Telmisartán	40,000	16,667
Hidróxido de sodio	3,360	1,400
Povidona	12,000	5,000
Meglumina	12,000	5,000
Sorbitol 2 m ² /g	168,640	70,267
Estearato de magnesio	4,000	1,667
Agua purificada *	*	*
Capa total de telmisartán	240,000	100,000

* Componente volátil, no está presente en el producto final

5 Ejemplo 3: Comprimido (capa) que comprende 20 mg de telmisartán

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán
Telmisartán	20,000	16,667
Hidróxido de sodio	1,680	1,400
Povidona	6,000	5,000
Meglumina	6,000	5,000
Sorbitol (2 m ² /g)	84,320	70,267
Estearato de magnesio	2,000	1,667
Agua purificada *	*	*
Capa total de telmisartán	120,000	100,000

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 4: **Comprimido bicapa de 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida (HCTZ)**

Constituyentes	mg por comprimido	% de capa de telmisartán	% de capa de HCTZ
Telmisartán	80,000	16,667	
Hidróxido de sodio	6,720	1,400	
Povidona	24,000	5,000	
Meglumina	24,000	5,000	
Sorbitol 2 m ² /g	337,280	70,267	
Estearato de magnesio	8,000	1,667	
Agua purificada *	*	*	
Capa total de telmisartán	480,000	100,000	
Hidroclorotiazida	12,500		6,250
Monohidrato de lactosa	112,170		56,085
Celulosa microcristalina	64,000		32,000
Óxido de hierro rojo	0,330		0,165
Almidón-glicolato de sodio	4,000		2,000
Almidón de maíz seco	6,000		3,000
Estearato de magnesio	1,000		0,500
Capa total de HCTZ	200,000		100,000
Comprimido bicapa total	680,000		

* Componente volátil, no está presente en el producto final

Ejemplo 5: **Comparación de la dureza del comprimido (capa) de 80 mg de telmisartán**
 Comprimido de forma ovalada, 16,2 mm x 7,9 mm x 4,6 mm (L x P x A)

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (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
		13	20	20	35	RSD (%)
		79	21	194	1,6	mínima
		122	38	351	4,4	máxima

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (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
		7	7	7	1,0	RSD (%)
		189	20	185	0,8	mínima
		222	24	222	1,1	máxima

5 * LD = baja densidad 0,4 - 0,5 g/ml
 ** HD = alta densidad 0,5 - 0,6 g/ml

10

15

Ejemplo 6: Comparación del grado de disolución del comprimido (capa) de 80 mg de telmisartán

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)	
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	media
		82	72	4	mínima
		91	85	12	máxima
			2		≤ 75 (n)

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)	
LD	n° 75	95	95	0	
HD	n° 72	93	84	9	
	n° 73	95	91	4	
	n° 74	94	93	1	
	606035	87	84	3	
	606036	84	78	6	
	606037	87	83	4	
	702619	94	93	1	
		91	87	4	media
		84	78	0	mínima
		95	95	9	máxima
			0		≤ 75 (n)

Ejemplo 7: **Comparación de la dureza del comprimido (capa) de 20 mg de telmisartán**
Comprimido de forma redonda, diámetro de 7 mm, espesor de 2,5 mm

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza tensora (N/mm ²)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión de compactación	
						Dureza (MPa/N)	Fuerza tensora
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

media

5 b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza tensora (N/mm ²)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Compactación / Presión	
						Dureza (MPa/N)	Fuerza tensora
HD	702914	67	9,5	2,4	247	3,7	101

Ejemplo 8: **Comparación de dureza de la capa del comprimido de telmisartán**

(Comprimido bicapa de 80 mg de telmisartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida)

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (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	Media

5 b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (Mpa/N)
HD	609031	180	14	129	0,7

Ejemplo 9: **Comparación del grado de disolución de telmisartán**

(Comprimido bicapa de 80 mg de telmisartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida)

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)	
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	media
		94	88	2	mínima
		102	99	6	máxima

5

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Valor medio de disolución (%)	Valor mínimo único de disolución (%)	Variación del Valor de disolución (medio-mínimo) (%)
HD	609031	97	94	3

Ejemplo 10: **Comparación de dureza del comprimido (capa) de 40 mg de telmisartán**
(Comprimido de forma ovalada, 12,0 mm x 5,8 mm x 3,8 mm (L x P x A))

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Presión de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (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	media

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 1,3 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	710507	83	18	306	3,7

5

c. Sorbitol usado con área de superficie específica de 1,8 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	710508	113	16	270	2,4

d. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (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	media

Ejemplo 11: **Comparación de dureza de la capa de comprimido de 40 mg de telmisartán**
 (Comprimido bicapa de 40 mg de telmisartán más 12,5 mg de hidroclorotiazida;
 Comprimido de forma ovalada, 14,0 mm x 6,8 mm x 5,2 mm (L x P x A))

a. Sorbitol usado con área de superficie específica de 0,5 - 0,7 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (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	media

5

b. Sorbitol usado con área de superficie específica de 1,4 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	709569	134	14	173	1,3

c. Sorbitol usado con área de superficie específica de 2 m²/g

Grupo de densidad de Telmisartán	Carga de comprimido	Dureza (N)	Fuerza de compactación (kN)	Fuerza de compactación (MPa)	Relación de Presión/Dureza de compactación (MPa/N)
HD	609030/24	152	15	185	1,2

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido o capa de comprimido farmacéutico que comprende el antagonista del receptor de angiotensina II telmisartán en forma amorfa, un agente básico y sorbitol, caracterizado porque el sorbitol tiene un área de superficie específica de entre 0,75-3,5 m²/g, preferiblemente de 1,4-3,0 m²/g y lo más preferido de 2,0-2,5 m²/g.
- 10 2. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende sorbitol que tiene un tamaño medio de partícula D(0,5) de 100-350 µm, preferiblemente de 120-300 µm y lo más preferiblemente de 150-200 µm.
- 15 3. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, en el que el agente básico se selecciona entre hidróxidos de metal alcalino, aminoácidos básicos y meglumina.
- 20 4. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que contiene 10--160 mg, preferiblemente 20-80 mg o 40-80 mg de telmisartán.
- 25 5. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende telmisartán amorfo que tiene un tamaño medio de partícula de <80 µm, preferiblemente de 20-55 µm.
- 30 6. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente otros excipientes o adyuvantes.
- 35 7. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 6, en el que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan entre aglutinantes, vehículos, disgregantes, rellenos, lubricantes, agentes de control de flujo, retardantes de cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, tensioactivos y emulsionantes.
- 40 8. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, producido secando por pulverización una disolución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado seco por pulverización, mezclar dicho granulado seco por pulverización con el sorbitol para obtener una premezcla y mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final.
- 45 9. El comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, envasado en un material de envase impermeable a la humedad tal como blísteres de papel de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.
- 50 10. Un método para la fabricación de un comprimido o capa de comprimido según la reivindicación 1, para tratar la hipertensión ya sea sola o en combinación con el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, pre-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas en suero de la proteína C-reactiva, concentraciones elevadas en suero de lipoproteína (a), concentración elevada en suero de homocisteína, concentración elevada en suero de la lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, concentración elevada en suero de fosfolipasa (A2) asociada a lipoproteína, concentración reducida en suero de lipoproteína de alta densidad (HDL)-colesterol, concentración reducida en suero de HDL(2b)-colesterol, concentración reducida en suero de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.
- 55 11. El método según la reivindicación 10, en el que la enfermedad que se trata o previene es angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica, ataque súbito, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.
12. Un procedimiento para la preparación de un comprimido o capa de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, que comprende secar por pulverización una disolución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado seco por pulverización, mezclar dicho granulado seco por pulverización con el sorbitol que tiene un área de superficie específica;

de entre 0,75-3,5 m²/g para obtener una premezcla;
mezclar dicha premezcla con un lubricante para obtener una mezcla final; y
comprimir dicha mezcla final a un comprimido o capa de comprimido.