



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 127**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02016237 .6**

96 Fecha de presentación : **07.06.1996**

97 Número de publicación de la solicitud: **1275391**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

54

Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán y un diurético.**

30

Prioridad: **07.06.1995 US 472618**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.07.2011

73

Titular/es: **SANOFI-AVENTIS**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72

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

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 127 T3

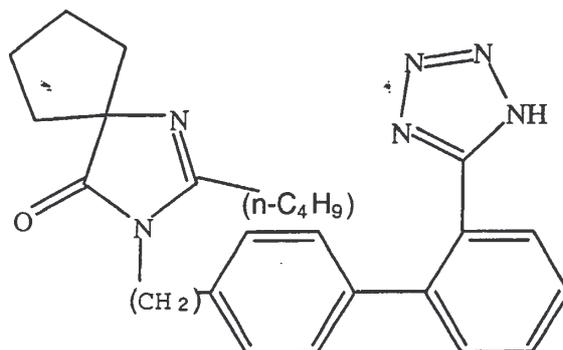
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán y un diurético

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán como se describe en la reivindicación 1, preferiblemente en forma de un comprimido. La presente invención también se refiere a comprimidos preparados con 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 receptor de la angiotensina II de acción prolongada que es particularmente útil en el tratamiento de dolencias cardiovasculares tales como hipertensión y la insuficiencia cardiaca. El irbesartán tiene la estructura siguiente:



10 y ha sido descrito por Bernhart *et al.*, patente estadounidense N° 5.270.317. Las composiciones farmacéuticas preferidas de este fármaco contienen, como ingredientes activos, el irbesartán combinado con un diurético tal como la hidroclorotiazida.

15 El irbesartán puede ser administrado en dosis que contienen una cantidad sustancial de ingrediente activo (por ejemplo 75-300 mg). Algunas propiedades físicas del fármaco presentan un desafío en el desarrollo de formulaciones adecuadas para preparar un comprimido que tiene tanto una cantidad sustancial de agente activo y una masa del comprimido suficientemente pequeña para permitir que se pueda tragar fácilmente.

20 El irbesartán es, por ejemplo, un material esponjoso, con densidad aparente y densidad de compactación relativamente bajas. Estas propiedades hacen que sea difícil de preparar formulaciones con una cantidad grande del fármaco en un comprimido pequeño con uniformidad de peso, dureza y otras propiedades deseables en un comprimido. Además, el irbesartán tiene algunas características de fluidez indeseables, por ejemplo, es pegajoso y se puede adherir a superficies tales como las caras del punzón y de las matrices para comprimidos produciendo problemas en la fabricación de los comprimidos, especialmente en una prensa de comprimidos de alta velocidad. La baja solubilidad en agua del irbesartán también presenta un desafío ya que, para mantener la masa del comprimido pequeña, solo se pueden añadir pequeñas cantidades de excipientes para facilitar la humectación, disgregación y, finalmente, la liberación rápida y total del fármaco. La adición de un diurético tal como la hidroclorotiazida, que también es un material esponjoso que presenta una solubilidad baja en agua, puede contribuir adicionalmente a tener problemas durante la fabricación de los comprimidos.

30 Por lo tanto, en la técnica se necesitan composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán combinado con un diurético, que tengan buenas propiedades para la formación de comprimidos y además contengan una masa pequeña de excipientes de forma que se puedan preparar comprimidos pequeños fáciles de tragar con un elevado contenido de agente activo.

El documento WO-A-91 14679 (del que el documento US 5.270.317 mencionado anteriormente es una continuación en parte) describe derivados heterocíclicos N-sustituídos, principalmente irbesartán (reivindicación), para ser usados en particular contra la hipertensión y la insuficiencia cardiaca.

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

El documento WO 94/09778 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden como ingredientes activos un diurético y un antagonista de la A-II. Las composiciones A, B y C del ejemplo 1 comprenden respectivamente losartán e hidroclorotiazida.

40 El documento US 5.270.317 describe composiciones farmacéuticas que contienen derivados heterocíclicos N-sustituídos que antagonizan la acción de la angiotensina II y opcionalmente un principio activo adicional, tal como un diurético.

Al menos en sus formas preferidas, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen irbesartán combinado con un diurético, las cuales (1) tienen una masa mínima de excipientes añadidos, permitiendo de este modo la preparación de comprimidos pequeños que se pueden tragar fácilmente lo que aumenta la aceptación y aprobación por el paciente y que además (2) tienen excelentes propiedades para la formación de comprimidos y (3) proporcionan comprimidos con excelentes propiedades de humectación, disgregación y, finalmente, liberación rápida y total del fármaco.

En particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas especialmente adecuadas para elaborar comprimidos que comprenden de 50% en peso de irbesartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que un comprimido formado con dicha composición tiene unas características de disolución tales que 80% o más, preferiblemente 85% o más, del irbesartán o sus sales contenidas en dicho comprimido se disuelven en 30 minutos. Las composiciones según la presente invención también comprenden un diurético, en las que la cantidad combinada de irbesartán y diurético no excede de 85%.

Las composiciones según la presente invención pueden contener hasta 85% p/p de irbesartán y diurético, y además se pueden emplear en la elaboración reproducible de comprimidos a gran escala. Las composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, ser comprimidas en un equipo de fabricación de comprimidos de alta velocidad (especialmente en una prensa de comprimidos de alta velocidad) para formar comprimidos que son uniformes tanto en peso como en contenido y que presentan propiedades físicas adecuadas, incluyendo apariencia elegante, baja friabilidad y tiempo de disgregación rápido. Los comprimidos preparados a partir de las composiciones de la presente invención son capaces de liberar el (los) componente(s) activo(s) por disolución de forma rápida y reproducible.

A menos que se indique de otro modo, la mención del irbesartán en la presente memoria incluye también sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se describe con más detalle a continuación. Los componentes empleados en las composiciones de la presente invención deben ser farmacéuticamente aceptables, particularmente como se describe en el Formulario Nacional (NF, *National Formulary*) o en la Farmacopea de Estados Unidos (USP, *United States Pharmacopea*).

Las "características de disolución" de un comprimido, como se usa en la presente memoria con respecto al irbesartán, se refieren al % en peso de irbesartán, con respecto al peso total de irbesartán contenido en el comprimido, que se disuelve en 30 minutos en las condiciones siguientes: usar un comprimido que tiene un peso total de 150 a 600 mg y un dispositivo USP 2, colocar el comprimido en 1.000 mL de ácido clorhídrico 0,1N a 37°C, con una velocidad de agitación de 50 rpm, y medir la cantidad de irbesartán disuelto (especialmente usando HPLC, longitud de onda de 272 nm) a los 30 minutos. (Si se desea, también se puede seguir el avance de la disolución en varios tiempos).

Las "características de disolución" de un comprimido, como se usa en la presente memoria, con respecto a un diurético (preferiblemente hidroclorotiazida), se refieren al % en peso de diurético, con respecto al peso total de diurético contenido en el comprimido, que se disuelve en 30 minutos en las condiciones descritas anteriormente para la disolución de irbesartán. Las características de disolución del diurético preferiblemente cumplen las especificaciones de disolución de la USP para el diurético (para la hidroclorotiazida, disolución de más de 60% en 30 minutos). Las características de disolución de un comprimido que contiene hidroclorotiazida son lo más preferiblemente tales que 90% o más de la hidroclorotiazida se disuelve en 30 minutos.

El "diurético" empleado en una composición de la presente invención es la hidroclorotiazida.

El "diluyente" empleado en una composición de la presente invención es la lactosa hidratada.

El "aglomerante" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que son capaces de facilitar la granulación del irbesartán y/o del diurético en partículas más grandes, más densas y/o con mayor fluidez libre. Un aglomerante preferido es el almidón pregelatinizado.

El "disgregante" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que son capaces de facilitar la ruptura de un comprimido preparado a partir de la composición cuando se pone en contacto con un medio acuoso. Los disgregantes preferidos son la celulosa microcristalina o la croscarmelosa sódica (polímero reticulado de carboximetilcelulosa sódica) o el almidón pregelatinizado.

El "antiadherente" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que son capaces de reducir la adhesividad de la formulación, por ejemplo, evitando la adherencia a las superficies metálicas. Un antiadherente preferido es el dióxido de silicio.

El "lubricante" empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que son capaces de evitar los problemas en la elaboración de los comprimidos, tales como los relacionados con la liberación de un comprimido preparado con la composición del dispositivo en el que se elabora, por ejemplo, evitar la

adherencia de la cara del punzón superior (picadura, *picking*) o del punzón inferior (adhesión, *sticking*) de un dispositivo de elaboración de comprimidos. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio.

El "agente colorante" (o "colorante") empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que confieren un color deseado a un comprimido preparado a partir de la composición. La adición de un agente colorante puede usarse, por ejemplo, de forma que comprimidos de diferentes potencias puedan ser distinguidos fácilmente. Los agentes colorantes preferidos son los óxidos férricos, que se aceptan universalmente.

Como se puede ver a partir de la parte anterior, un único compuesto puede realizar dos o más funciones. El cálculo del porcentaje en peso se hace preferiblemente con respecto a la función primaria de un compuesto en una composición dada. Las composiciones de la presente invención consisten esencialmente preferiblemente de los componentes descritos anteriormente.

Métodos de elaboración

Los comprimidos se pueden preparar a partir de las composiciones de la presente invención por cualquier método adecuado para fabricar comprimidos. Preferiblemente, los comprimidos se preparan a partir de las composiciones de la presente invención por un procedimiento de granulación en vía húmeda. Un ejemplo de dicho método comprende las siguientes etapas:

(a) preparar una composición intragranular por:

(i) mezclar el irbesartán, el diurético, una porción del diluyente (preferiblemente, de 5 a 80% en peso del diluyente total), una porción del disgregante (preferiblemente, de 50 a 80% en peso del disgregante total), el aglomerante y, opcionalmente, una porción del antiadherente (preferiblemente, de 50 a 80% en peso del antiadherente total), para formar una mezcla en polvo y, opcionalmente, dimensionar la mezcla (por ejemplo, moler la mezcla para romper los agregados);

(ii) re-mezclar la mezcla;

(iii) granular la mezcla con un fluido de granulación, preferiblemente agua, para formar gránulos (por ejemplo, usando un mezclador/granulador de alta cizalladura);

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

(v) dimensionar los gránulos secos (por ejemplo, por homogenización o tamizado);

(b) preparar una mezcla de los granos dimensionados de la etapa (a)(v) con una composición extragranular, por:

(i) mezclar el resto del diluyente, el resto del disgregante, el antiadherente o el resto del antiadherente y, opcionalmente, el agente colorante, donde uno o más de estos pueden estar pre-mezclados, dimensionados (por ejemplo molido para romper los agregados) y remezclados 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) comprimir la mezcla de la etapa (b)(ii) para formar comprimidos (por ejemplo, empleando una prensa de fabricación de comprimidos).

Los materiales iniciales sólidos de las composiciones de la presente invención se tamizan preferentemente antes de su uso. La relación en peso entre el agua (preferiblemente, agua purificada, USP o agua para inyección, USP) y los sólidos empleados en la etapa (a)(iii) está preferiblemente en el intervalo de 0,25:1 a 0,6:1.

Opcionalmente, los comprimidos pueden ser terminados o revestidos tal como mediante los métodos conocidos en la técnica.

Los comprimidos preparados a partir de las composiciones de la presente invención contienen preferiblemente (por comprimido) de 25 a 300 mg de irbesartán, más preferiblemente de 75 a 300 mg de irbesartán y, para los comprimidos combinados, una cantidad adicional de 1 a 25 mg de diurético, más preferiblemente de 6,25 a 25 mg de hidroclorotiazida. El peso total de los comprimidos preparados es preferiblemente de 50 a 600 mg. Además de los comprimidos, las composiciones de la presente invención se pueden usar para preparar perlas, gránulos para dispersión o cápsulas, estas últimas, por ejemplo, rellenas con polvo o con las perlas o gránulos mencionados anteriormente. Para preparar estas formas de dosificación se pueden usar métodos tales como los bien conocidos en la técnica.

Las composiciones y comprimidos de la presente invención se pueden usar para tratar o evitar trastornos tales como los descritos en la patente estadounidense N° 5.270.317. Dichos trastornos incluyen trastornos cardiovasculares, por ejemplo hipertensión o insuficiencia cardiaca, insuficiencia venosa, así como glaucoma, retinopatía diabética,

insuficiencia renal y varias dolencias del sistema nervioso central. Las composiciones o comprimidos de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral, en una cantidad efectiva, a un sujeto mamífero (especialmente a un humano) para tratar o prevenir los trastornos mencionados anteriormente. Para sujetos humanos, las dosis preferidas de 75 mg a 300 mg de irbesartán (solo o combinado con un diurético) se pueden administrar, por ejemplo, 1 a 2 veces por día.

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS COMBINADOS: IRBESARTÁN E HIDROCLOROTIAZIDA

Se prepararon comprimidos que contenían una combinación de irbesartán e hidroclorotiazida con dos potencias a partir de la composición de la presente invención, descritos en la tabla 1 siguiente: (1) 75 mg de irbesartán/12,5 mg de hidroclorotiazida con un peso total de 150 mg por comprimido; y (2) 150 mg de irbesartán/12,5 mg de hidroclorotiazida con un peso total de 300 mg por comprimido.

TABLA 1

Ingrediente	Cantidad (% p/p) en comprimidos de 75 mg/12,5 mg	Cantidad (% p/p) en comprimidos de 150 mg/12,5 mg
INTRAGRANULAR		
irbesartán	50,00	50,00
hidroclorotiazida, USP	8,33	4,17
lactosa hidratada NF (diluyente)	4,72	8,88
almidón pregelatinizado, NF (aglomerante)	15,00	15,00
croscarmelosa sódica, NF (disgregante)	4,00	4,00
EXTRAGRANULAR		
celulosa microcristalina, NF (diluyente)	15,00	15,00
croscarmelosa sódica, NF (disgregante)	1,00	1,00
dióxido de silicio, NF (antiadherente)	0,75	0,75
óxido férrico, NF, rojo (colorante)	0,10	0,10
óxido férrico, NF, amarillo (colorante)	0,10	0,10
estearato de magnesio, NF	1,00	1,00
TOTAL	100,00	100,00

Se prepararon comprimidos con las composiciones anteriores usando un procedimiento de granulación en vía húmeda como se indica a continuación. Se pesaron y se mezclaron los fármacos irbesartán e hidroclorotiazida, la lactosa hidratada, el almidón pregelatinizado y una porción (4/5 de la cantidad total) de la croscarmelosa sódica. A continuación se molió esta mezcla en polvo para romper los agregados del (de los) fármaco(s). La mezcla en polvo molida se mezcló de nuevo a continuación, seguido por granulación con agua (en una cantidad que fue 55% del peso total de los sólidos), en un granulador/mezclador. Los gránulos húmedos se secaron a continuación en un equipo de secado (secador en bandejas o en lecho fluido) hasta que la pérdida durante el secado (LOD por sus iniciales en inglés: loss on drying) fue de 2% o menos, seguido por molienda de los gránulos secos.

Se hizo un mezcla de color mezclando los óxidos férricos con una porción (1/3 de la cantidad total) de la celulosa microcristalina, se molió la mezcla del color y se mezcló de nuevo. A continuación se pesaron el resto de la celulosa microcristalina, el resto de la croscarmelosa sódica, la mezcla de color y el dióxido de silicio, se tamizaron y se mezclaron en un mezclador con los gránulos molidos secos anteriores. En una etapa final, se pesó el estearato de magnesio, se tamizó y se mezcló con la mezcla granulada anterior. A continuación se comprimó esta mezcla final para formar los comprimidos usando una prensa de elaboración de comprimidos adecuada.

Comprimidos preparados

Para los comprimidos de irbesartán/hidroclorotiazida de 75 mg/12,5 mg, el peso de los comprimidos fue de 150 mg y la dureza del comprimido fue de 10-14 SCU (unidades Strong Cobb). Para los comprimidos de potencia de 150 mg/12,5 mg, el peso del comprimido fue de 300 mg y la dureza del comprimido fue de 14-18 SCU. Para los

comprimidos de ambas potencias, la friabilidad fue de menos de 0,5%, el tiempo de disgregación estuvo por debajo de 7 minutos y el coeficiente de variación para el peso del comprimido fue menor de 2%. Además, la disolución de estos comprimidos cumplió con las especificaciones para la disolución del irbesartán de 85% o más en 30 minutos y cumplió fácilmente las especificaciones de disolución de la USP para la hidroclorotiazida de 60% en 30 minutos.

- 5 Se encontró que los comprimidos de esta formulación tenían buena estabilidad. En determinadas condiciones la hidroclorotiazida puede hidrolizarse para formar, como subproductos, una amina libre degradante y formaldehído (D. S. Desai *et al.*, *International Journal of Pharmaceutics*, 107 (2), 141-47 (1994)). La elección de excipientes puede conferir estabilidad a la hidroclorotiazida. Se encontró que la utilización de almidón pregelatinizado como aglomerante en las composiciones de la presente invención confiere una mayor estabilidad a la hidroclorotiazida que, por ejemplo, la povidona (que produjo la formación de cantidades de amina libre degradante). También se encontró que el poloxámero aumenta la degradación de la hidroclorotiazida y, por lo tanto, aunque se emplea como un componente preferido en las composiciones sin hidroclorotiazida, el poloxámero no es un componente preferido para las composiciones de irbesartán/hidroclorotiazida de la presente invención. Las composiciones preferidas de la presente invención mencionadas anteriormente que contienen irbesartán e hidroclorotiazida son por lo tanto más ventajosas ya que los excipientes empleados en ellas minimizan o eliminan la degradación de la hidroclorotiazida.

EJEMPLO 2: (EJEMPLOS DE REFERENCIA)

PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS COMBINADOS: IRBESARTÁN E HIDROCLOROTIAZIDA. FORMULACIONES ALTERNATIVAS

- 20 Se prepararon comprimidos que tenían las composiciones 2(A), 2(B), 2(C) o 2(D) de la tabla 2 siguiente por métodos análogos a los del ejemplo 1.

TABLA 2

Ingrediente	2(A) mg por comprimido (% p/p)	2(B) mg por comprimido (% p/p)	2(C) mg por comprimido (% p/p)	2(D) mg por comprimido (% p/p)
INTRAGRANULAR				
irbesartán (fármaco activo)	750 (50)	75,0 (50)	150,0 (50)	150,0 (50)
hidroclorotiazida (diurético, fármaco activo)	12,5 (8,33)	12,5 (8,33)	12,5 (4,17)	12,5 (4,17)
lactosa hidratada NF (diluyente)	2,575 (1,72)	17,575 (11,72)	17,65 (5,88)	47,65 (15,88)
almidón pregelatinizado, NF (aglomerante)	22,5 (15)	---	45,0 (15)	---
povidona K-30, USP (aglomerante)	---	7,5 (5)	---	15,0 (5)
croscarmelosa sódica, NF (disgregante)	6,0 (4)	6,0 (4)	12,0 (4)	12,0 (4)
Pluronic F68, NF (poloxámero, tensioactivo)	4,5 (3)	4,5 (3)	9,0 (3)	9,0 (3)
EXTRAGRANULAR				
celulosa microcristalina, NF (diluyente)	22,5 (15)	22,5 (15)	45,0 (15)	45,0 (15)
croscarmelosa sódica, NF (disgregante)	1,5 (1)	1,5 (1)	3,0 (1)	3,0 (1)
óxido férrico, NF, rojo (colorante)	0,15 (0,1)	0,15 (0,1)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)
óxido férrico, NF, amarillo (colorante)	0,15 (0,1)	0,15 (0,1)	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)
dióxido de silicio, NF (antiadherente)	1,125 (0,75)	1,125 (0,75)	2,25 (0,75)	2,25 (0,75)
estearato de magnesio (lubricante)	1,5 (1)	1,5 (1)	3,0 (1)	3,0 (1)
PESO TOTAL	150,0 (100)	150,0 (100)	300,0 (100)	300,0 (100)

En las siguientes reivindicaciones, la lista de ingredientes pretende cubrir bien (a) los ingredientes en la composición real tal como sería determinado mediante análisis, o bien (b) los ingredientes a partir de los que se prepara la composición (incluyendo cualquier reacción que pueda tener lugar entre los ingredientes).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en peso:
- 50% de irbesartán;
 - 8,33% de hidroclorotiazida y 4,72% de lactosa hidratada o 4,17% de hidroclorotiazida y 8,88% de lactosa hidratada;
 - 15,0% de almidón pregelatinizado;
 - 5,0% de croscarmelosa sódica;
 - 15% de celulosa microcristalina
 - 0,75% de dióxido de silicio;
 - 1,0% de estearato de magnesio;
 - 0,1% de óxido férrico, rojo; y
 - 0,1% de óxido férrico, amarillo;
- 5
- 10
- 15 en la que un comprimido formado a partir de dicha composición tiene unas características de disolución tales que 80% o más del irbesartán o su sal contenida en dicho comprimido se disuelve en 30 minutos en las condiciones siguientes: usar un comprimido que tiene un peso total de 150 a 600 mg y un dispositivo USP 2, colocar el comprimido en 1000 mL de ácido clorhídrico 0,1N a 37°C, con una velocidad de agitación de 50 rpm, y medir la cantidad de irbesartán disuelto.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende, en peso, 8,33% de hidroclorotiazida; y 4,72% de lactosa hidratada.
- 20 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende, en peso, 4,17% de hidroclorotiazida; y 8,88% de lactosa hidratada.
4. Un comprimido formado a partir de la composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
5. Un comprimido según la reivindicación 4, en el que el peso total de dicho comprimido es de 50 a 600 mg.
- 25 6. Un comprimido formado a partir de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho comprimido se prepara mezclando una composición extragranular con gránulos que contienen un antiadherente.