

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 552**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08016396 .7**

96 Fecha de presentación: **17.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2165702**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2010**

54 Título: **Composiciones disueltas fácilmente y estables de candesartán cilexetilo preparadas con una granulación por vía húmeda**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.03.2012**

73 Titular/es:  
**HELM AG  
NORDKANALSTRASSE 28  
20097 HAMBURG, DE y  
BLUEPHARMA, INDUSTRIA FARMACEUTICA,  
S.A.**

72 Inventor/es:  
**Gindullis, Frank;  
Simoes, Sergio y  
Leitão da Silva, Alberto Gabriel**

74 Agente/Representante:  
**Curell Aguilá, Mireia**

ES 2 377 552 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 disueltas fácilmente y estables de candesartán cilexetilo preparadas con una granulación por vía húmeda.

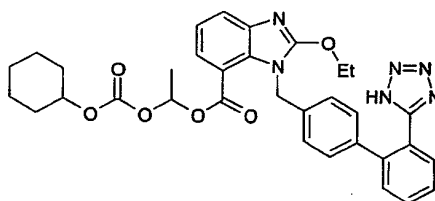
5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas en las que se encuentra contenido candesartán cilexetilo en una forma estabilizada con solubilidad incrementada y a partir de la que se encuentra fácilmente biodisponible al aplicarse en formas convencionales de dosificación farmacéutica, y a un método de preparación de las mismas. Las composiciones farmacéuticas de candesartán cilexetilo o de combinaciones del mismo con otros principios activos pueden utilizarse en un método para el tratamiento de personas con enfermedades cardiovasculares.

**Antecedentes de la invención**

El candesartán cilexetilo es el nombre INN para el 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (±)-1-(ciclohexiloxi-carboniloxi)etilo, y puede representarse mediante la fórmula estructural siguiente:



Dicho compuesto es un antagonista no peptídico del receptor de la angiotensina II con una selectividad específica para los receptores AT1. Como profármaco, el derivado cilexetilo del candesartán es un portador, que resulta hidrolizado por las esterasas, dejando la especie activa candesartán durante su absorción por el tracto gastrointestinal. Durante esta degradación, el sustituyente 1-(ciclohexiloxi-carboniloxi-etilo) se escinde del ácido bencimidazol-7-carboxílico parental.

25

Al igual que otros bencimidazol-7-carboxilatos, el candesartán muestra una fuerte y particularmente efectiva acción hipotensiva con efectos secundarios reducidos en comparación con otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. El candesartán cilexetilo se administra en una dosis diaria relativamente baja inferior a 32 mg en forma de una preparación con una sola sustancia (monopreparación), aunque también en combinación con otros constituyentes activos, principalmente diuréticos tales como la hidroclorotiazida, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Además, el candesartán cilexetilo generalmente se encuentra en uso clínico extendida para un amplio espectro de indicaciones (ver, por ejemplo, Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, Herausgeber, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001).

35

Uno de los principales problemas asociados a la administración del candesartán cilexetilo como medicación oral es la baja biodisponibilidad/solubilidad del principio activo, el candesartán. A partir de datos clínicos se ha estimado que sólo 15% a 40% del candesartán contenido en los fármacos convencionales se convierte en una forma fisiológicamente disponible y activa.

40

Por lo tanto, en la formulación farmacológica del candesartán cilexetilo resulta crucial garantizar la biodisponibilidad reproducible requerida.

La biodisponibilidad presenta dos importantes aspectos: 1. como principio activo puede presentar una solubilidad intrínseca menor o mayor en el medio fisiológico respectivo y a temperatura fisiológica, según se determine termodinámicamente. 2. Puede presentar una cinética de disolución lenta o rápida, de manera que el equilibrio en solución sólo se alcance lentamente (asintóticamente) o rápidamente. Resulta evidente que para una acción rápida resultan necesarias una elevada solubilidad intrínseca y una cinética de disolución rápida.

50

Para el candesartán cilexetilo se han descubierto varias modificaciones cristalinas (polimorfos) y también se encuentra disponible una forma amorfa. Cada una de estas formas presenta su solubilidad y cinética de solubilidad intrínsecas. Además, se ha observado que las formas cristalinas pueden ser solvatos (incluyendo hidratos) y que estos polimorfos presentan diferentes intervalos de estabilidad y que de esta manera pueden interconvertirse. La forma amorfa puede encontrarse cristalizada. En general, la forma amorfa pura se ha descubierto que presenta una estabilidad más limitada frente a la temperatura y el ataque hidrolítico u oxidativo en comparación con los polimorfos cristalinos. Sin embargo, puede estabilizarse en determinadas matrices.

55

El segundo problema principal asociado a la administración del candesartán cilexetilo es la limitada estabilidad de

dicho compuesto, en particular en combinación con excipientes y otros componentes. Durante la preparación de las formulaciones disponibles actualmente, aparentemente resulta prácticamente inevitable cierta degradación, que conduce principalmente al compuesto des-etilo (ver el documento EP 0 546 358 B1).

- 5 En la presente invención se ha descubierto que el candesartán cilexetilo que se formula según el nuevo procedimiento dado a conocer posteriormente presenta una estabilidad mejorada y una solubilidad incrementada en comparación con las formulaciones preparadas mediante los métodos de compresión directa conocidos en la técnica.

#### 10 Descripción de la técnica relacionada

15 El candesartán y el candesartán cilexetilo se dieron a conocer por primera vez en los documentos EP 0 459 136 B1 y EP 0 720 982 B1: el procedimiento para la preparación del candesartán cilexetilo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describe en el documento EP 0 459 136 B1, ejemplos de referencia 2 a 8. La preparación del candesartán cilexetilo en su forma cristalina de tipo C y en su forma amorfa también se describe en el documento EP 0 459 136 B1. El candesartán cilexetilo de la forma cristalina de tipo C (Forma C) se obtiene mediante cristalización a partir de alcoholes inferiores (metanol, etanol), mezclas de un alcohol inferior y agua, y mezclas de una alquilcetona inferior (tal como la acetona) y agua.

20 Las formulaciones convencionales de fármacos (y profármacos), incluyendo, entre otros, el candesartán cilexetilo hasta el momento han incluido preparaciones en las que los componentes activos se encuentran contenidos en excipientes aceitosos o de bajo punto de fusión, lo que permite una producción conveniente de comprimidos y formas relacionadas para la administración oral (ver los documentos EP 0 546 358 B1, EP 0 782 852 B1 y EP 1 468 683 A1).

25 La solicitud de patente europea EP 1 997 479 (Helm AG) describe composiciones amorfas estabilizadas de candesartán cilexetilo para la administración oral que comprenden candesartán cilexetilo amorfo y/o solvatos o hidratos del mismo, un agente estabilizador y opcionalmente por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que resulta insoluble o poco soluble en solventes orgánicos que presentan características de disolución incrementada y de degradación reducida.

30 El documento EP 1 952 806 A1 (Helm AG) se refiere a un procedimiento para la preparación de adsorbatos de candesartán cilexetilo y/o de los hidratos del mismo, en el que se parte de una solución constituida por candesartán cilexetilo y/o los hidratos del mismo en por lo menos un solvente orgánico, se dispersa en la misma un material adsorbente y elimina el solvente, y en el que los materiales adsorbentes se seleccionan en particular de entre el grupo de los carbohidratos y polioles relacionados, incluyendo celulosas, derivados de celulosa, azúcares, derivados de azúcar, ciclodextrinas, almidones, derivados de almidón, polidextrosas o mezclas de los mismos.

35 En otras formulaciones para la administración oral, las sustancias activas (incluyendo, entre otras, candesartán y candesartán cilexetilo) se combinan con excipientes activos en superficie, por ejemplo laurilsulfato sódico en combinación con derivados de taurina, que se cree que mejoran la absorción de los fármacos (ver el documento EP 1 407 785 A1).

40 Para los principios activos líquidos se han descrito formulaciones con excipientes anfífilicos, tales como determinadas ceras, que también pueden contener otros componentes activos. El candesartán se menciona únicamente como uno más de entre muchos compuestos farmacéuticamente activos sometidos a este tipo de tratamiento (ver el documento EP 1 441 705 A1).

45 Algunas formulaciones también se basan en dispersiones de principios activos poco solubles (entre ellos el candesartán) en polímeros lipofílicos que también pueden contener un agente humectante (ver el documento EP 1 592 406 A3).

50 Se han obtenido formulaciones estables de candesartán cilexetilo para la administración oral mediante la adición de cosolventes (propilenglicol y sus ésteres, glicerina, etc.) y ésteres de ácidos grasos (palmitato de glicerilo, caprato y oleato, etc. (ver el documento WO 05/070398 A3)).

55 El candesartán cilexetilo también se encuentra contenido en formulaciones estables para la administración oral obtenidas mediante la combinación con ácidos grasos (ácido oleico y esteárico, etc.) o ésteres de los mismos (caprato de glicerilo, etc.), aunque también con fosfolípidos tales como la lecitina (ver el documento EP 1 711 168 A3).

60 De manera similar, el candesartán cilexetilo ha sido integrado en formulaciones estables para la administración oral obtenidas mediante la utilización de polímeros solubles en agua, tales como alcohol polivinílico, maltodextrina, xantano, etc. (ver la patente WO 05/084648 A1).

65 Para algunos principios activos con características de baja solubilidad, se han obtenido gránulos basándose en

lactosa acuosa como ligante. El candesartán ha sido mencionado de modo no específico como uno de los principios activos que pueden formularse según este procedimiento (ver el documento EP 1 793 801 A1).

5 En otra formulación, el candesartán cilexetilo ha sido integrado en coloides hidrofílicos, tales como el carragenano, a modo de excipientes hidrofílicos (ver el documento EP 1 843 754 A1).

10 Se han obtenido dispersiones sólidas de candesartán y antagonistas de AII relacionados para la administración oral mediante la administración de agentes solubilizadores especiales, de los cuales los glicéridos de estearil-macrogol (Gelucire®) son un ejemplo destacado. Las formulaciones, preparadas mediante la administración de un procedimiento de granulación en fundido, muestran una biodisponibilidad incrementada de los fármacos (ver el documento WO 06/113631 A3).

15 Se prepararon formulaciones mejoradas de principios activos hidrofóbicos, incluyendo el candesartán, utilizando excipientes separadores de partículas, de los que el poloxámero es un ejemplo típico (ver el documento WO 07/077581 A2).

20 Se obtuvieron unas formulaciones de candesartán (o candesartán cilexetilo) nanoparticulado (tamaño de partícula <2.000 nm) con un conjunto complejo de excipientes, incluyendo polioles como hipromelosa, sacarosa, lactosa, celulosa microcristalina silicificada, ingredientes estabilizadores de superficie y activos en superficie, así como lubricantes, tales como el estearato de magnesio y otros (ver el documento WO 06/074218 A2).

## Descripción y sumario de la invención

### Objetivo de la invención

25 El objetivo de los estudios y experimentos que han conducido a la presente invención ha sido el diseño y la preparación de formas convencionales de dosificación farmacéutica de candesartán cilexetilo, en las que el principio activo (candesartán cilexetilo) presenta tanto una estabilidad incrementada como una biodisponibilidad/solubilidad incrementada en comparación con las formulaciones existentes. Las formulaciones también deben resultar convenientemente accesibles utilizando procedimientos farmacéuticos generales ya establecidos. Deben evitarse los solventes innecesarios.

### Medios para alcanzar los objetivos anteriores

35 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, un primer aspecto de la presente invención es un método para preparar una composición granulada por vía húmeda de candesartán cilexetilo y/o solvatos o hidratos del mismo que comprende:

- 40 a) combinar candesartán cilexetilo o los solvatos o hidratos del mismo con una solución acuosa de docusato sódico a modo de primer surfactante, y con laurilsulfato sódico a modo de segundo surfactante, de manera que el candesartán cilexetilo se disperse homogéneamente en la solución,
- 45 b) combinar dicha dispersión de la etapa (a) con por lo menos un excipiente farmacéutico, preferentemente lactosa y/o almidón pregelatinizado y/o carmelosa sódica y/o hidroxipropilcelulosa, bajo cizallamiento con el fin de generar gránulos húmedos,
- 50 c) opcionalmente cribar y tamizar dichos gránulos húmedos,
- d) secar dichos gránulos,
- e) opcionalmente mezclar en otros excipientes, y
- f) opcionalmente conformar la composición en formas de dosificación unitarias.

55 Un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica granulada por vía húmeda de candesartán cilexetilo y/o los solvatos o hidratos del mismo, preparada mediante el método anteriormente mencionado, que comprende:

- 60 a) candesartán cilexetilo o solvatos o hidratos del mismo, pretratado con una solución acuosa de docusato sódico a modo de primer surfactante, y laurilsulfato sódico a modo de segundo surfactante, y
- b) por lo menos un excipiente farmacéuticamente adecuado.

65 Un tercer aspecto de la invención es la forma de dosificación unitaria preparada a partir de la composición granulada por vía húmeda de candesartán cilexetilo. Preferentemente, dicha forma de dosificación unitaria es un comprimido o una cápsula y en la que dicha forma de dosificación (comprimido) ha sido preferentemente recubierta. La capa

puede encontrarse en forma de una película o polímero de disolución rápida o puede ser una capa funcional.

Un cuarto aspecto de la invención es la combinación de otros fármacos activos adicionales en la misma forma de dosificación unitaria con dichas composiciones granuladas por vía húmeda de candesartán cilexetilo. Preferentemente dicho otro fármaco adicional se selecciona de entre los grupos de los diuréticos, preferentemente hidrocloreotiazida, de los agentes antihipertónicos, preferentemente amlodipina y las sales de la misma, y de los inhibidores de reductasa, preferentemente atorvastatina y las sales de la misma.

Dichos otros fármacos activos pueden combinarse con la composición que contiene candesartán cilexetilo mediante varios métodos. Resulta posible añadir dicho otro fármaco activo a la solución de la etapa (a) y/o añadir a la mezcla de la etapa (b) y/o añadir a los gránulos de la etapa (e) con el fin de combinar la composición con dicho otro fármaco activo.

**Efecto de la invención**

Inesperadamente se ha descubierto que la preparación de una dispersión de candesartán cilexetilo en una solución acuosa con incluso una concentración baja de docusato sódico (1:6 [p/p] respecto al candesartán cilexetilo) previamente a su adición a la mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables resulta en una solubilidad/biodisponibilidad y estabilidad mejoradas del fármaco en comparación con otras formulaciones obtenidas mediante los métodos utilizados comúnmente para la preparación de formas de dosificación de candesartán cilexetilo.

**Descripción de las figuras**

La presente invención se describe con mayor detalle mediante las figuras siguientes, que muestran:

Figura 1: diagrama de flujo del procedimiento que conduce a los productos de la presente invención siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Figura 1: Diagrama de disolución vs. tiempo del producto obtenido según el ejemplo 1 del producto comercial.

Figura 2: Diagrama de flujo de la preparación de un producto comparativo (Ejemplo 2).

Figura 2a: Diagrama de disolución vs. tiempo del producto comparativo y un producto comercial.

Figura 3: Liberación de fármaco (candesartán cilexetilo) a partir de los productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención y un material comparativo obtenido mediante compresión directa (70 N)

Figura 4: Perfiles de impureza del producto del Ejemplo 1, del producto comparativo del ejemplo 2, del ingrediente farmacéutico puro activo (API=candesartán cilexetilo) y de un producto comercial (Atacand® 8 mg) detectados después de 0, 15 y 30 días: a) des-etil candesartán cilexetilo, b) impureza conocida a RRT 1,09 (ver texto), c) impurezas totales.

Los métodos analíticos utilizados fueron los siguientes:

Perfiles de disolución:

Según Ph. Eur. 2.9.3 y USP <711> - método 2 (aparato de paletas)

Medio	Tampón fosfato, pH 6,5 + Tween 20 al 0,35%
Volumen	900 ml
Temperatura	37,0°C ± 0,5°C
Método	UV
Velocidad de agitación	50 rpm

Perfiles de impurezas:

Condiciones cromatográficas:

Columna: Zorbax SB-CN  
 Detección: UV 210 nm  
 Fase móvil: Fase móvil A - tampón fosfato 20 mM, pH 3,0  
 Fase móvil B - acetonitrilo

## Descripción de la invención

En los trabajos preliminares se ha apreciado que el candesartán cilexetilo (API) sólo se libera muy lentamente e incompletamente a partir de cualquiera de los comprimidos convencionales. Inesperadamente se descubrió que el tratamiento del API con una solución acuosa del agente humectante (o surfactante) docusato sódico incrementa en gran medida y mejora la liberación del constituyente activo.

Además, el tratamiento con docusato sódico afectó asimismo claramente la estabilidad de las formulaciones de modo muy significativo, conduciendo a un producto que es más robusto frente a la degradación térmica y química. Esto es cierto en particular en referencia a la formación del derivado des-etilo y de una impureza desconocida con un tiempo de retención relativo de 1,09. Incluso impurezas pequeñas de estos compuestos resultan farmacéuticamente inaceptables.

Durante dicho procedimiento, el ingrediente farmacéutico activo (API: candesartán cilexetilo) en primer lugar se suspende homogéneamente en una solución acuosa de docusato sódico. Esta dispersión se criba mediante filtración y se somete a una granulación por vía húmeda conjuntamente con excipientes comunes, tales como lactosa, almidón, carmelosa cálcica y/o hidroxietilcelulosa, etc. Se añade laurilsulfato sódico para reducir la dureza de los comprimidos (Ejemplo 1). El producto finalmente se seca a una temperatura de entre 30°C y 35°C y el material granulado seco se clasifica con un tamiz y se recubre con estearato de magnesio como lubricante. El producto obtenido puede comprimirse para formar comprimidos que presenten propiedades farmacotécnicas comparables a los productos comerciales establecidos. La concentración de API en el comprimido individual (4, 8, 16 ó 32 mg) puede ajustarse a partir de la cantidad relativa de candesartán cilexetilo introducida en la mezcla primaria con docusato sódico y los excipientes o mediante la modificación del peso del comprimido.

La ventaja de los productos obtenidos según dicho procedimiento es la solubilidad incrementada y mejorada del candesartán cilexetilo contenido en los mismos en comparación con productos de la compresión directa de candesartán cilexetilo puro o de candesartán cilexetilo con otros excipientes descritos en la técnica anterior.

Los productos obtenidos según la presente invención también son más estables químicamente, tal como demuestran las pruebas de estabilidad.

Finalmente, los productos pueden prepararse a bajo coste, sin utilización de ningún solvente aparte de agua, y mediante la utilización de equipos estándares de la industria farmacéutica.

La presente invención da a conocer un procedimiento de granulación por vía húmeda que proporciona formulaciones de candesartán cilexetilo en una forma estable que contienen cantidades significativamente reducidas de impurezas (productos de descomposición y degradación).

En la formulación de candesartán cilexetilo en un procedimiento de granulación por vía húmeda, se utilizan combinaciones de diluyentes, ligantes, desintegrantes, lubricantes y otros aditivos conocidos en la técnica con el fin de proporcionar las propiedades necesarias para la forma de dosificación unitaria conocida en la técnica. Por ejemplo, para la preparación de comprimidos, la combinación proporciona una dureza adecuada del comprimido tras la compresión, proporcionando simultáneamente una rápida desintegración *in vivo*. Aunque existe un amplio margen de flexibilidad en la formulación del candesartán cilexetilo para satisfacer dichas condiciones, típicamente dichas formulaciones de comprimido contienen aproximadamente 1% a 40% en peso:peso (p:p) de fármaco (pretratado con los surfactantes), aproximadamente 1% a 15% de desintegrante, aproximadamente 0% a 10% de ligante y aproximadamente 0,1% a 4% de lubricante, comprendiendo la masa un diluyente y/o otros componentes. Los ligantes preferidos comprenden carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, metilcelulosa, óxido de polietileno, polimetacrilatos y alginato sódico; un ligante particularmente preferido es la hidroxipropilcelulosa. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio. Los diluyentes preferidos comprenden el fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, maltitol, maltodextrina, maltosa, celulosa microcristalina, polimetacrilatos, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, cloruro sódico, sorbitol, sacarosa y talco.

Durante la preparación de las composiciones de candesartán cilexetilo mediante granulación por vía húmeda, puede utilizarse cualquier técnica conocida en la materia para la granulación por vía húmeda en el contexto de la presente invención (por ejemplo también la granulación mediante pulverización y opcionalmente también el secado mediante pulverización).

Un importante elemento de dichos procedimientos es que el solvente de granulación que contiene el candesartán cilexetilo dispersado se añade mientras la mezcla de polvos se encuentra bajo cizallamiento. El cizallamiento rompe los agregados incipientes y proporciona de esta manera una granulación más uniforme. Los ejemplos no limitativos de procedimientos de cizallamiento comprenden las granulaciones por vía húmeda de alto cizallamiento, las granulaciones en lecho fluido, las granulaciones por extrusión y las granulaciones por vía húmeda de bajo cizallamiento (tales como agitadores, mezcladores y licuadoras, incluyendo mezcladores de contenedor). La

cantidad de solvente de granulación por vía húmeda añadida se determina basándose en la humectación adecuada para ligar la mayoría de las partículas finas.

- 5 Puede llevarse a cabo la adición de solvente de granulación por vía húmeda utilizando cualquier técnica conocida en la materia. Por ejemplo, el líquido puede añadirse en adiciones rápidas individuales o múltiples, puede pulverizarse sobre un lecho de polvos bajo agitación, puede bombearse directamente sobre polvos o introducirse en gas fluidizante. Los tiempos de mezcla con el líquido generalmente se optimizan, de manera que la mayoría de las partículas finas se encuentran ligadas en gránulos, aunque sin endurecer en exceso los gránulos mismos.
- 10 Tras la formación de los gránulos, en ocasiones resulta ventajoso moler y/o cribar el material mientras se encuentra húmedo (blando), tal como es conocido en la técnica. La composición húmeda preferentemente se seca antes de la utilización en la formación de formas de dosificación unitaria. Dicho secado puede llevarse a cabo utilizando cualquier método conocido en la técnica. Entre los ejemplos no limitativos de estos métodos se incluyen el secado al aire, el secado en lecho fluido, el secado con microondas, el secado en un horno, el secado con radiofrecuencias, el secado en un horno de vacío y el secado en un horno de convección. Con el contexto de la presente invención se ha descubierto que el control de la temperatura de secado resulta importante para proporcionar niveles bajos de impurezas del candesartán cilexetilo. Preferentemente, la temperatura de secado no excede aproximadamente 60°C; más preferentemente, la temperatura no excede aproximadamente 50°C; todavía más preferentemente, la temperatura no excede aproximadamente 35°C. Tras secar los gránulos, en ocasiones resulta deseable ajustar el tamaño de partícula mediante molido y/o tamizado, tal como es conocido en la técnica. Después de este punto, típicamente se añade un lubricante seguido de un periodo de mezcla corto (de aproximadamente 1 a 10 minutos), típicamente realizado en un mezclador de bajo cizallamiento, tal como un mezclador rotatorio. Los ejemplos de dichos mezcladores rotatorios comprenden los mezcladores de contendor, los mezcladores en V y los mezcladores Turbula™. El lubricante preferido es el estearato de magnesio. Tras realizar la mezcla, las formas de dosificación unitarias se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica. Preferentemente entre las formas de dosificación unitaria comprenden comprimidos o cápsulas. Los comprimidos se preparan mediante relleno con una matriz con la composición que contiene candesartán cilexetil, extruyendo a continuación con el punzón correspondiente. Las cápsulas se preparan mediante relleno de cáscaras en forma de cápsula, sellándolas después. Dichas operaciones se llevan a cabo preferentemente utilizando una prensa de comprimido rotatoria o una máquina comercial de relleno de cápsulas.
- 20
- 25
- 30

En el caso de que el candesartán cilexetilo se prepare en forma de comprimido, resulta deseable un desintegrante para proporcionar una desintegración rápida del comprimido en el tracto gastrointestinal y garantizar de esta manera que el fármaco se encuentra rápidamente disponible para la absorción. Se dan a conocer un gran número de desintegrantes en la técnica anterior para la utilización con candesartán cilexetilo. Por ejemplo, la lista siguiente de desintegrantes se da a conocer en la publicación de patente internacional WO 03/011283A1 en combinación con un segundo ingrediente farmacéutico activo: carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, sílice, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, aluminosilicato de magnesio, metilcelulosa, polacrilina potasio, celulosa, almidón pregelatinizado, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón.

35

40

Los desintegrantes preferidos para composiciones útiles para la granulación por vía húmeda de candesartán cilexetilo comprenden almidones, derivados de almidón, celulosa en polvo y celulosa entrecruzada y polivinilpirrolidona.

40

Los almidones particularmente preferidos comprenden almidón de maíz y almidón pregelatinizado. Estos desintegrantes preferentemente se utilizan en composiciones de candesartán cilexetilo a niveles de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20% (p:p) de la formulación total, más preferentemente de entre aproximadamente 8% y aproximadamente 20% (p:p).

45

Respecto a la combinación de candesartán cilexetilo con otros principios farmacéuticos activos en las formulaciones preparadas según la presente invención, las adiciones de diuréticos (tales como la hidroclorotiazida), agentes antihipertensores (tales como la amlodipina y las sales de la misma) o los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (tales como la atorvastatina) son ejemplos particularmente destacados. Dependiendo de su solubilidad, miscibilidad y estabilidad, dichos componentes adicionales pueden añadirse al líquido de soporte de la granulación por vía húmeda, a la mezcla de excipientes sometida a granulación o a los productos de la granulación.

50

55

### Ejemplo 1

En el procedimiento estándar según la presente invención, se utilizan los ingredientes mostrados en la Tabla 1 y se procesan según el diagrama de flujo mostrado en la figura 1. Los comprimidos con un peso total de 130 mg preparados a partir de dicho producto contienen, de esta manera, 8 mg del ingrediente farmacéutico activo y pueden compararse directamente con un producto comercial (ver las figuras 1a y 4a-4c). Los diagramas de disolución vs. tiempo del producto y del material comercial se muestran en la figura 1a.

60

Tabla 1

Sustancia	Porcentaje
Candesartán cilexetilo	6,2%
Croscarmelosa cálcica, Ph. Eur.	3,0%
Hidroxipropilcelulosa, Ph. Eur.	3,5%
Lactosa monohidrato, Ph. Eur.	68,3%
Almidón de maíz pre-gel., Ph. Eur.	16,7%
Docusato sódico, Ph. Eur.	1,0%
Laurilsulfato sódico, Ph. Eur.	1,0%
Estearato de magnesio, Ph. Eur.	0,3%
total	100,0%

**Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)**

5 Para la preparación de un material comparativo (comprimidos de 130 mg con 8 mg de candesartán cilexetilo) que contenía únicamente excipientes estándares (nada de docusato sódico, nada de laurilsulfato sódico, compresión directa), se utilizaron los ingredientes mostrados en la Tabla 2 y se procesaron según el diagrama de flujo mostrado en la figura 2. Las figuras 2a y 3 comparan los diagramas de disolución vs. tiempo de los productos de los Ejemplos 1 y 2 y el producto comercial, respectivamente.

Tabla 2

Sustancia	Porcentaje
Candesartán cilexetilo	6,2%
Croscarmelosa cálcica, Ph. Eur.	8,0%
Hidroxipropilcelulosa, Ph. Eur.	5,5%
Lactosa monohidrato, Ph. Eur.	65,0%
Almidón de maíz pre-gel., Ph. Eur.	15,0%
Estearato de magnesio, Ph. Eur.	0,3%
total	100,0%

15 Se realizó un seguimiento de la estabilidad de los productos de los Ejemplos 1 y 2 y de materiales comerciales (API puro=candesartán cilexetilo y Atacand 8 mg, una muestra comercial) mediante análisis cromatográfico durante un periodo de 30 días (figuras 4a-c). A partir de los resultados resulta evidente que:

- 20 a) la formación de los dos productos de descomposición principales, des-etil candesartán cilexetilo y una especie con RRT=1,09 sólo se incrementó ligeramente para los productos obtenidos tras el procedimiento dado a conocer en la presente invención para el Ejemplo 1 (mostrado en la fig. 1) en comparación con API puro (sin excipientes);
- 25 b) la formación de dichos productos de descomposición se incrementó mucho para el producto del Ejemplo 2, en el que el API se ha formulado siguiendo el procedimiento convencional mostrado en la fig. 2;
- c) la estabilidad del producto según el Ejemplo 1 es por lo menos comparable o incluso mejor que la de las formulaciones comerciales (tales como Atacand 8 mg).

**Ejemplo 3**

35 Se prepararon comprimidos de 500 mg de peso total que contenían 32 mg de candesartán cilexetilo y 40 mg de atorvastatina siguiendo el procedimiento representado en la figura 1. La atorvastatina (o una de las sales de la misma) puede añadirse al líquido que proporciona soporte al procedimiento de granulación, a la mezcla de polvos de los excipientes sometidos a granulación, o al producto granulado.



Tabla 3

Sustancia	Porcentaje
Candesartán cilexetilo	6,4%
Atorvastatina hemicalcio 1,5 H <sub>2</sub> O	8,7%
Celulosa microcristalina, Ph. Eur.	12,0%
Hidroxipropilcelulosa, Ph. Eur.	4,5%
Lactosa monohidrato, Ph. Eur.	61,6%
Carmelosa sódica, Ph. Eur.	4,0%
Docusato sódico, Ph. Eur.	1,5%
Laurilsulfato sódico, Ph. Eur.	0,6%
Estearato de magnesio, Ph. Eur.	0,7%
total	100,0%

Los comprimidos obtenidos pueden recubrirse con una película mediante técnicas conocidas en la materia.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para preparar una composición granulada por vía húmeda de candesartán cilexetilo y/o solvatos o hidratos del mismo, que comprende:
- 5 a) combinar candesartán cilexetilo o solvatos o hidratos del mismo con una solución acuosa que contiene docusato sódico como primer surfactante, y con laurilsulfato sódico como segundo surfactante, de manera que el candesartán cilexetilo se dispersa homogéneamente en la solución;
- 10 b) combinar dicha dispersión de la etapa (a) con por lo menos un excipiente farmacéutico, preferentemente lactosa y/o almidón pregelatinizado y/o carmelosa cálcica y/o hidroxipropilcelulosa, bajo cizallamiento con el fin de generar gránulos húmedos;
- 15 c) opcionalmente cribar y tamizar dichos gránulos húmedos;
- d) secar dichos gránulos;
- e) opcionalmente mezclar en otros excipientes, y
- 20 f) opcionalmente conformar la composición en formas de dosificación unitarias.
2. Método según la reivindicación 1, en el que se utiliza una solución acuosa del primer surfactante, en el que dicho surfactante se encuentra presente a una concentración de entre aproximadamente 1% y 20% (p:p), preferentemente de entre 2% y 8% (p:p).
- 25 3. Método para preparar una forma de dosificación unitaria que contiene candesartán cilexetilo y/o solvatos o hidratos del mismo y por lo menos otro fármaco activo, en el que la composición preparada de acuerdo con el método según las reivindicaciones 1 y 2 se combina con por lo menos otro fármaco activo y opcionalmente excipientes adicionales.
- 30 4. Método según la reivindicación 3, en el que dicho otro fármaco activo se añade a la solución de la etapa (a) y/o se añade a la mezcla de la etapa (b) y/o se añade a los gránulos de la etapa (e) con el fin de combinar la composición con dicho otro fármaco activo.
- 35 5. Composición farmacéutica granulada por vía húmeda de candesartán cilexetilo y/o solvatos o hidratos del mismo, que comprende:
- a) candesartán cilexetilo o solvatos o hidratos del mismo, pretratado con una solución acuosa de docusato sódico como primer surfactante, y laurilsulfato sódico como segundo surfactante; y
- 40 b) por lo menos un excipiente farmacéuticamente adecuado,
- obtenida mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 45 6. Composición farmacéutica granulada por vía húmeda según la reivindicación 5, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre celulosas y derivados de celulosa, lactosa, almidones y derivados de almidón, ciclodextrinas, povidonas o mezclas de dichas sustancias y se selecciona preferentemente de entre hidroxipropilcelulosa, lactosa y carmelosa cálcica y almidón pregelatinizado.
- 50 7. Forma de dosificación unitaria preparada a partir de la composición granulada por vía húmeda según la reivindicación 5 ó 6, en la que dicha forma de dosificación unitaria es un comprimido o una cápsula, en la que preferentemente dicha forma de dosificación se encuentra recubierta.
- 55 8. Composición farmacéutica granulada por vía húmeda según la reivindicación 5 ó 6, en la que dicha combinación de surfactantes se encuentra presente en un intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 0,1% y 10% (p:p) de dicha composición, preferentemente en el intervalo de entre 0,5% y 5% (p:p) de dicha composición.
- 60 9. Composición farmacéutica granulada por vía húmeda según la reivindicación 5 ó 6, en la que dicha composición contiene asimismo por lo menos un fármaco activo además de candesartán cilexetilo.
10. Composición farmacéutica granulada por vía húmeda según la reivindicación 9, en la que dicho fármaco activo adicional se selecciona de entre los grupos de los diuréticos, preferentemente hidroclorotiazida, de los agentes antihipertensores, preferentemente amlodipina y las sales de la misma, y de los inhibidores de reductasa, preferentemente atorvastatina y las sales de la misma.

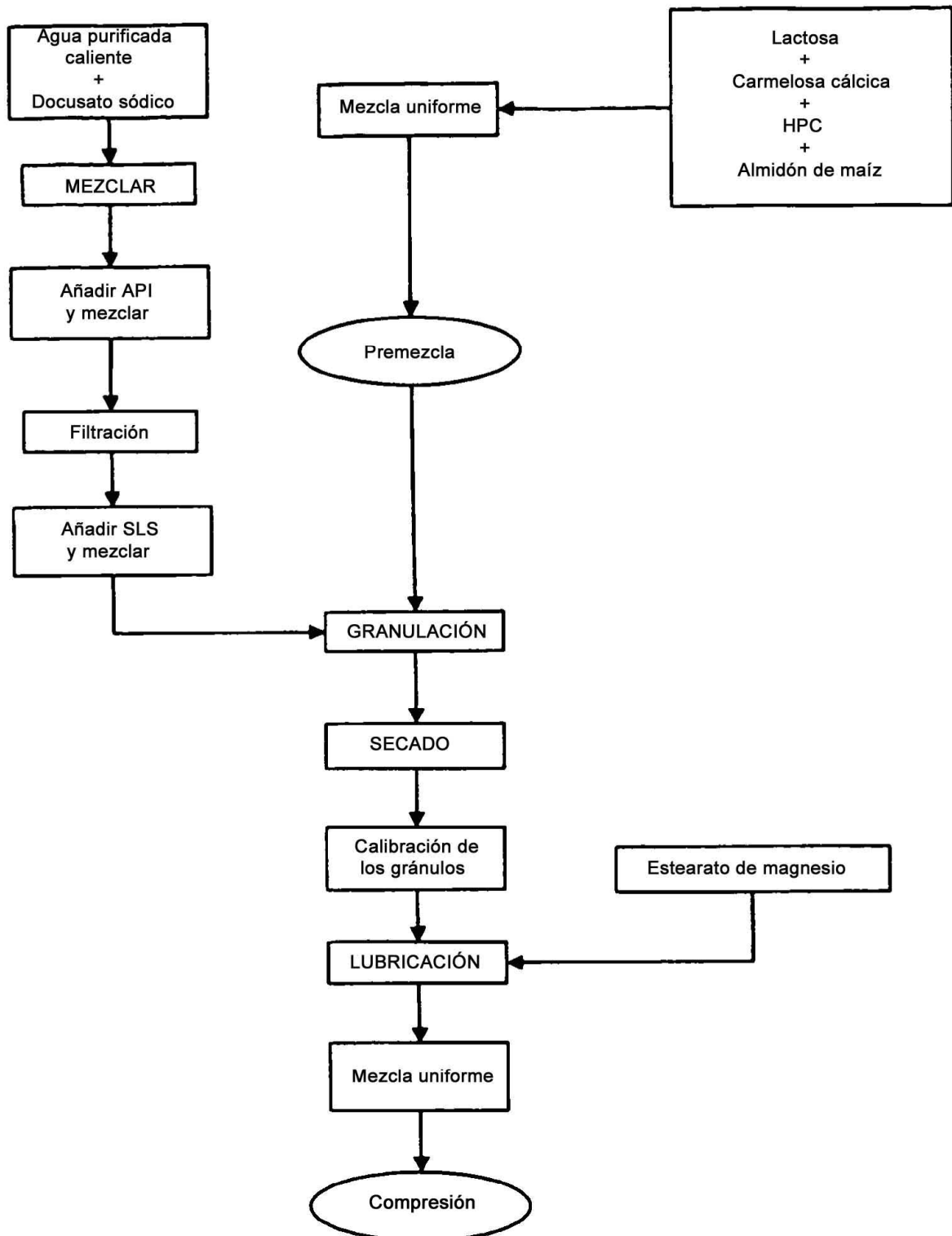


Fig. 1

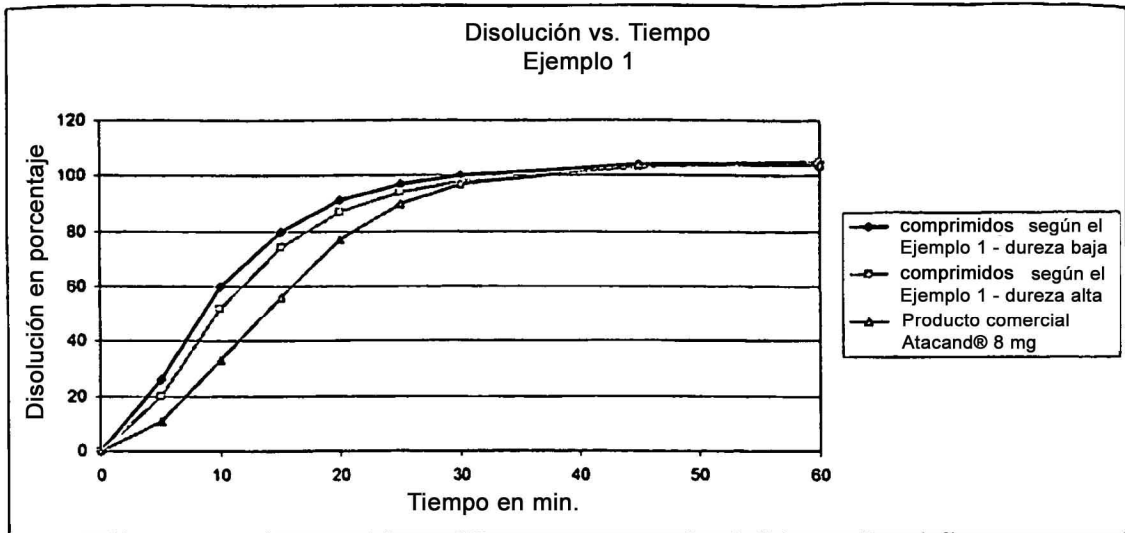


Fig. 1a

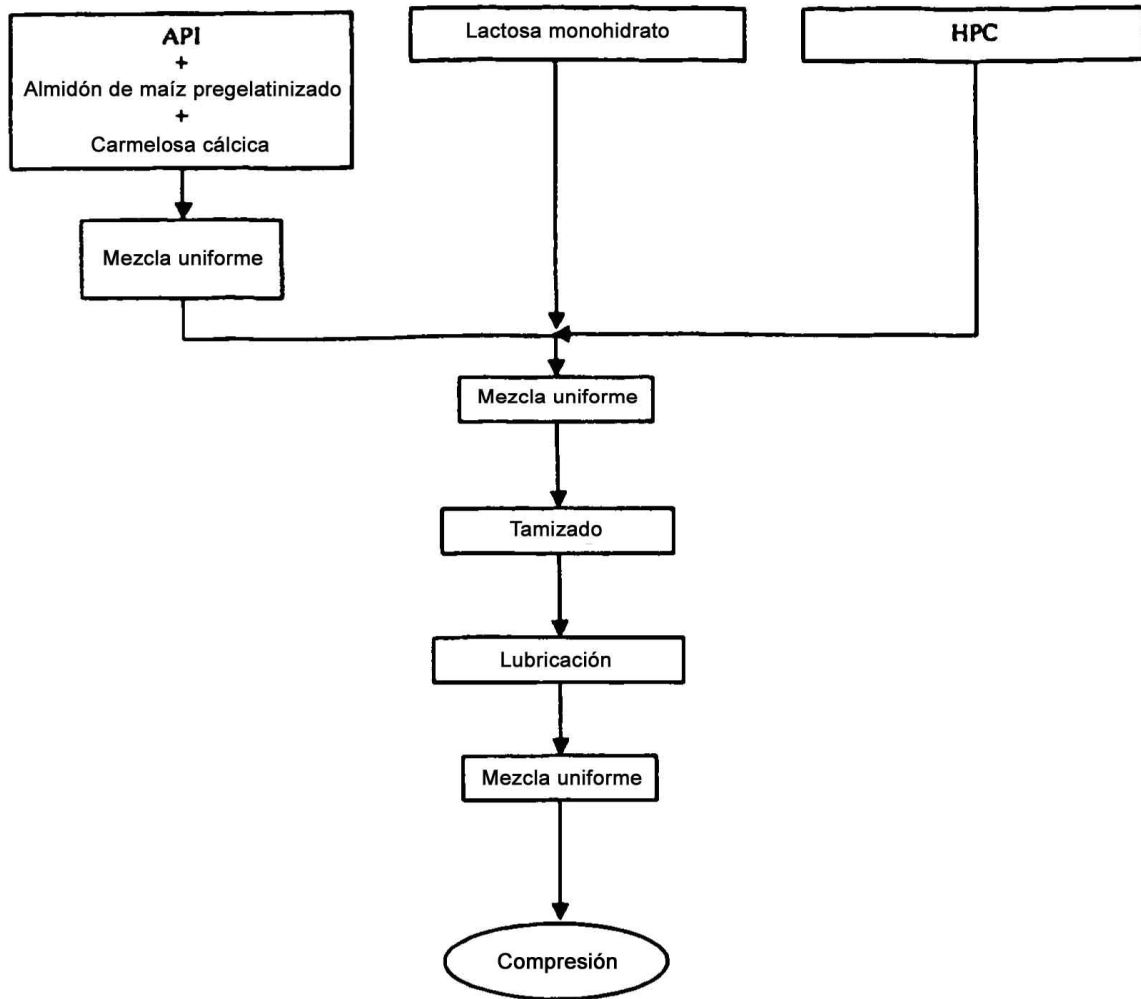


Fig. 2

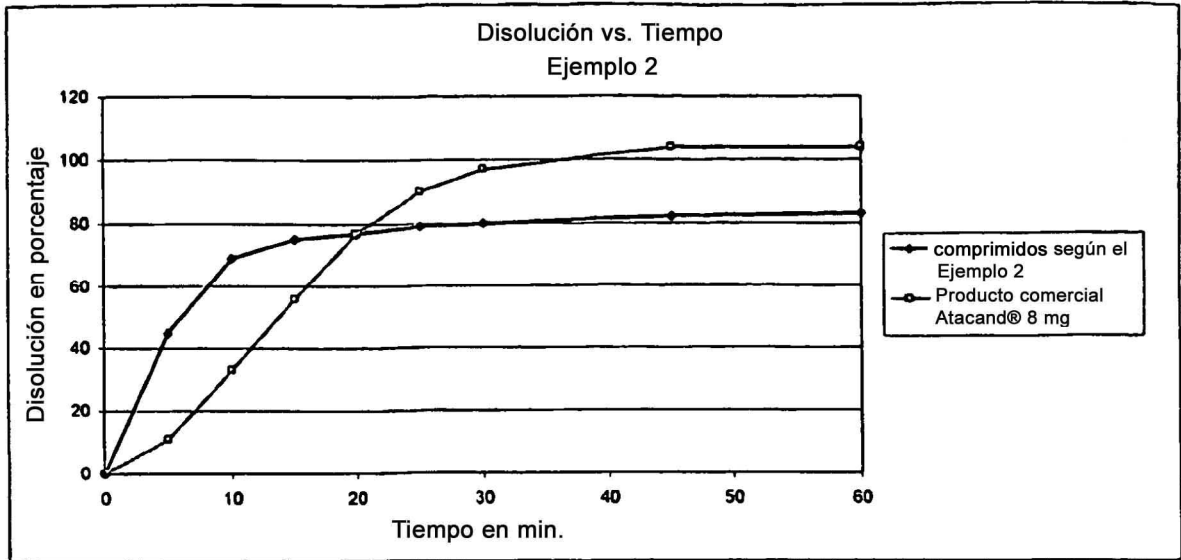


Fig. 2a

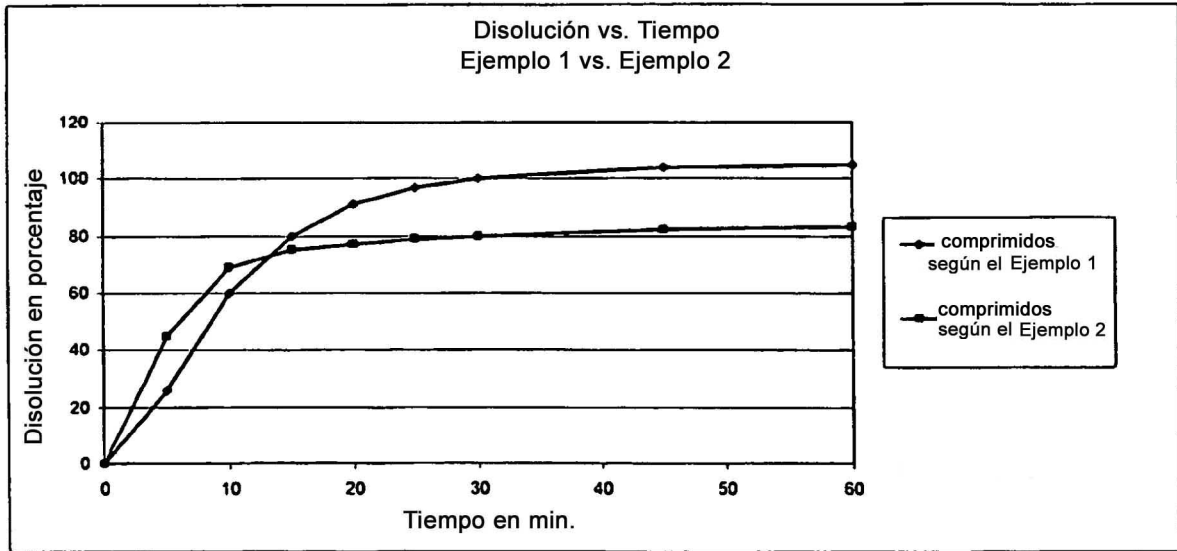


Fig. 3

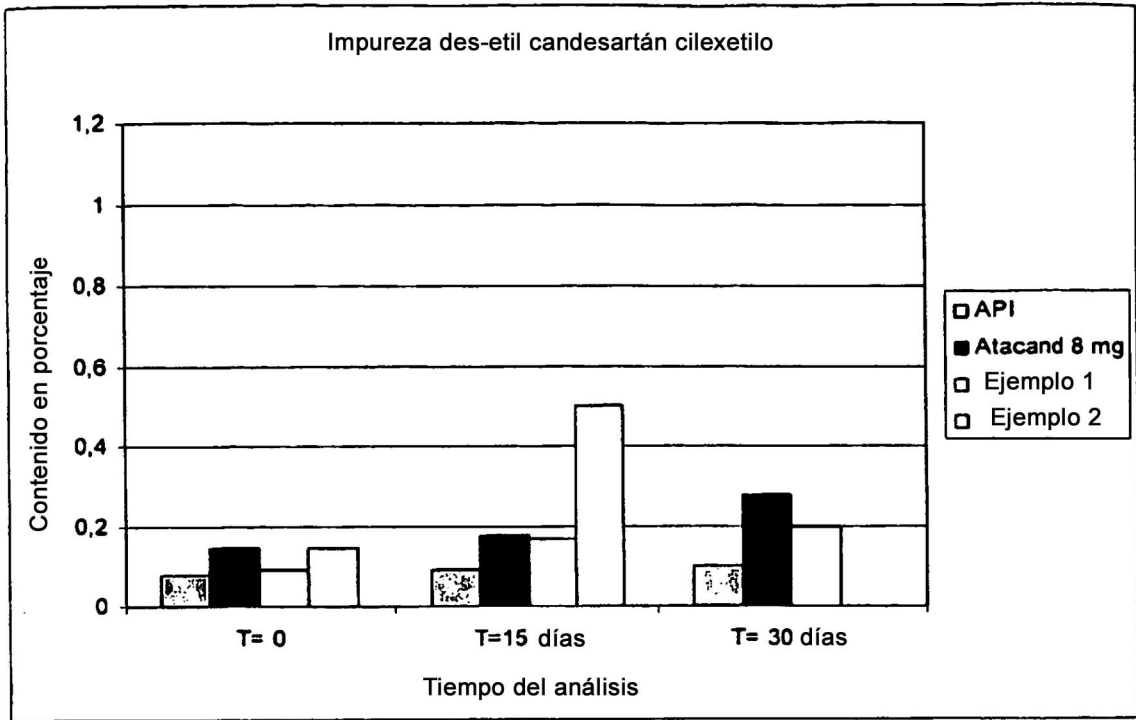


Fig. 4a

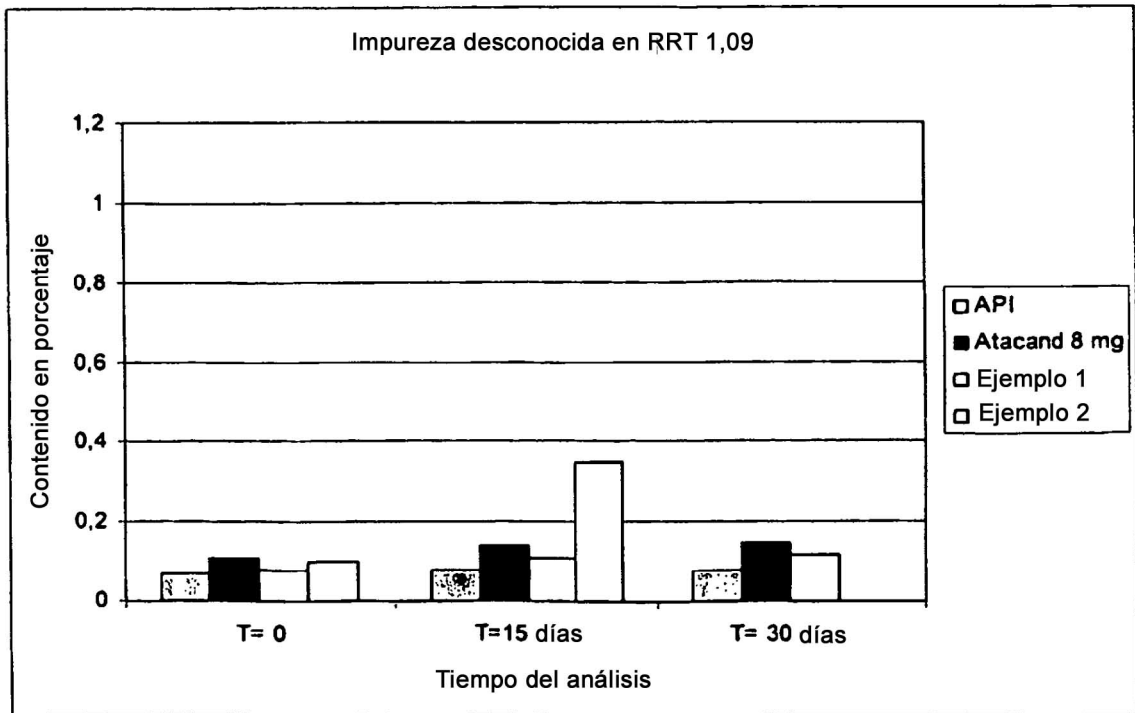


Fig. 4b

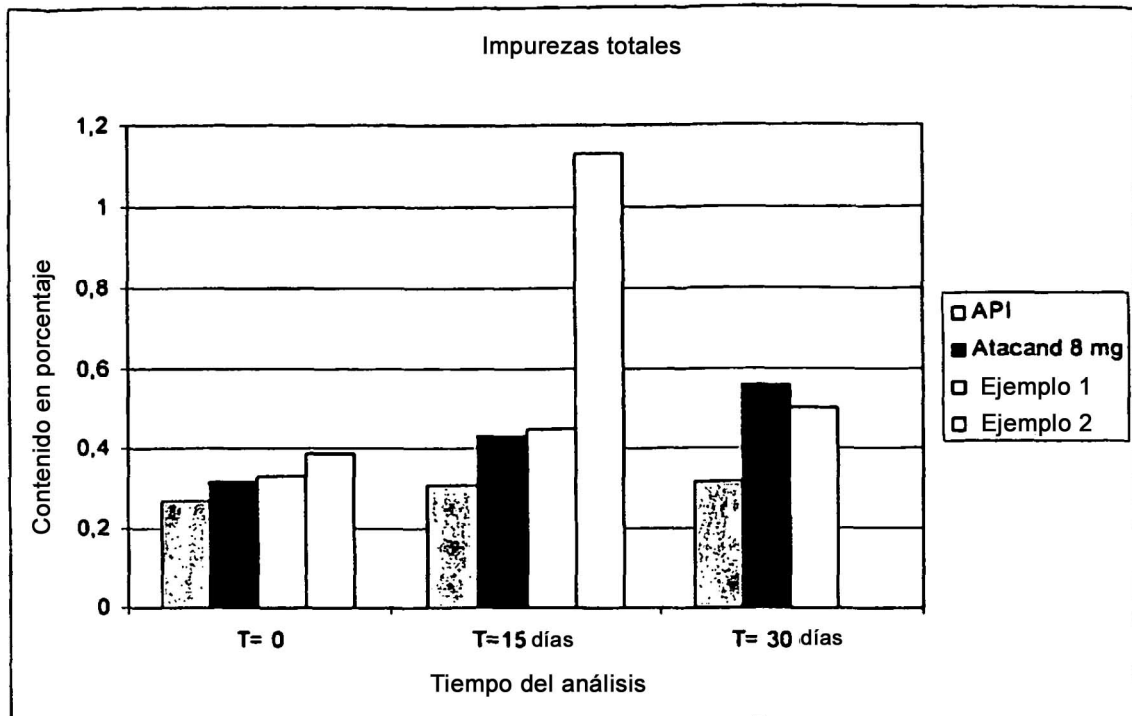


Fig. 4c