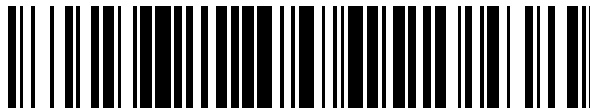


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 880**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07724794 .8**  
96 Fecha de presentación: **02.05.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2021002**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2009**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo**

30 Prioridad:  
**04.05.2006 EP 06009223**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2012**

73 Titular/es:  
**LEK PHARMACEUTICALS D.D.**  
**VEROVSKOVA 57**  
**1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:  
**AVANZO, Matej;**  
**ROZMAN PETERKA, Tanja y**  
**LEGEN, Igor**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 388 880 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo

Campo de la Invención

5 La presente invención del campo de productos farmacéuticos se relaciona con una composición farmacéutica sólida oral que contiene olmesartán medoxomilo, opcionalmente en combinación con la hidroclorotiazida.

Antecedentes de la Invención

10 El olmesartán medoxomilo, conocido de EP 503785, se incorpora en una composición farmacéutica se puede utilizar como un antagonista de la angiotensina II. Químicamente es un ácido 4-{1-hidroxi-1-metiletil)-2propil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]- 4-il)metil]-1H-imidazol-5-carboxílico (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil éster. Aunque el olmesartán medoxomilo es un pro-fármaco que se hidroliza durante la absorción y se comercializa como Benicar u Olmetec en comprimidos para el tratamiento de la hipertensión, no es deseable que se hidrolice antes de la ingestión.

15 EP 1604 664 A1 y WO 20061029057 revelan una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo. Además, WO 2006/000564 y WO 2005/042022 revelan olmesartán y olmesartán medoxomilo, respectivamente, en el contexto de la composición farmacéutica.

Divulgación de la invención

20 La invención provee una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo como se define en la reivindicación 1. Además provee un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo según como se define en la reivindicación 11. Aún más, provee el uso de ácido esteárico como se define en cualquiera de las reivindicaciones 13 y 15. Las modalidades preferidas se definen en las sub-reivindicaciones de estas.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende olmesartán medoxomilo.

25 Dicha composición farmacéutica comprende olmesartán(5-metil-2-oxo- 1,3-dioxol-4-il)metil éster (olmesartán medoxomilo) caracterizado porque cuando se expone a 75% de humedad relativa a 40° en un recipiente abierto durante un mes, la cantidad total de sustancias relacionadas no se aumenta más del 1%, preferiblemente no más del 0,5%, lo que significa que la cantidad total de las sustancias relacionadas se determina antes y después de dicha exposición no difiere por más del 1%, preferiblemente no más del 0.5%; en donde este porcentaje es relativo a la cantidad de olmesartán medoxomilo antes de dicha exposición.

30 Específicamente la invención se refiere a la estabilización de dicha composición farmacéutica, de tal manera que la composición en una modalidad particular comprende olmesartán medoxomilo y ácido 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2propil-1-[[2'-(1H-tetrazol- 5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-1H-imidazol-5-carboxílico (ácido de olmesartán) caracterizada porque la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 0.3%, preferiblemente no más del 0.2%, más preferiblemente no más del 0.15%, si se expone a 75% de humedad relativa a 40° en un recipiente abierto durante un mes. El anterior incremento significa que la diferencia de cantidad de ácido de olmesartán después de dicha exposición y la cantidad de ácido de olmesartán antes de dicha exposición no será superior que dicho porcentaje, y este porcentaje se expresa en relación a la cantidad de olmesartán medoxomilo antes de dicha exposición.

35 En una modalidad adicional una composición farmacéutica estabilizada se caracteriza porque una cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 1 %, si se expone a una temperatura ambiente a humedad relativa de 100% durante 3 días, después de esto se sella y almacena a 60° durante una semana.

40 Los aumentos en la cantidad de % en general se pueden determinar por cromatografía HPLC, y en una modalidad específica se expresa como % de área. Específicamente las cantidades de aumento se pueden expresar como % en peso, en relación al peso inicial de olmesartán medoxomilo.

45 Con el fin de lograr dicha estabilización, se contempla el uso de ácido esteárico para fabricar una composición farmacéutica y en particular una composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomilo y ácido esteárico preferiblemente en cantidades de 1% a 20%, más preferiblemente 4% a 10% en peso de olmesartán medoxomilo y de 0.1% a 1% en peso en relación al peso de composición, específicamente en una cantidad de 0.2% a 0.8% en peso (se prefiere 0,4 a 0.7%, tal como aproximadamente 0.5% de ácido esteárico, o aquellos dos ingredientes en relaciones de 20:1 a 1:1, preferiblemente de 8:1 a 3:1; la composición farmacéutica además puede comprender uno o más diluentes, aglutinantes, y desintegrantes y en una modalidad se hace de núcleos, que son pellets, gránulos

pero preferiblemente los núcleos de comprimidos son los que se cubren preferiblemente. La cubierta preferiblemente comprende hasta aproximadamente 10% en peso de la composición, preferiblemente de 1% a 5% y más preferiblemente alrededor de 3%.

5 Específicamente una composición farmacéutica, de acuerdo con nuestra invención comprenderá en los núcleos: 4 - 10 % en peso de los núcleos de olmesartán medoxomilo; 45 - 55% en peso de los núcleos de lactosa monohidrato 15 - 25% en peso de los núcleos de celulosa microcristalina; 10 - 20 % en peso de los núcleos de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; de 0,1% a 1%, específicamente en una cantidad de 0.2% a 0.8% en peso (se prefiere de 0.4 a 0.7%, tal como aproximadamente 0.5% en peso) de los núcleos de ácido esteárico. La invención también se realiza en el uso del ácido esteárico para fabricar una composición farmacéutica que  
10 comprende olmesartán medoxomilo.

Más específicamente la cubierta aplicada a los anteriores núcleos comprenderán 50 - 70% en peso de la cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa; 15 - 30 en peso de la cubierta de dióxido de titanio; 5 - 20% en peso de la cubierta de talco y (opcionalmente) pigmentos.

15 El aspecto industrial es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo donde cada uno de los excipientes que se incorporan en una composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dicho excipiente en 100 g de agua a temperatura ambiente y también un proceso donde la anterior composición farmacéutica posteriormente se cubre con una cubierta donde una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de cubierta en 100 g de agua a temperatura ambiente tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio.

20 De acuerdo con la presente invención, el olmesartán medoxomilo tiene un tamaño de partículas den  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} \sim 50 \mu\text{m}$ , preferiblemente  $d_{0.9}$  entre 140 y  $100 \mu\text{m}$ .

25 Una composición farmacéutica de acuerdo con otra modalidad comprende olmesartán medoxomilo, caracterizada porque cuando se expone a 75% de humedad relativa a 40° en un recipiente abierto durante un mes, la cantidad total de sustancias relacionadas no se aumenta más del 1%; específicamente en donde la cantidad total de sustancias relacionadas no se aumenta de la cantidad inicial de 0.2 - 0.6% en peso a más de 0.5-1.4% en peso.

30 En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomilo y ácido de olmesartán, caracterizada porque la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más de 0,3% (en particular 0,2%), si se expone a 75% de humedad relativa a 40° en un recipiente abierto, durante un mes; específicamente en donde la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta a partir de la cantidad inicial 0.05 - 0.2% en peso a más del 0.2-0.5% en peso.

35 En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomilo y ácido de olmesartán, caracterizada porque la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más de 1%, si se expone a temperatura ambiente a una humedad relativa del 100% durante 3 días, después de esto se sella y almacena a 60° durante una semana; específicamente en donde la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta a partir de la cantidad inicial de 0.05 - 0.2% en peso a más del 0.5 - 1.0% en peso.

En incluso otra modalidad, una composición farmacéutica se caracteriza porque la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 0.2% si se sella y almacena a 60° durante una semana; específicamente en donde la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta a partir de la cantidad inicial de 0.05 - 0.2% en peso a más del 0.2 - 0.4% en peso.

40 En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomilo donde cada uno de los constituyentes que se incorporan en una composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente; que específicamente comprende olmesartán medoxomilo en una cantidad del 2% al 20% en peso y ácido esteárico en una cantidad alrededor de 0.1% a 1% en peso de la composición; más específicamente en donde la cantidad de ácido esteárico es de 0.2% a 0.8% en peso de la composición, incluso más específicamente que comprende en los núcleos, 4 -10 % en peso de los núcleos de olmesartán medoxomilo; 45 - 55% en peso de los núcleos de lactosa monohidrato 15 - 25 % en peso de los núcleos de celulosa microcristalina; 10 - 20 % en peso de los núcleos de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; y alrededor de 0,6% en peso de los núcleos de ácido esteárico y donde aquellos núcleos opcionalmente se cubren.  
45

50 En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende: 4 - 10% en peso de olmesartán medoxomilo; 45 - 55% en peso de lactosa monohidrato 15 - 25% en peso de celulosa microcristalina; 10 - 20% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; de 0.1% a 1% en peso de ácido esteárico, en donde dicha composición opcionalmente se cubre.

Cualquier composición farmacéutica de acuerdo con nuestra invención en una modalidad se cubre mediante una cubierta que comprende del 50 - 70% en peso de la cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa; 15 - 30 en peso de la cubierta de dióxido de titanio; 5 - 20% en peso de la cubierta de talco y (opcionalmente) uno o más pigmentos, en donde la cubierta comprende hasta 10% en peso de la composición.

5 En otra modalidad, una composición farmacéutica es en forma de núcleo del comprimido, pellet o gránulo que comprende olmesartán medoxomilo en una cantidad de 2% a 20% en peso de olmesartán o un éster de estos y ácido esteárico en una cantidad inferior al 1% en peso de la composición; específicamente en donde un éster de olmesartán es el Olmesartán medoxomilo y la cantidad de ácido esteárico es de 0.1% a 0.9% en peso de la composición.

10 En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomilo y uno o más constituyentes farmacéuticamente aceptables donde cada uno de los constituyentes que se incorporan en una composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente.

15 La composición farmacéutica de acuerdo con nuestra invención comprende olmesartán medoxomilo en una cantidad del 2% al 20% en peso, en donde uno de los constituyentes es un ácido esteárico en una cantidad del 0.1 al 5% en peso de la composición.

La composición farmacéutica de acuerdo con nuestra invención comprende olmesartán medoxomilo en una cantidad de 2% a 20% en peso, en donde uno de los constituyentes es un ácido esteárico en una cantidad de 0.1 a 0.9 % en peso de la composición.

20 La presente invención también se relaciona con un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo, donde cada uno de los constituyentes que se incorpora en una composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente; específicamente donde la composición farmacéutica es en forma de núcleo del comprimido, pellet o gránulo; más específicamente donde la  
25 composición farmacéutica posteriormente se cubre con una cubierta donde una suspensión o solución acuosa, que contiene 1 g de cubierta en 100 g de agua a temperatura ambiente tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio.

30 El ácido esteárico se puede utilizar en una cantidad en peso de 0.1 a 1% (lo que significa más del 0.1% y menos de 1% en peso con respecto al peso de la composición terminada), en particular de 0.1 a 0.9%, más particular de 0.1 a 0.8% para fabricar una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo.

El ácido esteárico se puede utilizar en una cantidad de 0,1 a 1% para fabricar una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo, para prevenir la degradación de olmesartán medoxomilo al ácido de olmesartán.

35 El ácido esteárico se puede utilizar (específicamente en cantidad de peso con respecto al peso de la composición a partir de 0.1 a 1%) para fabricar una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo en donde el olmesartán medoxomilo tiene un tamaño de partículas de  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} < 50 \mu\text{m}$ , más específicamente en donde el olmesartán medoxomilo tiene un tamaño de partículas de  $d_{0.9}$  entre 140 y  $100 \mu\text{m}$  y en especial específicamente con tamaños de partículas más pequeños  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$  y  $d_{0.5} < 80 \mu\text{m}$ , o incluso más pequeñas, que tienen  $d_{0.5} < 70 \mu\text{m}$  o que tienen  $d_{0.5} < 50 \mu\text{m}$ .

40 Descripción detallada de la invención

Hemos descubierto que el olmesartán medoxomilo a granel, es más estable en el rango de pH 3-5. El producto de degradación principal es el ácido de olmesartán. El olmesartán medoxomilo se hidroliza casi completamente a condiciones básicas. En una solución a pH = 7 la cantidad del ácido de olmesartán formado incrementa en 0,5% en 24 horas, mientras que en HCl 1M la cantidad incrementa en aproximadamente 6%. Las cantidades de impurezas  
45 totales e individuales se miden en % de área y se determinan mediante HPLC utilizando el siguiente procedimiento: una solución de la muestra se preparó diluyendo una cantidad del comprimido pulverizado equivalente a 25 mg de olmesartán medoxomilo en un matraz volumétrico de 50 ml a volumen con diluyente (Eluyente A + Eluyente B = 50% / 50%). Se utilizó una columna Waters Xbridge C18. 150 x 4.6 mm, 3.5 $\mu\text{m}$  y se eluyó con Eluyente A ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.025 M ajustado a pH=2.5 con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  50%) y Eluyente B (acetonitrilo) con el siguiente gradiente: A:B = 100:0, de 15 a 30  
50 minutos A:B = 70:30, después de 30 min A.B = 0:100. La velocidad de flujo fue 1 ml/min, el volumen de inyección fue 20 $\mu\text{l}$ , la temperatura de columna fue 30°C, longitud de onda de detección a 225 nm.

Las sustancias relacionadas preferiblemente significan aquellos compuestos estructuralmente similares y/o productos de degradación (impurezas) que tienen factores de retención a aproximadamente 0,31 (ácido de

olmesartán); 1,23; 1,37; 1,41; 1,64; y 2,55 según se analiza mediante el procedimiento anterior. La cantidad total de sustancias relacionadas significa la suma de % de área de impurezas individuales, preferiblemente aquellas en los factores de retención anteriores, cada uno que tiene un % de área igual o superior a 0.03%.

5 Los comprimidos en el mercado estabilizan solo parcialmente el olmesartán medoxomilo, se sabe, que contienen alrededor de 0.3% de ácido de olmesartán. La cantidad de esta sustancia en Olmesartán medoxomilo comercializado (Benicar) después de haber sido almacenado durante 1 mes a 40 °C con 75% de humedad relativa aumenta en los comprimidos protegidos en blister alu-alu por alrededor de 0.15% mientras que en envases de PVC/PVDC incluso por alrededor de 0.45% (los datos proporcionados se expresan como % de área; factor de respuesta (Rf) del ácido de olmesartán 1.25, y 1 para las otras impurezas en relación al olmesartán se pueden utilizar para los cálculos para conseguir el % en peso), mientras que en los comprimidos sin proteger en un recipiente abierto incrementa en 1.3%. Mediante la exposición de los comprimidos en el mercado que contiene inicialmente 0.3% de ácido de olmesartán, después de una semana en atmósfera seca a 60 °C, la cantidad de esta sustancia es 0.7% mientras que en una atmósfera húmeda a 60 °C es 3,5% (cantidad total de sustancias relacionadas: 3.9%),

15 Hemos encontrado que por escoger cuidadosamente los excipientes del comprimido, fuimos capaces de fabricar composiciones farmacéuticas estables que comprenden Olmesartán medoxomilo.

La composición se pueden preparar preferiblemente utilizando como diluentes: lactosa o celulosa microcristalina; pero también celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, sulfato de calcio dihidrato, calcio carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, etilcelulosa, dextrina, glucosa, fructosa, maltodextrina, caolín, maltitol, sacarosa, cloruro de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilatos, sorbitol, etc; como aglutinantes preferiblemente celulosa microcristalina y HPC de baja sustitución, pero también almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, sodio carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirolidona, ácido algínico, alginato de sodio, dextrina, maltodextrina, carbómero, polimetacrilatos, etc; como desintegrantes así mismo preferiblemente la celulosa microcristalina y HPC de baja sustitución pero también almidón, almidón pregelatinizado, sodio carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa en polvo, calcio carboximetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina silicificada, polacrifin potasio (Amberlit), polivinilpirolidona reticulado, dióxido de silicio coloidal, ácido algínico, etc. Como lubricante y deslizante, preferiblemente se utiliza el ácido esteárico en oposición a otros lubricantes y aglutinantes más alcalinos. Adicionalmente se pueden utilizar otros lubricantes tales como glicoles de polietileno, aceites minerales (ligeros), aceite de canola, benzoato de sodio, etc.

Sorprendentemente el ácido esteárico utilizado en una cantidad de 0.1% a 1% en peso en relación al peso de la composición, específicamente en una cantidad de 0.2% a 0.8% en peso (se prefiere de 0.4 a 0.7%, tal como aproximadamente 0.5%) exitosamente estabiliza la composición farmacéutica oral sólida que contiene olmesartán medoxomilo, opcionalmente en combinación con hidroclorotiazida. La cantidad utilizada es mucho menor que la utilizada rutinariamente en composiciones farmacéuticas, como por ejemplo la enseñada en el Handbook of Pharmaceutical Excipients.

En general se observó una mejor estabilización donde cada uno de los constituyentes que se incorpora en una composición tiene un pH menor de 9, preferiblemente menor de 8; pero puede tener un pH superior a 5. Un constituyente puede ser un solo ingrediente inactivo (excipiente) u otro activo o una mezcla de excipientes (si tal mezcla se prepara por separado y posteriormente se combina con olmesartán medoxomilo). Hemos concluido que los excipientes, que están en contacto con el olmesartán medoxomilo, que se incorporan en una composición preferiblemente deben tener un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dicho excipiente en 100 g de agua a temperatura ambiente. De esta manera el pH de los excipientes utilizados en los ejemplos es de la siguiente manera; lactosa aproximadamente 5.2, L-HPC: aproximadamente 6.7, MCC: aproximadamente 6.7, ácido esteárico: aproximadamente 5.4, estearato de Mg: aproximadamente 9.5, suspensión de la cubierta (ejemplo 3): aproximadamente 6.6.

Preferiblemente la composición se prepara de la siguiente manera; la lactosa monohidrato y el olmesartán medoxomilo se mezclan y tamizan. La hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y la celulosa microcristalina se adicionan y la mezcla se homogeniza y tamiza. Al final se adiciona el ácido esteárico. La mezcla obtenida se mezcla durante un corto tiempo y se comprime en forma de comprimidos. Sobre estos comprimidos se puede aplicar una cubierta de la siguiente manera:

hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio y opcionalmente hidroxipropilcelulosa y/u óxido de hierro y/o polietilenoglicol se dispersan en agua. La cubierta, por ejemplo, puede proteger el núcleo de comprimidos de la luz, o proporcionar el enmascaramiento del sabor. Los núcleos del comprimido se cubren con la dispersión de agua obtenida a peso definido y tras el secado de pulido con talco.

Las relaciones preferidas (dadas para núcleos como % de comprimido cubierto y para la cubierta como (% de cubierta de película seca) de sustancias que se utilizan en la fabricación de la composición farmacéutica de acuerdo con nuestra invención son:

NÚCLEO DEL COMPRIMIDO

Olmesartán medoxomilo	4 - 10%
Lactosa monohidrato secada por pulverización	45 - 55%
Celulosa microcristalina (se prefiere Avicel PH 102)	15 - 25%
Hidroxipropil Celulosa de Baja Sustitución (pref. L-HPC LH11)	10 - 20%
Ácido Esteárico	0.1 - 1%

5

CUBIERTA

Hidroxipropilmetilcelulosa (se prefiere Pharmacoat 606®)	40 - 70 %
Talco	5 - 20%
Dióxido de Titanio	15 - 30%
Hidroxipropilcelulosa (se prefiere Klucel EF®)	0 - 20%
Óxido de Hierro	0 - 10%
Polietileno glicol 400	0 - 15%

En una de las modalidades preferidas la cubierta comprenderá HPMC, talco y dióxido de titanio en relaciones: 50-70 : 5-20 : 15-30 y la otra: HPMC, HPC. PEG, talco y dióxido de titanio en relaciones: 40-80:10-20 : 5-15 : 5-15 : 20-30.

10 Al exponer los comprimidos preparados de esta manera (Ejemplo 1) que inicialmente contienen 0.12% de ácido de olmesartán, después de una semana en atmósfera seca a 60 °C, la cantidad de esta sustancia es 0.24% mientras que en una atmósfera húmeda (es decir: después de ser expuesto a 100% de humedad relativa a temperatura ambiente durante 3 días y después de esto se sella, i.e poner en un recipiente a prueba de agua) a 60 °C es 0.52%.  
 15 Siendo la cantidad total de las sustancias relacionadas 0.58% y 0.89% respectivamente. A 40 °C y 75% de humedad relativa en un recipiente abierto, la cantidad de dicha sustancia después de un mes fue 0.32%, mientras que la cantidad total de sustancias relacionadas fue 0.66%.

20 Comparamos la estabilidad de aquellos comprimidos a los que el ácido esteárico ha sido reemplazado por el lubricante estearato de Mg más comúnmente utilizado (ejemplo 2, Ejemplo comparativo) y descubrimos que los comprimidos preparados de esta manera de nuevo inicialmente contienen 0.12% de ácido de olmesartán, sin embargo después de una semana en atmósfera seca a 80 °C, la cantidad de esta sustancia es ya 0.41% mientras que en la atmósfera húmeda a 60 °C es 2.34%. Siendo la cantidad total de sustancias relacionadas 0.79% y 2.81% respectivamente. A 40 °C y 75% de humedad relativa en un recipiente abierto, la cantidad de dicha sustancia después de un mes fue 0.88%, mientras que la cantidad total de sustancias relacionadas fue 1.35%.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla

## ES 2 388 880 T3

Condición de almacenamiento de cierre del Envase		/	viales sellados a 60 °C	*atm humid + viales 60 °C	recipiente abierto 40°C/75%
Tiempo		0	1 semana	1 semana	1 mes
Ácido de Olmesartán impureza [%]	Ejemplo 1	0.12	0.24	0.52	0.32
	Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)	0.12	0.41	2.34	0.88
	Benicar ®	0.35	0.68	3.47	1.65
Impurezas totales [%]	Ejemplo 1	0.47	0.58	0.89	0.66
	Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)	0.46	0.79	2.81	1.35
	Benicar ®	0.55	0.98	3.94	2.00

Los resultados de aumento de ácido de olmesartán, e impurezas totales en una composición farmacéutica sólida oral que contiene olmesartán medoxomilo, opcionalmente en combinación con hidroclorotiazida de acuerdo con nuestra invención se presentan en la siguiente Tabla (en paréntesis los valores particulares preferidos)

Aumento de Condición	de almacenamiento de cierre del Envase	viales sellados a 60 °C	viales atm humid * + 60 °C	40°C/75% recipiente abierto
	Cantidad inicial	1 semana	1 semana	1 mes
Ácido de Olmesartán	0.01 - 0.25	0.1-0.6	0.3 - 1.2	0.1-1.0
[%] impureza	(0.05 - 0.2)	(0.2 - 0,4)	(0,5 - 0.9)	(0.2 - 0.5)
Impurezas totales [%]	0.2 - 0.8	0.4 - 0.9	0.4 - 2.0	0.5 - 1.4
		(0.5 - 0.7)	(0.5 - 1.2)	(0.6 - 1.2)

5

Así, por ejemplo una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo de acuerdo con nuestra invención se caracteriza porque cuando se expone a 75% de humedad relativa a 40°, en un recipiente abierto durante un mes, la cantidad total de sustancias relacionadas no se aumenta más del 1%, en particular no aumentará a partir de la cantidad inicial 0.2 - 0.6% en peso a más del 0.5 - 1.4% en peso.

- 10 En otra modalidad, la composición farmacéutica de acuerdo con nuestra invención que comprende olmesartán medoxomilo y ácido de olmesartán se caracteriza porque la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 0,3% si se expone a 75% de humedad relativa a 40°, en un recipiente abierto durante un mes, en particular no aumentará a partir de la cantidad inicial 0.05 - 0.2% en peso a más de 0.2 - 0.5% en peso.

- 15 Por lo general, es conveniente que la composición farmacéutica que comprende el olmesartán medoxomilo liberará el ingrediente farmacéutico activo rápidamente, es decir que tenga una disolución rápida porque el olmesartán medoxomilo, como tal, es un profármaco y no se desea que se someta a una hidrólisis exhaustiva antes de entrar en el flujo sanguíneo. Por lo tanto, hemos diseñado una cubierta que no influya sustancialmente en las características de disolución.

- 20 También hemos descubierto que la distribución del tamaño de partícula del olmesartán medoxomilo utilizado en la preparación de una composición influye en las características de disolución. Así, hemos probado las composiciones similares que tienen incorporado el olmesartán medoxomilo que tienen diferentes distribuciones de tamaños de partícula y encontramos que se logran disoluciones satisfactorias con tamaño de partículas de  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5}$

~ 50  $\mu\text{m}$ , preferiblemente  $d_{0.9}$  entre 140 y 100  $\mu\text{m}$ , mientras que la disminución del tamaño de partículas por micronización a  $d_{0.9} < 10 \mu\text{m}$  no tuvo un efecto.

La disolución satisfactoria significa que cuando los comprimidos se someten a pruebas de disolución de acuerdo con la USP, utilizando el Aparato 2 (paleta) a 50 rpm con 1000 ml de solución reguladora de fosfato (50 mM) a pH 6.8 y 37°C; más del 80% de olmesartán medoxomilo se libera después de 30 minutos, el cual se puede medir convenientemente por HPLC.

Por otra parte, hemos descubierto que el efecto de estabilización es comparable cuando se utiliza ácido esteárico y estearato de magnesio en el caso de tamaño de partículas grandes, que tienen  $d_{0.9} > 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} > 50 \mu\text{m}$ , sin embargo en el caso de tamaños de partículas más pequeños, en particular que tienen  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$  y en particular  $d_{0.5} < 70 \mu\text{m}$ , la estabilidad de las composiciones que comprenden ácido esteárico es mejor.

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos no-limitantes. Los pesos se dan para un solo comprimido, sin embargo un experto puede multiplicar estos valores y producir lotes de comprimidos: Los ejemplos muestran el efecto de la cantidad de ácido esteárico adicionado de 0.2% (Ejemplo 4) a 0.7% (Ejemplo 3),

#### Ejemplo 1

220 mg de lactosa monohidrato y 40 mg de olmesartán medoxomilo se mezclan y tamizan a través de un tamiz de 0.5 mm. A esta se le adicionan 70.4 mg de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) y 94.5 mg de celulosa microcristalina y la mezcla se homogeniza y tamiza a través de un tamiz de 0.5 mm de nuevo. Al final, se adicionan 2.14 mg de ácido esteárico, tamizados a través de un tamiz de 0.3 mm. La mezcla obtenida se mezcla durante un corto tiempo y se comprime en forma de comprimido con una masa de 427 mg. Sobre este comprimido se aplica una cubierta de la siguiente manera: 5.5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606), 2.5 mg de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF), 2.7 mg de dióxido de titanio, 1.3 mg de PEG 400 y 1.0 mg de talco se dispersan en agua. El núcleo del comprimido templado se cubre con la dispersión de agua obtenida al peso definido de 440 mg y tras el secado de pulido con talco.

#### Ejemplo comparativo (Ejemplo 2)

220 mg de lactosa monohidrato y 40 mg de olmesartán medoxomilo se mezclan y tamizan a través de un tamiz de 0.5 mm. A esta, se le adicionan 70.4 mg de L-HPC y 94.5 mg de celulosa microcristalina y la mezcla se homogeniza y tamiza a través de un tamiz de 0.5 mm de nuevo. Al final, se adicionan 2.14 mg de estearato de Mg, tamizados a través de un tamiz de 0.3 mm. La mezcla obtenida se mezcla durante un corto tiempo y se comprime en un comprimido con una masa de 427 mg. Sobre este comprimido se aplica una cubierta de la siguiente manera: 5.5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606), 2.5 mg de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF), 2.7 mg de dióxido de titanio, 1.3 mg de PEG 400 y 1.0 mg de talco se dispersan en agua. El núcleo del comprimido templado se cubre con la dispersión de agua obtenida a un peso definido de 440 mg y tras el secado de pulido con talco.

#### Ejemplo 3

Por comprimido, se mezclan 222 mg de lactosa monohidrato y 40 mg de olmesartán medoxomilo micronizado y tamizan a través de un tamiz de 0.5 mm. A esta se le adicionan 70.4 mg de L-HPC y 94.5 mg de celulosa microcristalina y la mezcla se homogeniza y tamiza a través de un tamiz de 0.5 mm de nuevo. Al final, se adicionan 3.0 mg de ácido esteárico, tamizados a través de un tamiz de 0.3 mm. La mezcla obtenida se mezcla durante un corto tiempo y se comprime en un comprimido con una masa de 430 mg. Sobre estos comprimidos se aplica una cubierta de la siguiente manera, 6.6 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606), 2.7 mg de dióxido de titanio y 1.3 mg de talco se dispersan en agua. El núcleo del comprimido templado se cubre con la dispersión de agua obtenida a un peso definido de 440 mg y tras el secado de pulido con talco. Los resultados de estabilidad son mejores que en el ejemplo precedente y similares a los del ejemplo 1.

#### Ejemplo 4

Por comprimido, se mezclan 440 mg de lactosa monohidrato y 80 mg de olmesartán medoxomilo micronizado y se tamizan a través de un tamiz de 0.5 mm. A esta, se le adicionan 140 mg de L-HPC y 190 mg de celulosa microcristalina y la mezcla se homogeniza y tamiza a través de un tamiz de 0.5 mm de nuevo. Al final, se adicionan 2mg de ácido esteárico, tamizados a través de un tamiz de 0,3 mm. La mezcla obtenida se mezcla durante un corto tiempo y se comprime en forma de comprimido con una masa de 852 mg. Sobre estos comprimidos se aplica una cubierta de la siguiente manera: 13 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606), 5 mg de dióxido de titanio y 2.6 mg de talco se dispersan en agua. El núcleo del comprimido templado se cubre con la dispersión de agua obtenida a un peso definido de 870 mg y tras el secado de pulido con talco. Los resultados de estabilidad son comparables al ejemplo 1.



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende el olmesartán medoxomilo que tiene un tamaño de partícula de  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} - 50 \mu\text{m}$ , **caracterizada porque** cuando se expone a 75% de humedad relativa a 40°C en un recipiente abierto durante un mes, la cantidad total de las sustancias relacionadas no se aumenta más del 1% según se determina como % de área, en donde cada uno de los constituyentes que se incorporan en dicha composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente, y en donde la composición farmacéutica se cubre con una cubierta cuando una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de cubierta en 100 g de agua a temperatura ambiente tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio, en donde la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 0.3%, según se determina como % de área, si se expone a 75% de humedad relativa a 40°C, en un recipiente abierto durante un mes.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, otros criterios de estabilidad de los que se seleccionan de:
- (i) la cantidad total de sustancias relacionadas no aumenta de la cantidad inicial 0.2 - 0.6% en peso a más del 0.5 - 1.4% en peso;
- (ii) la cantidad del ácido de olmesartán no aumenta de la cantidad inicial 0.05 - 0.2% en peso a más del 0.2 - 0.5% en peso;
- (iii) la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 1% según se determina como % de área, si se expone a temperatura ambiente, a humedad relativa de 100% durante 3 días, después de esto se sella y almacena a 60°C, durante una semana;
- (iv) la cantidad de ácido de olmesartán no aumenta de la cantidad inicial 0.05 - 0.2% en peso a más del 0.5 - 1.0% en peso, si se expone a temperatura ambiente a una humedad relativa de 100% durante 3 días, después de esto se sella y almacena a 60°, durante una semana.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende olmesartán medoxomilo y ácido de olmesartán, **caracterizada porque** la cantidad de ácido de olmesartán no se aumenta más del 0.2% según se determina como % de área si se sella y almacena a 60°C, durante una semana.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que comprende olmesartán medoxomilo en una cantidad de 2% a 20% en peso y ácido esteárico en una cantidad mayor del 0.1% y menor de 1% en peso, preferiblemente de 0.2% a 0.8% en peso de la composición; o en donde la relación de olmesartán medoxomilo con el ácido esteárico varía de 20:1 a 1:1, preferiblemente de 8:1 a 3:1.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende: 4 - 10% en peso de olmesartán medoxomilo; 45 - 55% en peso de lactosa monohidrato, 15 - 25% en peso de celulosa microcristalina; 10 - 20% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; más de 0.1% y menos de 1% en peso de ácido esteárico.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que se estabiliza porque cuando se expone a 75% de humedad relativa a 40°C en un recipiente abierto durante un mes, la cantidad total de sustancias relacionadas con el olmesartán medoxomilo no se aumenta más del 1%, según se determina como % de área.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, otros criterios de estabilidad de los que son como se definen en la reivindicación 2.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la composición definida está presente en un núcleo que se cubre mediante una cubierta que comprende de 50 - 70% en peso de la cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa; 15 - 30% en peso de la cubierta de dióxido de titanio; 5 - 20% en peso de la cubierta de talco y (opcionalmente) uno o más pigmentos.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende olmesartán medoxomilo y uno o más constituyentes farmacéuticamente aceptables.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende olmesartán medoxomilo en una cantidad de 2% a 20% en peso, en donde uno de los constituyentes es un ácido esteárico en una cantidad de 0.1 a 5% en peso, preferiblemente de 0.1 a 0.9% en peso de la composición; o en donde la relación de olmesartán medoxomilo a ácido esteárico varía de 20:1 a 1:1, preferiblemente de 8:1 a 3:1.

- 5 **11.** Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo que tiene un tamaño de partícula de  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} \sim 50 \mu\text{m}$ , donde cada uno de los constituyentes que se incorpora en una composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente, y en donde la composición farmacéutica posteriormente se cubre con una cubierta donde una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de cubierta en 100 g de agua a temperatura ambiente tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio.
- 12.** Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la composición farmacéutica es en forma de núcleo del comprimido, pellet o gránulo.
- 10 **13.** Uso del ácido esteárico en una cantidad de más del 0.1% y menor del 1% en peso con respecto al peso de la composición terminada, para fabricar una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo que tiene un tamaño de partícula de  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} - 50 \mu\text{m}$ , en donde cada uno de los constituyentes que se incorporan en dicha composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente, y en donde la composición farmacéutica se cubre con una cubierta donde una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de cubierta en 100 g de agua a temperatura ambiente tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio.
- 15 **14.** Uso de ácido esteárico de acuerdo con la reivindicación 13, para prevenir la degradación de olmesartán medoxomilo a ácido de olmesartán.
- 20 **15.** Uso del ácido esteárico para fabricar una composición farmacéutica que comprende olmesartán medoxomilo en donde el olmesartán medoxomilo tiene un tamaño de partícula de  $d_{0.9} < 140 \mu\text{m}$ , y  $d_{0.5} \sim 50 \mu\text{m}$ , y en donde cada uno de los constituyentes que se incorpora en dicha composición tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio en una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de dichos constituyentes en 100 g de agua a temperatura ambiente, y en donde la composición farmacéutica se cubre con una cubierta donde una suspensión o solución acuosa que contiene 1 g de cubierta en 100 g de agua a temperatura ambiente tiene un pH menor de 8, si se mide por medio de un electrodo de vidrio.
- 25