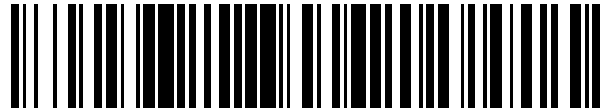


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 552**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2005 E 08165631 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2033629**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende valsartán**

30 Prioridad:

24.12.2004 EP 04030782

01.03.2005 EP 05004433

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.03.2013

73 Titular/es:

**KRKA (100.0%)
TOVARNA ZDRAVIL D.D., NOVO MESTO
SMARJESKA CESTA 6
8501 NOVO MESTO, SI**

72 Inventor/es:

**VRBINC, MIHA;
SLANC VOVK, JANIKA;
RANGUS, MARIJA;
ZUPANCIC, SILVO;
BEVEC, FRANCI y
CERNOSA, LIDIJA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 552 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).

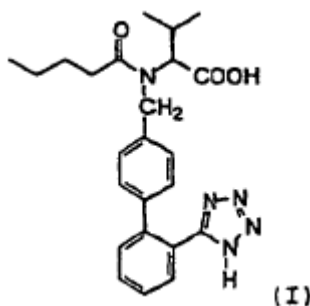
DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica sólida que comprende valsartán

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende valsartán y a un procedimiento para su preparación.

10 El valsartán, de fórmula (I), se describe químicamente como N-(1-oxopentil)-N-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il) fenil]-bencil}-L-valina. Debido a su capacidad para inhibir la enzima convertidora de angiotensina, se usa ampliamente para el tratamiento de la hipertensión y enfermedades y afecciones relacionadas. Como antagonista del receptor de angiotensina II, el valsartán evita los efectos secundarios de los antagonistas de calcio y muestra una alta estabilidad y unos efectos curativos obvios.



15

En el contexto de la presente invención, el término "valsartán" incluye también las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I).

Antecedentes de la invención

Se conocen ciertas composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden valsartán y procedimientos para su preparación.

25 De esta manera, el documento EP-A-0443983 (que se corresponde con el documento US-A-5.399.578) describe una composición farmacéutica de valsartán y un procedimiento para su preparación. Se mezclan valsartán, lactosa y almidón de maíz y se granulan con una dispersión etanólica de gelatina. Después de secar, el resto del almidón de maíz, talco, estearato de magnesio y sílice coloidal (altamente dispersa) se mezcla con el granulado y se comprime en comprimidos. Los comprimidos pueden ser revestidos con una película.

30 En otra realización de la presente aplicación, se mezclan valsartán, lactosa y almidón de maíz y se granulan con una dispersión de almidón de maíz en agua caliente. Después de secar, el resto del almidón de maíz, talco y estearato de calcio se mezcla con el granulado y se comprime en núcleos. Los núcleos se revisten con una dispersión de hidroxipropilmetilcelulosa y goma laca en diclorometano.

Los documentos EP 0914119 y EP 1410797 divulgan un procedimiento tecnológico de fabricación de formas de dosificación orales de valsartán que comprende las etapas siguientes:

- moler el agente activo (por ejemplo, valsartán) y los aditivos farmacéuticamente aceptables,
- 35 – someter a compresión una mezcla del agente activo y los aditivos molidos para formar una masa compactada,
- convertir la masa compactada para formar un granulado y
- comprimir el granulado para formar la forma de dosificación oral sólida.

El procedimiento se realiza en ausencia de agua, es decir, es un procedimiento de granulación/procedimiento en seco.

40 El documento WO 00/38676 describe, además formas sólidas de dosificación oral que comprenden valsartán (20 a 65%), celulosa microcristalina (31 a 65%) y crospovidona (2 a 13%). Además, se reivindica una forma sólida de dosificación oral que comprende valsartán y celulosa microcristalina en una relación en peso de 2,5:1 a 0,3:1. El procedimiento de preparación de dichas composiciones es, una vez más, granulación en seco, es decir, funciona en ausencia de agua.

El documento WO 01/97805 reivindica una composición de valsartán o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable

del mismo y un desintegrante en una relación en peso de entre 5.1:1 y 0.5:1. El procedimiento sugerido para la preparación de dichas composiciones es, una vez más, granulación en seco, es decir, funciona en ausencia de agua.

Además, el documento WO 2004/094392 A se refiere a un procedimiento de preparación del ingrediente activo valsartán, como tal, y en particular a un procedimiento de preparación de valsartán sustancialmente libre de su análogo isoleucina. En relación a la formación de comprimidos, el documento WO 2004/094392 A menciona, en general, tres posibles procedimientos para la fabricación de comprimidos, concretamente, granulación en húmedo, mezclado en seco y compresión. El documento WO 2004/094392 A divulga que para la formulación de valsartán pueden usarse los documentos US 6.485.745 y US 6.395.728 como guía. Ambas referencias divulgan procedimientos de compactación y de compresión para la fabricación de comprimidos que contienen valsartán.

De esta manera, aunque un antiguo documento de la técnica anterior (EP-A-0443983) divulga la granulación a base de etanol o a base de agua y el revestimiento orgánico de una composición farmacéutica que comprende valsartán, la gran mayoría de la técnica anterior pertinente sugiere, por el contrario, que debe evitarse la presencia de agua en la formulación y el revestimiento de valsartán. Esto puede inferirse por el hecho de que las invenciones posteriores que intentan proporcionar formulaciones mejoradas en relación a la divulgada en el documento EP-A-0443983 se centran principalmente en procedimientos de granulación/compresión en seco y revestimiento a base de disolvente orgánico, es decir, requieren la ausencia de agua en el procedimiento tecnológico de preparación de comprimidos. Los problemas que pueden derivarse del uso de agua en cualquier etapa del procedimiento de preparación de comprimidos son pérdidas en la eficiencia, la estabilidad, la biodisponibilidad, etc., del procedimiento. Sin embargo, la presente invención supera los problemas derivados de los procedimientos de granulación acuosa y revestimiento acuoso.

El etanol usado en la granulación en húmedo es problemático por razones de seguridad y debe estar limitada por GMP y otros requisitos basados en la calidad. Por ejemplo, debe disponerse de un equipo especial (aparatos resistentes a explosiones) usado en las etapas en las que el etanol se usa como disolvente. En segundo lugar, el etanol debe ser reciclado por razones de protección medioambiental y por razones de seguridad. Un procedimiento en el que se usa etanol no es la primera opción, tampoco desde un punto de vista económico. Todas las precauciones que deberían tomarse lo convierten en un procedimiento poco rentable y costoso.

La gelatina, cuando se usa en una dispersión etanólica para un procedimiento de granulación, puede ser problemática debido a su origen animal natural y su posible riesgo de exposición a EEB (encefalopatía espongiiforme bovina o enfermedad de las vacas locas). La gelatina es un término que hace referencia a una mezcla de fracciones proteínicas purificadas obtenidas bien por hidrólisis ácida parcial o bien por hidrólisis alcalina parcial de colágeno animal. Además, la gelatina tiene su origen en fuentes naturales, de manera que es difícil de asegurar la constancia del producto y las propiedades del mismo.

Por otra parte, la granulación etanólica, tal como se describe en la técnica anterior, hace que el procedimiento sea difícil de repetir en otros tipos de equipos para granulación, por ejemplo, en un granulador de alto cizallamiento o un granulador de lecho fluido. La masa húmeda (después de la adición de la dispersión de granulación a una mezcla de valsartán y excipientes) se endurece y resulta imposible de secar en un equipo de secado convencional. Los presentes inventores suponen que una parte del valsartán es disuelta por el etanol, lo que da como resultado la formación de fuerzas físicas muy fuertes entre el valsartán y los excipientes que se granulan conjuntamente. Los aglutinantes seleccionados de entre el grupo de los almidones (por ejemplo almidón de maíz o almidón de patata) tienen un contenido de agua relativamente alto (hasta el 15%) y no son adecuados para su uso en granulación en húmedo debido a su función múltiple: además de las propiedades de unión, son también desintegrantes, diluyentes y agentes de deslizamiento, su papel no puede ser definida de una sola manera. Se encontró que el talco, como agente deslizante y lubricante, era problemático en un procedimiento de granulación acuosa en húmedo debido a la mala capacidad de flujo de la mezcla de compresión.

El diclorometano está en la clase de disolventes que son de uso limitado en la industria farmacéutica, debido al problema de los disolventes residuales y debido a su toxicidad inherente. Para la validación del procedimiento de detección de disolvente residual, debe determinarse su precisión. El diclorometano también debe ser reciclado por razones de protección medioambiental y de seguridad. Además, un procedimiento en el que se usa diclorometano no es la primera opción, tampoco desde un punto de vista económico. Todas las precauciones que deberían tomarse lo convierten en un procedimiento poco rentable y costoso. La goma laca, como la gelatina, es un material de origen natural y, por lo tanto, es difícil asegurar que tenga propiedades constantes.

En general, la formulación de valsartán para una administración oral eficaz a un sujeto, ha sido, hasta ahora, complicada por las propiedades físicas y químicas únicas del compuesto, particularmente su baja solubilidad en medios acuosos.

En particular, existe una necesidad de formulaciones de valsartán eficaces, administrables por vía oral, que posean uno o más de los siguientes:

- distribución de tamaños de partícula adecuada;
- solubilidad apropiada;
- tiempo de desintegración adecuado;
- perfil de disolución apropiado;
- 5 - procesabilidad apropiada;
- factores económicos apropiados de los excipientes;
- factores económicos apropiados del procedimiento de preparación;
- biodisponibilidad apropiada o incluso mejorada.

Resumen de la invención

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que contiene valsartán, que comprende las etapas siguientes:

- proporcionar partículas de valsartán que tienen un diámetro máximo de 1.100 µm,
- granular una mezcla de valsartán y excipientes usando agua o una dispersión acuosa como líquido de granulación para obtener un granulado,
- 15 - añadir excipientes adicionales a dicho granulado para proporcionar una mezcla de compresión,
- comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada, y
- opcionalmente, aplicar un revestimiento,

y en el que la composición comprende carboximetilcelulosa de sodio reticulada como un excipiente.

20 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene valsartán, obtenible mediante el procedimiento anterior.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de concentración con respecto al tiempo, que muestra las biodisponibilidades relativas de dos comprimidos de 160 mg preparados según los Ejemplos 9 y 6 de la invención, respectivamente, con la biodisponibilidad de un comprimido de valsartán de 160 mg disponible actualmente en el mercado (Diovan®).

25 La Fig. 2 muestra un diagrama de concentración con respecto al tiempo, para demostrar las biodisponibilidades relativas de dos comprimidos de 160 mg que contienen partículas de valsartán de un tamaño de partícula diferente, con la biodisponibilidad de DIOVAN®.

Descripción detallada

Diámetro de partícula

30 Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención contienen valsartán en forma de partículas. Se cree que el tamaño de partícula de valsartán es un parámetro importante de la formulación que afecta a la eficacia clínica, debido a sus características de solubilidad. Por lo tanto, en la presente invención, el diámetro de las partículas de valsartán está dentro de las especificaciones definidas. Además, la distribución de las partículas es más homogénea que en la técnica anterior.

35 La expresión "tamaño de partícula", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al diámetro de volumen de las partículas de valsartán, tal como se determina mediante dispersión de luz láser usando un aparato Malvern Mastersizer MS 2000. D₅₀ significa que el 50% de las partículas (V/V) tienen un diámetro de volumen mayor que el valor indicado. La expresión "partícula de valsartán" significa una partícula que contiene valsartán o, preferentemente, una partícula que consiste esencial o completamente en valsartán.

40 En la presente invención, las composiciones farmacéuticas de valsartán tienen un tamaño de partícula de valsartán de manera que el valor D₅₀ sea menor de 150 µm, preferentemente, menor de 130 µm, más preferentemente, menor de 110 µm, todavía más preferentemente, menor de 90 µm y, más preferentemente, menor de 85 µm.

Más del 20%, preferentemente más del 30% de las partículas de valsartán deberían estar, preferentemente, en el

intervalo de 0,02-50 μm y más del 35%, preferentemente más del 45% de las partículas de valsartán deberían estar en el intervalo de 0,02-100 μm .

Las partículas cuyo tamaño se va a medir se suspenden, en primer lugar, en aceite vegetal (es decir aceite de girasol) y, a continuación, se someten a una determinación de tamaño en un instrumento Malvern Mastersizer MS 2000. Normalmente, se dispersan 100-800 mg de sustancia en 5-8 ml de aceite vegetal. No se usan solubilizantes ni tensioactivos.

Según la información del fabricante, los aparatos Malvern Mastersizer permiten una medición de distribuciones de tamaño de partícula en el intervalo de 20 nm a 2.000 μm , con una precisión mejor que el 0,5%. Los tamaños de partícula se determinan midiendo la distribución angular de la luz láser dispersada por una suspensión homogénea de partículas. La distribución de tamaños se determina a partir de los datos de dispersión de luz usando la teoría de la dispersión de la luz desarrollada por Gustav Mie.

El tamaño de partícula especificado de las partículas de valsartán según la invención resulta en un área superficial específica de 1 a 5 m^2/g , preferentemente de 2 a 4 m^2/g . La superficie específica se define mediante el procedimiento BET.

En la composición farmacéutica según la presente invención, las partículas de valsartán tienen un diámetro máximo de 1.100 μm , preferentemente de 1.000 μm , más preferentemente, de 950 μm y, más preferentemente, de 900 μm . Este diámetro de partícula (máximo) se determina como un diámetro 2-dimensional mediante microscopía electrónica.

Si el valsartán a ser usado para la preparación de una composición farmacéutica según la presente invención comprende o consiste en partículas más grandes, es molido (y/o pulverizado) usando un equipo farmacéuticamente aprobado para reducir los tamaños de partícula, por ejemplo, un molino Fitz- Patrick Homoloid[®] Modelo JT o una máquina de tamizado Frewitt antes de las etapas de granulación y de compresión. Cuando se usa una malla como parte del equipo usado, debería tener aberturas de un tamaño definido, por ejemplo, aberturas de forma redonda con un diámetro de 0,1 mm - 6,5 mm, preferentemente, de 0,1 mm - 3 mm, más preferentemente, de 0,1 - 1 mm. La variación del tamaño de la abertura no debería ser superior a 0,05 mm. Las condiciones del procedimiento de molienda inicial son temperatura ambiente normal ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) y presión normal (1.000 ± 50 mbar). La sustancia es molida/pulverizada en estado sólido, sin la ayuda de un medio de dispersión o similar.

Generalmente, una reducción del tamaño de partícula tiende a mejorar la biodisponibilidad de valsartán. Una disminución en el tamaño de partícula de valsartán compensa las malas propiedades de solubilidad de valsartán a partir del granulado que se obtiene mediante la compresión de una mezcla de valsartán y excipientes para formar una masa compactada, seguido por la conversión de la masa compactada a un granulado, tal como se describe en la técnica anterior. El ajuste del tamaño de partícula de valsartán en el intervalo de la presente invención reducirá el tiempo necesario para el procedimiento de preparación y representa un avance económico considerable en la fabricación de formulaciones eficaces.

Los experimentos realizados por los presentes inventores han mostrado que la desintegración de los comprimidos preparados mediante granulación en seco no conduce a una disolución rápida debido a que los comprimidos se desintegran en gránulos y el valsartán debe disolverse de estos gránulos. Aunque la formulación de la presente invención tiene un tiempo de desintegración más largo, las partículas más pequeñas de valsartán se disuelven al mismo tiempo que se desintegra el comprimido.

El ensayo de desintegración puede realizarse en el mismo medio que el ensayo de perfil de disolución descrito más adelante, por ejemplo, a pH = 4,5 en tampón de acetato, o en 0,1 M HCl o en agua purificada. Frecuentemente, se usa agua purificada a 37°C como un medio de desintegración de referencia. Se realiza un ensayo de desintegración en núcleos, como un control en el procedimiento, en un aparato Erweka en agua purificada a 37°C, tal como se describe en la última edición de la Farmacopea Europea.

Componentes de la composición farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención consisten en el ingrediente activo valsartán y excipientes. Opcionalmente, puede haber presente también un ingrediente activo adicional en la composición, preferentemente un antihipertensivo y/o agente diurético adicional. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, etc. Preferentemente, la forma de dosificación es adecuada para la aplicación oral.

Preferentemente, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria, en la que cada dosificación contiene de 1 a 1.000 mg, más normalmente de 40 a 320 mg de valsartán. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en la que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de valsartán calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

5 El valsartán puede estar presente en diferentes formas físicas, por ejemplo en forma amorfa, en una o diversas formas cristalinas (por ejemplo, formas anhidra, solvatada o hidratada), en forma de una mezcla de diferentes formas cristalinas (por ejemplo, formas anhidra, solvatada o hidratada) o como una mezcla de una forma amorfa y formas cristalinas (por ejemplo, formas anhidra, solvatada o hidratada). Cada una de estas formas está incluida en el término "valsartán", tal como se usa en la presente invención.

Los excipientes farmacéuticos incluyen particularmente aglutinantes, desintegrantes, diluyentes y lubricantes. Puede haber otros excipientes adicionales contenidos.

Aglutinantes

10 La composición según la invención puede comprender también aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa u otros éteres de celulosa, almidón, almidón pregelatinizado o polimetacrilato o sus mezclas.

15 Es preferente usar un aglutinante con una buena solubilidad en agua. En vista de la insolubilidad práctica del almidón en agua fría, hay una fuerte preferencia por aglutinantes con una muy buena solubilidad en agua fría. Hay una diversidad de aglutinantes que tienen muy buena solubilidad en agua, por ejemplo, povidona de diferentes valores K, es decir, valores K bajos.

20 Cuando se usa celulosa microcristalina como un aglutinante, su contenido en la formulación tiene una influencia sobre la procesabilidad del producto, si se usa un procedimiento de granulación en seco. En general, en la técnica anterior se favorecían los contenidos más altos. Se decía que un alto contenido de celulosa microcristalina mejoraba también la procesabilidad en la granulación acuosa en húmedo. Sin embargo, los presentes inventores han conseguido evitar una gran influencia de la cantidad de celulosa microcristalina mediante su sustitución parcial o completa por lactosa y mediante el uso de un tamaño de partícula definido de valsartán. Sorprendentemente, se ha encontrado que en un procedimiento de granulación acuosa en húmedo la cantidad de celulosa microcristalina puede ser minimizada a menos del 30% en peso en formulación.

25 Los presentes inventores han conseguido también preparar comprimidos en ausencia completa de celulosa microcristalina mediante la sustitución de este ingrediente (parcial o completamente) con lactosa. La lactosa es también menos costosa que la celulosa microcristalina y, desde un punto de vista económico, es preferente en comparación con la celulosa microcristalina.

En una realización preferente de la invención, los excipientes incluyen por lo menos un aglutinante seleccionado de entre hidroxipropilcelulosa y povidona.

30 Desintegrantes

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener también desintegrantes, tales como almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), CMC-Na reticulada, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución o sus mezclas.

35 La crospovidona, como desintegrante de comprimidos insoluble en agua, puede usarse en una concentración de hasta el 5% en la compresión directa, granulación en húmedo o en seco. Sin embargo, es preferente usar un desintegrante que puede ser usado en etapas tanto húmedas como secas del procedimiento de granulación (intra-y extragranularmente), de manera que la capacidad de absorción capilar y de dilatación del desintegrante sea mejor usada. La crospovidona usada en la técnica anterior es prácticamente insoluble en agua y en los disolventes orgánicos más comunes. Por lo tanto, en la formulación de valsartán mediante granulación en húmedo con agua, la crospovidona no es un desintegrante de primera elección.

40 Por lo tanto, como un desintegrante potencial que puede usarse intra- y extragranularmente, la carboximetilcelulosa de sodio reticulada es preferente. Aunque es insoluble en agua, se dilata rápidamente 4-8 veces en relación a su volumen original en contacto con el agua. Es ventajoso usar el desintegrante en una cantidad en la que la relación en peso entre valsartán y el desintegrante sea de 1:1 a 50:1, preferentemente, de aproximadamente 40:1. En otra forma de realización, es de 7:1-20:1, preferentemente, de aproximadamente 10:1.

Los excipientes incluyen carboximetilcelulosa de sodio reticulada.

Diluyentes

50 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener además diluyentes tales como celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa (anhidra o monohidrato), azúcar compresible, fructosa, dextranos, otros azúcares tales como manitol, sorbitol, lactitol, sacarosa o una mezcla de los mismos, celulosa microcristalina siliconizada, fosfato de hidrógeno calcio, carbonato de calcio, lactato de o sus mezclas. Un diluyente adicional

preferente que provoca también una disminución de las propiedades de adhesión de los comprimidos a los equipos usados para la formación de comprimidos es sílice, preferentemente sílice coloidal o ahumada.

Preferentemente, los excipientes incluyen al menos un diluyente seleccionado de entre celulosa microcristalina (sin embargo, este diluyente sólo debería ser usado en una cantidad inferior al 30% en peso) y lactosa monohidrato.

5 Lubricantes

La composición según la invención puede comprender también lubricantes, tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, estearil fumarato sódico, macrogoles o sus mezclas.

10 Es preferente que los excipientes incluyan al menos un lubricante, seleccionado de entre ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y lauril sulfato de sodio, más preferentemente, de entre ácido esteárico, estearato de magnesio y estearato de calcio.

Cantidades de ingredientes preferentes

La composición farmacéutica sólida preferente de la presente invención comprende (todos los porcentajes son en base al peso, no se incluye un revestimiento opcional):

- 15
- 30-70%, preferentemente 40-60%, más preferentemente 45-55% de valsartán,
 - 10-70%, preferentemente 30-60%, más preferentemente 35-50% de diluyente,
 - 1-20%, preferentemente 1-15%, más preferentemente 1-10% de desintegrante,
 - 1-20%, preferentemente 1-15%, más preferentemente 1-10% de aglutinante,
 - 1-10%, preferentemente 1-8%, más preferentemente 1-6% de lubricante.

20 Es ventajoso definir la relación exacta entre valsartán, aglutinante y lubricante debido a la gran influencia del tamaño de partícula de valsartán sobre las características de procesabilidad, de disolución y la biodisponibilidad de la formulación.

25 Sorprendentemente, se encontró que la cantidad de algunos excipientes puede afectar la biodisponibilidad de valsartán. La cantidad de lubricante es uno de los factores más cruciales que tienen un impacto tanto sobre la etapa de compresión del procedimiento de formulación (es decir, evita que se pegue en los troqueles) como sobre la biodisponibilidad de valsartán. Un aumento de la cantidad, por ejemplo de estearato de magnesio (un lubricante hidrófobo) en la formulación retarda la disolución del fármaco y causa una absorción más lenta del fármaco en el cuerpo. De esta manera, la biodisponibilidad de una composición farmacéutica que contiene valsartán según la presente invención puede controlarse mediante la adición de una cantidad adecuada de lubricante, más preferentemente, estearato de magnesio.

30 Aunque, por definición, el lubricante es un excipiente, es decir, un componente inactivo de la formulación, puede influir sobre la biodisponibilidad de valsartán, tal como se encontró en los experimentos de formulación de los presentes inventores. Esta influencia es más pronunciada en formulaciones tales como las de la presente invención en las que el valsartán tiene un tamaño de partícula más pequeño y, por lo tanto, una mayor superficie específica. En este caso, el estearato de magnesio cubre las partículas de valsartán de manera más eficaz y, por lo tanto, hace que las partículas

35 de valsartán sean más hidrófobas debido a sus propias características hidrófobas, lo que se traduce en una cierta disminución en la biodisponibilidad de valsartán.

De esta manera, la presente invención usa una cantidad apropiada de lubricante (más preferentemente, estearato de magnesio) en combinación con el tamaño de partícula de valsartán, para conseguir la biodisponibilidad deseada. Aunque, en principio, un tamaño de partícula más pequeño permitiría el uso de mayores cantidades de un lubricante,

40 tal como estearato de magnesio, sin sacrificar la biodisponibilidad, los aspectos tecnológicos del procedimiento imponen un límite superior para la cantidad de lubricante. Por ejemplo, si la cantidad de estearato de magnesio es demasiado alta, la dureza de los comprimidos se reduciría, de manera que ya no sería posible el revestimiento con película. Las cantidades excesivas de lubricante también pueden reducir los perfiles de disolución y, como consecuencia, resultan en una biodisponibilidad demasiado baja.

45 Revestimientos

Opcionalmente, los núcleos/comprimidos pueden revestirse con materiales convencionales usados para el revestimiento con película, es decir, tal como se describe en Pharmaceutical Coating Technology, 1995, editado por Graham Cole. Las formulaciones de revestimiento con película contienen, normalmente, los componentes siguientes: polímero(s), plastificante(s), colorante(s)/opacificante(s), vehículo(s). En la suspensión de revestimiento con película,

pueden usarse cantidades menores de aromas, tensioactivos y ceras. La mayoría de los polímeros usados en el revestimiento con película son o bien derivados de celulosa, tales como éteres de celulosa, o bien polímeros y copolímeros acrílicos. Ocasionalmente, se encuentran polietilenglicoles de alto peso molecular, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y materiales cerosos.

5 Los éteres de celulosa típicos son hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa. Los polímeros acrílicos comprenden un grupo de polímeros sintéticos con diversas funcionalidades. Algunos de ellos pueden modificarse adicionalmente para mejorar la dilatación y la permeabilidad mediante la incorporación de materiales tales como éteres de celulosa solubles en agua y almidones, para asegurar la completa desintegración/disolución de la película.

10 Los plastificantes usados comúnmente pueden clasificarse en tres grupos: polioles (glicerol, propilenglicol, macrogoles), ésteres orgánicos (ésteres de ftalato, sebacetato de dibutilo, ésteres de citrato, triacetina), aceites/glicéridos (aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, aceite de coco fraccionado).

15 Los colorantes/opacificantes se clasifican en diversos grupos: colorantes orgánicos y sus lacas, colores inorgánicos, colores naturales. La combinación de los diferentes materiales que forman cada grupo puede combinarse en relaciones definidas. Las suspensiones de revestimiento con película pueden usarse como preparaciones listas para ser preparadas, que están disponibles en el mercado.

La dispersión del revestimiento con película puede prepararse usando diferentes disolventes (agua, alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos clorados), preferentemente agua.

20 Una composición de una suspensión de revestimiento (calculada sobre material seco) es particularmente preferente, la cual comprende:

- 1-99% en peso de polímero, preferentemente 1-95% de polímero,
- 1-50% en peso de plastificante, preferentemente 1-40% de plastificante,
- 0,1-20% de colorante/opacificante, preferentemente 0,1-10% de colorante/opacificante.

Procedimiento de preparación

25 Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos tecnológicos conocidos, por ejemplo, compresión o granulación acuosa en húmedo, usando excipientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las composiciones de valsartán, normalmente, el principio activo se mezcla con un excipiente o una mezcla de excipientes, o se diluye con un excipiente o una mezcla de excipientes, o se incluye dentro de un excipiente o una mezcla de excipientes que puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo o medio para el valsartán.

30 Sin embargo, los presentes inventores han encontrado, sorprendentemente, que la forma inventiva de dosificación oral sólida que se prepara mediante granulación acuosa en húmedo puede ser estable en condiciones ICH de ensayo de estabilidad. Además, la ausencia de compresión intra-procedimiento de valsartán con aditivos y la conversión de la mezcla a un granulado acorta el procedimiento de preparación de una manera económica. Sin embargo, el secado de un granulado, preparado en un procedimiento de granulación acuosa en húmedo, en una secadora de lecho fluido permite la preparación de partículas con forma redonda de granulado que consisten en valsartán y excipiente(s), que proporciona una formulación reproducible y procesable. Por el contrario, esto puede ser un problema debido al alto porcentaje en peso de valsartán (> 10%) en forma de dosificación sólida oral.

35 40 La humectación de una mezcla de valsartán y excipiente(s) puede realizarse en un equipo de granulación convencional mediante pulverización de agua o un líquido de granulación acuoso sobre un excipiente o una mezcla de excipientes mediante técnicas farmacéuticas convencionales. La humectación puede realizarse también mediante adición directa de agua o un líquido de granulación acuoso a una mezcla de excipientes durante una operación de mezclado en un dispositivo mezclador apropiado, por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento. La expresión "líquido de granulación acuoso" se refiere a una dispersión acuosa que contiene agua purificada o desmineralizada como diluyente y una sustancia sólida que se dispersa, suspende o disuelve en el diluyente. La sustancia dispersada puede tener funciones de excipientes conocidas, la función de un agente de suspensión o un agente aglutinante, preferentemente, de agente aglutinante.

45 50 El mezclado de excipientes o de excipientes con valsartán puede realizarse en dispositivos convencionales usados para la mezcla de polvos, por ejemplo, mezcladores inmóviles (pasivos), lecho fluidizado, de difusión, de difusión bicónica, bicónicos, tubulares, cúbicos, planetarios, con forma de Y, de V o mezcladores de alto cizallamiento.

Para la granulación pueden usarse dispositivos de secado convencionales, tales como un secador de lecho fluido o cámaras de secado.

5 En los procedimientos según la invención, tal como se ha descrito anteriormente, la compresión, en particular en comprimidos, puede realizarse usando una máquina rotativa de compresión automática de diferentes fabricantes o equipos para su uso en la industria farmacéutica.

Puede usarse equipo convencional para aplicar un revestimiento con película, tal como un sistema de revestimiento Wurster o bandejas de revestimiento convencionales para su uso en la industria farmacéutica.

10 El procedimiento para preparar la composición farmacéutica según la invención se realiza como un procedimiento de granulación. En primer lugar, el valsartán se prepara según un procedimiento sintético adecuado y, a continuación, se purifica, por ejemplo, mediante cristalización (véanse los ejemplos) u otros medios. A continuación, se determina el tamaño de las partículas de valsartán y si se encuentra que hay partículas que tienen un diámetro de más de 1.100 μm (o en realizaciones preferentes, por ejemplo más de 1.000, 950 o 900 μm), entonces este valsartán se muele o se pulveriza a un tamaño más pequeño.

Según una realización de la presente invención, el procedimiento de granulación acuosa en húmedo comprende:

- 15
- proporcionar un valsartán que tiene un diámetro máximo de partícula de 1.100 μm y, además, preferentemente, un valor D_{50} menor de 150 μm .
 - granular una mezcla de dichas partículas de valsartán y excipientes usando agua o una dispersión a base de agua como líquido de granulación para obtener un granulado,
 - añadir excipientes al granulado para obtener una mezcla de compresión,

20

 - comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada, y
 - opcionalmente, aplicar un revestimiento.

y en el que la composición comprende carboximetilcelulosa de sodio reticulada como excipiente.

De esta manera, en esta realización, se prepara un granulado que incluye valsartán.

25 Sorprendentemente, se ha encontrado que el tamaño de partícula está relacionado con la presión principal en el procedimiento de compresión. Un tamaño de partícula más pequeño de valsartán resulta en la necesidad de una presión principal más baja en el procedimiento de compresión. Además, la dureza de los núcleos o comprimidos depende de la configuración de los parámetros de compresión, por ejemplo, la presión principal. Es preferente que una formulación procesable sea producida a la velocidad de compresión máxima, de manera que el tiempo de producción se reduzca a un mínimo, mientras que los ajustes de los parámetros no cambian significativamente durante el

30 procedimiento y los parámetros del producto se mantienen dentro de la especificación prescrita. Se ha encontrado que una presión principal baja (por debajo de 25 kN, preferentemente por debajo de 20 kN, más preferentemente por debajo de 15 kN) es suficiente para producir núcleos o comprimidos con una dureza que es suficiente para realizar, por ejemplo, un revestimiento con película y/o envasado del producto final en envases primarios, es decir, envases de contacto sin dañar la forma sólida de dosificación oral. La dureza de los núcleos o comprimidos depende de la cantidad

35 incorporada de valsartán:

se deberían incorporar 40 mg de valsartán con una dureza no inferior a 15 N para núcleos y comprimidos redondos u oblongos;

se deberían incorporar 80 mg de valsartán con una dureza no inferior a 30 N para núcleos y comprimidos redondos u oblongos;

40 se deberían incorporar 160 mg de valsartán con una dureza no inferior a 45 N para núcleos y comprimidos redondos u oblongos;

se deberían incorporar 320 mg de valsartán con una dureza no inferior a 60 N para núcleos y comprimidos redondos u oblongos;

45 Se ha encontrado una influencia del procedimiento de fabricación sobre la velocidad de desintegración de los núcleos o comprimidos. Los comprimidos producidos mediante granulación en seco se desintegran rápidamente en agua en partículas grandes, es decir, gránulos. Sin embargo, este fenómeno no resulta en una disolución extremadamente rápida como consecuencia de la rápida desintegración. Sin embargo, un ensayo de desintegración, que se realiza como un control de procedimiento en el procedimiento de compresión, es un buen predictor de la velocidad de disolución de los comprimidos.

La dureza y desintegración están fuertemente conectadas en las formulaciones de valsartán. Existe un deseo de seleccionar y especificar una dureza de los núcleos que sea adecuada para un procedimiento de revestimiento con película. Los núcleos demasiado blandos resultan en la trituración de los núcleos y los comprimidos, y no cumplen con la especificación del producto final. El intervalo entre a dureza mínima, óptima y máxima debe determinarse de manera muy precisa, ya que la desintegración de los núcleos está relacionada con la dureza. La desintegración influye además sobre las características de disolución, tal como se ha descrito anteriormente.

El valsartán es una sustancia poco soluble, con poca permeabilidad. Por lo tanto, un ensayo de disolución es uno de los factores más cruciales que pueden seleccionarse como un "procedimiento de elección" para la selección de una formulación que sea adecuada para su uso en estudios de biodisponibilidad, ya que es importante usar una herramienta analítica adecuada para la selección de una formulación para su uso en estudios de biodisponibilidad.

En la disolución de una sustancia poco soluble, tal como valsartán, la distribución de tamaños de partícula es muy importante. Las partículas pequeñas usadas en la formulación resultan en una disolución más rápida en los medios de disolución selectivos. Por el contrario, las partículas más grandes del ingrediente activo resultan en una disolución más lenta en medios de disolución selectivos, tal como se ha demostrado en el trabajo de los presentes inventores. Existe una necesidad de alcanzar un compromiso en la distribución de tamaños de partícula que tenga en cuenta cada una de entre la procesabilidad, por ejemplo, en el procedimiento de compresión, la analítica, por ejemplo, la velocidad de disolución, y la farmacocinética, por ejemplo, la biodisponibilidad.

Preferentemente, se optimiza la relación exacta entre valsartán de parámetros definidos de tamaño de partícula, por ejemplo, distribución de tamaños de partícula, diluyente y desintegrante.

Se encontró que la influencia del tamaño de partícula de valsartán tenía una fuerte influencia sobre el procedimiento de compresión (formación de comprimidos). Aunque no hay una diferencia significativa entre la granulación acuosa en húmedo de valsartán de diferente distribución de tamaños de partícula, es decir, partículas más grandes y más pequeñas, y excipientes, tienen una influencia sobre la compresibilidad de la mezcla de compresión. Las partículas más grandes de valsartán en una formulación con celulosa microcristalina en una cantidad de menos del 30% en peso en la formulación o la sustitución completa de la celulosa microcristalina por lactosa resultan en la necesidad de usar una presión principal alta en la máquina de comprimidos para la compresión. Por el contrario, partículas más pequeñas incorporadas en la misma composición resultan en un material muy compresible que puede ser comprimido usando una presión principal baja en la máquina de formación de comprimidos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la forma del comprimido (por ejemplo, redonda y ovalada) no influye sobre los parámetros cruciales de la compresión, es decir, la presión principal. La selección del tamaño de los comprimidos redondos y ovalados depende tanto de la cantidad fisiológicamente activa de valsartán como del peso del producto final, por ejemplo, el comprimido.

Un problema técnico en la administración de valsartán es la búsqueda de una formulación de una forma de dosificación sólida oral de valsartán, económicamente mejorada, que proporcione una administración oral segura y eficaz a un sujeto. Se encontró que la granulación acuosa en húmedo y los revestimientos de película a base de agua resuelven los diferentes problemas que surgen debido a los hechos descritos en la técnica anterior. De manera inesperada, el agua no tiene ninguna influencia significativa sobre la estabilidad del producto. Por lo tanto, mejora la procesabilidad de una formulación de composición definida según la invención, cuando se usa valsartán de una distribución de tamaños de partícula especificada y/o una formulación de valsartán de una composición específica.

Sorprendentemente, se encontró que la composición de la invención de la forma de dosificación oral sólida que se prepara mediante granulación acuosa en húmedo puede ser estable en condiciones ICH en ensayos de estabilidad. Además, la ausencia de compresión intra-procedimiento de valsartán con aditivos y la conversión de la mezcla en un granulado, tal como se hace en la granulación en seco, acorta el procedimiento tecnológico de una manera económicamente favorable. No obstante, el secado del granulado preparado en un procedimiento de granulación en agua, por ejemplo, en un secador de lecho fluido, permite la preparación de partículas con forma redonda de un granulado que consiste en valsartán, es decir, valsartán que permite una formulación reproducible y procesable. Por el contrario, esto puede ser un problema debido al alto porcentaje en peso de valsartán (> 10%) en la formulación de dosificación oral sólida. Se ha encontrado que en el procedimiento de compresión, puede usarse una presión principal muy baja (menor de 15 kN) en una máquina de compresión automática, por ejemplo, de tipo Kilian, independiente del tamaño y la forma de los punzones.

Perfil de disolución

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención tienen un perfil de disolución de no menos del 75% en peso en un tampón de acetato de pH = 4,5 en 30 minutos.

El ensayo de disolución se realiza usando un aparato de paletas según Ph. Eur. o un aparato 2 según USP. Se realiza

sobre al menos 3 composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, a una temperatura del medio de disolución de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. La velocidad de rotación de la paleta es de 50 rpm. El volumen del medio de disolución usado es de 900 ml. El porcentaje de valsartán disuelto puede medirse mediante espectrofotometría de UV.

Biodisponibilidad

5 Las biodisponibilidades relativas de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención en comparación con la formulación actualmente en el mercado (Diovan[®]) se evaluaron en estudios de biodisponibilidad tal como se ha descrito en el Ejemplo 11 y 12. Se encontró que la biodisponibilidad relativa de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención es similar a la de la formulación actualmente en el mercado. Además, se determinó que, sorprendentemente, el tamaño de partícula de valsartán desempeña un papel fundamental en la obtención del perfil de biodisponibilidad deseado del valsartán.

10 De esta manera, en un aspecto adicional, los presentes inventores divulgan un procedimiento para mejorar la biodisponibilidad de una composición farmacéutica sólida que contiene valsartán, que comprende la preparación de dicha composición a partir de partículas que tienen un diámetro máximo de no más $1.100 \mu\text{m}$ y un valor D_{50} de $150 \mu\text{m}$ o inferior. Los procedimientos de fabricación, tal como se ha descrito más detalladamente anteriormente, son adecuados para proporcionar una composición de valsartán que tiene dicha una biodisponibilidad mejorada en comparación con las composiciones preparadas a partir de partículas más grandes.

15 El término biodisponibilidad en la presente memoria se refiere a una medida de la cantidad de ingrediente activo que se absorbe a través del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo. En la presente memoria, la expresión biodisponibilidad relativa indica la relación, expresada como porcentaje, de las AUC de dos formulaciones específicas administradas por vía oral, a la misma dosis.

20 En la presente memoria, el término AUCO-T significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo en el periodo de muestreo desde el tiempo 0 al tiempo tk (tiempo de la última concentración cuantificable), tal como se determina usando la regla trapezoidal y expresada en $\mu\text{g/ml}^*\text{h}$. En la presente memoria, el término AUC significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo infinito, calculada según: $\text{AUC} = \text{AUCO-t} + \text{Ck}/\beta$, en la que Ck significa la última concentración cuantificable y β significa la constante de tasa de eliminación de primer orden de la fase terminal, que se obtiene de la curva ln de concentración-tiempo y es igual al valor opuesto de su pendiente terminal calculada por regresión lineal de mínimos cuadrados y expresada en unidades de $\mu\text{g/ml}^*\text{h}$.

25 El término C_{max} indica la máxima concentración plasmática y se estima directamente a partir de las concentraciones plasmáticas.

30 En la presente memoria, el término t_{max} significa el tiempo para alcanzar C_{max} y se estima también directamente a partir de los datos de concentración-tiempo.

Ejemplos

35 Los ejemplos siguientes ilustran la invención. En los ejemplos siguientes, el contenido de agua se determinó como pérdida en el secado en un analizador halógenos de humedad Mettler Toledo HR73. El tamaño de partícula se determinó en un aparato Malvern Mastersizer MS 2000, usando una suspensión de valsartán en aceite vegetal (aceite de girasol de Oljarica Kranj).

Ejemplo 1

40 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 72 g de lactosa monohidrato, 63 mg de sacarosa y 66 g de celulosa microcristalina en un mezclador/granulador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de $53,2^{\circ}\text{C}$ hasta que la temperatura de la mezcla era de $40,7^{\circ}\text{C}$ durante 4 minutos.

45 Se dispersaron 12 g de povidona en 108 g de agua purificada y se pulverizó sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tales como los indicados anteriormente, a una temperatura de aire de entrada de $53,2^{\circ}\text{C}$ - $54,1^{\circ}\text{C}$ durante 3 minutos. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de $54,1^{\circ}\text{C}$ - $58,9^{\circ}\text{C}$ hasta una temperatura de granulado de $41,2^{\circ}\text{C}$ durante 6 minutos. El contenido de agua era del 1,66% en peso.

Se añadieron 18 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 3 g de sílice coloidal anhidra y 6 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,76% en peso.

50 La mezcla de compresión se comprimó en núcleos ranurados en un lado con un peso teórico de 320,00 mg. Los punzones ovalados tenían una longitud de 13,5 mm y una anchura de 7 mm. La dureza de los núcleos era de 90-127 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) de 10 minutos.

Los núcleos se revistieron en una bandeja de revestimiento automática con una suspensión de revestimiento de película con base de agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (69% en peso), dióxido de titanio (17%), óxido de hierro (6,5%) y polietileno glicol 4000 (7,5%). El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

5 **Ejemplo 2**

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 141 g de lactosa monohidrato, 60 g de celulosa microcristalina y 12 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

Se pulverizaron 120 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y los excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 52,3°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,0°C durante 8 minutos. El contenido de agua era del 1,72% en peso.

Se añadieron 18 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 3 g de sílice coloidal anhidra y 6 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,93% en peso.

15 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 123-147 N y el tiempo de desintegración (en agua purificada, 37°C) de 8 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

20 **Ejemplo 3**

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 141 g de lactosa monohidrato, 52,5 g de celulosa microcristalina y 12 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

25 Se pulverizaron 120 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 51,2°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,3°C durante 12 minutos. El contenido de agua era del 1,52% en peso.

Se añadieron 18 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,56% en peso.

30 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 96-108 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) de 6 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

35 **Ejemplo 4**

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 195 g de lactosa monohidrato y 12 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

40 Se pulverizaron 80 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y los excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 51,6°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,1°C durante 7 minutos. El contenido de agua era del 0,90% en peso.

Se añadieron 24 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 3 g de sílice coloidal anhidra y 6 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 0,97% en peso.

45 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 108-144 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) de 11,5 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

Ejemplo 5

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 204 g de lactosa monohidrato y 18 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

5 Se pulverizaron 80 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 51,2°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 37,3°C durante 4,5 minutos. El contenido de agua era del 1,48% en peso.

10 Se añaden 9 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 3 g de sílice coloidal anhidra y 6 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,55% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 100-122 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 13,5 minutos.

15 Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

Ejemplo 6

20 Se homogeneizaron 16,0 kg de valsartán (A), 9,0 g de lactosa monohidrato, 3,90 kg de celulosa microcristalina y 400 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento. El valsartán (A) tenía la distribución de tamaños de partícula siguiente (tabla 1), según se determinó en un Malvern Mastersizer MS 2000.

Tabla 1. Distribución de tamaños de partícula de valsartán (A).

Intervalo (µm)	Volumen (%)
0,01-2	0,9
2-5	3,3
5-10	5,5
10-20	9,3
20-50	19,1
50-100	20,0
100-150	12,4
150-800	29,4

El tamaño medio de partícula (según se determina usando el software Malvern Mastersizer MS 2000) era de 123 µm.

El 10% de las partículas eran menores de 10,3 µm.

25 El 10% de las partículas eran mayores de 304,3 µm.

El 50% de las partículas eran mayores de 76,6 µm.

El 38,1% de las partículas estaban en el intervalo de 0,02-50 µm y el 58,1% en el intervalo de 0,02-100 µm.

30 Se pulverizaron 12,4 kg de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 65-71°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,6 °C durante 70 minutos. El contenido de agua era del 1,60% en peso.

Se añaden 1,60 kg de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 200 g de sílice coloidal anhidra y 900 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de

agua de la mezcla de compresión era del 1,80% en peso.

5 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 94-120 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 2,5-3 minutos. La presión principal en la máquina de compresión de tipo Kilian era de 4,9 kN. Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película (A) era de 328,00 mg.

10 En otro experimento, la mezcla se comprimió en núcleos ranurados en un lado, con un peso teórico de 160,00 mg. Se usaron punzones redondos que tenían un diámetro de 8 mm y una altura de los núcleos de 3,6 a 3,8 mm. La dureza de los núcleos era de de 52-79 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 3-4 minutos. La presión principal en una máquina de compresión del tipo Kilian era de 3,9 kN. A continuación, algunos de los núcleos se revistieron en una bandeja de revestimiento automática con una suspensión de revestimiento con película a base de agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (75% en peso), dióxido de titanio (17%), óxido de hierro (0,5%) y polietilén glicol 4000 (7,5%). El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 164,00 mg.

Ejemplo 7 (sólo con propósitos comparativos)

15 Se usó la misma composición para comprimidos de 328,00 mg revestidos con película y el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, pero usando valsartán (B). Los comprimidos revestidos con película contenían partículas de valsartán de una distribución de tamaños, según se determina en un aparato Malvern Mastersizer MS 2000, tal como se muestra en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2. Distribución de tamaños de partícula de valsartán (B).

Intervalo (µm)	Volumen (%)
0,01-2	0,7
2-5	1,2
5-10	1,0
10-20	2,6
20-50	9,5
50-100	15,0
100-150	13,1
150-800	56,4

20

El tamaño de partícula promedio era de 219 µm.

El 10% de las partículas eran menores de 34,7 µm.

El 10% de las partículas eran mayores de 460,8 µm.

El 50% de las partículas eran mayores de 179,1 µm.

25 El 15,0% de las partículas estaban en el intervalo de 0,02-50 µm y el 30,0% estaban en el intervalo de 0,02-100 µm. El contenido de agua en el granulado era del 1,78% en peso, mientras que el contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,80% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dureza de los núcleos era de 58-82 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 3,5 minutos.

30 Los núcleos (B) se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película (B) era de 328,00 mg.

Ejemplo 8

Se usaron la misma composición para comprimidos de 328,00 mg revestidos con película y el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, pero usando valsartán (C). Los comprimidos revestidos con película contenían partículas de

valsartán de una distribución de tamaño, según se determina en un aparato Malvern Mastersizer MS 2000, tal como se muestra en la Tabla 3 siguiente. El valsartán (C) es valsartán (B) molido en un molino Fitzpatrick Modelo JT Homoloid.

Tabla 3. Distribución de tamaños de partícula de valsartán (C).

Intervalo (µm)	Volumen (%)
0,01-2	1,4
2-5	4,8
5-10	5,7
10-20	9,4
20-50	25,9
50-100	31,3
100-150	14,1
150-800	7,3

- 5 El tamaño de partícula promedio era de 65 µm.
 El 10% de las partículas eran menores de 8,2 µm.
 El 10% de las partículas eran mayores de 136,2 µm.
 El 50% de las partículas eran más grandes de 53,4 µm.
 El 47,2% de las partículas estaban en el intervalo de 0,02-50 µm y el 78,5% estaban en el intervalo de 0,02-100 µm.
- 10 El contenido de agua en el granulado era del 1,68% en peso, mientras que el contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,70% en peso. La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg a una presión principal en una máquina de compresión Kilian de 11,5 kN. La dureza de los núcleos (C) era de 118-130 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 10-11 minutos.
- 15 A una presión principal en una máquina de compresión Kilian de 5,8 kN la dureza de los núcleos (C') era de 67-92 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 2,5 minutos. Los núcleos (C) y (C') se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película (C) y (C') era de 328,00 mg.
- Los porcentajes de valsartán disuelto en los comprimidos revestidos con película, obtenidos en los Ejemplos 6, 7 y 8 en tampón de acetato (pH = 4,5) se recogen en la Tabla 4.

20 Tabla 4. Porcentajes de valsartán disuelto en comprimidos revestidos con película, tal como se obtienen en los Ejemplos 6, 7 y 8 en tampón de acetato pH=4,5

Tiempo (min)	Porcentaje de valsartán disuelto de			
	Comprimidos revestidos con película (A)	Comprimidos revestidos con película (B)	Comprimidos revestidos con película (C)	Comprimidos revestidos con película (C')
0	0	0	0	0
5	41	30	13	53
10	65	48	43	78
15	77	57	61	87
20	84	64	72	91

(Cont.)

25	89	70	77	93
30	92	74	82	95
35	n.d.	78	85	97
40	n.d.	80	88	98
45	97	83	90	99
50	n.d.	85	91	99
55	n.d.	87	93	100
60	99	89	94	100
n.d. = no disponible				

Ejemplo 9

5 Se homogeneizaron 16,0 kg de valsartán, 12,1 kg de lactosa monohidrato y 1,2 kg de povidona en un mezclador de alto cizallamiento. Se pulverizaron 9 kg de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó durante 30 minutos en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 64-70°C a una temperatura de granulado de 35°C. El contenido de agua era del 1,80% en peso.

10 Se añadieron 1,6 kg de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 200 g de sílice coloidal anhidra y 900 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,96% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dureza de los núcleos era de 86-107 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 7 minutos. La presión principal en una máquina de compresión Kilian era de 4,5 kN.

15 Algunos de los núcleos obtenidos anteriormente se revistieron en una bandeja de revestimiento automática con una suspensión de revestimiento con película a base de agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (69% en peso), dióxido de titanio (17%), óxido de hierro (6,5%) y polietilenglicol 4,000 (7,5%). El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg. Las preparaciones revestidas con película contenían partículas de valsartán que tenían un valor D_{50} de 76,6 μm .

20 En otro experimento, la mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 160,00 mg. La dureza media de los núcleos era de 56-80 N y el tiempo de desintegración (en agua purificada, 37°C) era de 8-9 minutos. La presión principal en una máquina de compresión Kilian era de 3,3 kN. Los núcleos se revistieron en una bandeja de revestimiento automática con una suspensión de revestimiento con película a base de agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (75% en peso), dióxido de titanio (17%), óxido de hierro (0,5%) y polietileno glicol 4000 (7,5%). El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 164,00 mg.

Ejemplo 10

30 Los ejemplos de preparación siguientes muestran cómo puede obtenerse un valsartán que tiene una calidad adecuada para su uso en una composición farmacéutica según la presente invención. Al final de cada experimento, el diámetro de partícula de valsartán puede ser comprobado mediante microscopía electrónica y las partículas son pulverizadas o molidas adicionalmente si el diámetro máximo de partícula excede 1.100 μm .

a) Cristalización a partir de acetato de isopropilo

Se disolvieron 5 g de valsartán crudo en 50 ml de acetato de isopropilo a 50°C. A continuación, la solución se enfrió gradualmente a 20°C en 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El valsartán puro se filtró y se secó a presión reducida. Se aislaron 3,8 g de valsartán.

35 b) Cristalización a partir de una mezcla de acetato de isopropilo/ciclohexano (1:1)

Se disolvieron 2 g de valsartán crudo en 20 ml de una mezcla de acetato de isopropilo /ciclohexano (1:1) a 50°C.

A continuación, la solución se enfrió gradualmente a 20°C en 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El valsartán puro se filtró y se secó a presión reducida. Se aislaron 1,8 g de valsartán.

c) Cristalización a partir de una mezcla de acetato de isopropilo/heptano (10:1)

5 Se disolvieron 2 g de valsartán crudo en 22 ml de una mezcla de acetato de isopropilo/heptano (10:1) a 50°C. A continuación, la solución se enfrió gradualmente a 20°C en 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El valsartán se filtró y se secó a presión reducida. Se aislaron 1,5 g de valsartán.

d) Cristalización a partir de acetato de metilo

10 Se disolvieron 3 g de valsartán crudo en 18 ml de acetato de metilo a 50°C. A continuación, la solución se enfrió gradualmente a 20°C en 2 horas y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El valsartán se filtró y se secó a presión reducida. Se aislaron 2,6 g de valsartán.

Ejemplo 11

Las biodisponibilidades relativas de dos composiciones farmacéuticas idas de la presente invención en comparación con la formulación actualmente en el mercado se evaluaron en un estudio abierto, aleatorizado, de dosis única, cruzado de tres brazos en un grupo de 12 sujetos.

15 Los sujetos recibieron tres dosis individuales de 160 mg de valsartán administradas como comprimidos Diovan® de 160 mg y dos comprimidos de 160 mg (A y B) de la presente invención que contenían diferentes excipientes. Los tratamientos fueron separados por un periodo de siete días. Las composiciones específicas de los comprimidos con dosis de 160 mg, denominados comprimidos A, y los comprimidos de dosis de 160 mg, denominados comprimidos B, se describen en los Ejemplos 9 y 6, respectivamente. El tamaño de partícula de valsartán (D₅₀), es decir, 76,6 µm, era
20 el mismo en ambas formulaciones.

Las concentraciones plasmáticas de valsartán se determinaron usando un procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento "HPLC" validado. Los resultados medios obtenidos a partir de los 12 sujetos se presentan en la Figura 1 y la Tabla 5 dada a continuación.

Tabla 5

Parámetro farmacocinético	Valor de parámetro farmacocinético		
	A (Ej. 9)	B (Ej. 6)	Diovan®
	Promedio	Promedio	Promedio
AUC (µg/ml*h)	32,928	33,876	31,791
AUCO-t (µg/ml*h)	31,806	32,809	30,716
Cmax (µg/ml)	4,531	4,621	4,760
Tmax (h)	3,17	2,42	2,25
Biodisponibilidad relativa	A/Diovan® 103,58	A/Diovan® 106,56	A/B 97,20

25

Ejemplo 12

La influencia del tamaño de partícula usado en la composición farmacéutica sólida de la presente invención sobre la biodisponibilidad de valsartán se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado, de dosis única, cruzado de tres brazos en un grupo de 6 sujetos. Los sujetos recibieron tres dosis individuales de 160 mg de valsartán administradas como
30 Diovan® 160 mg y dos comprimidos de 160 mg (C y B) de la presente invención que contenían los mismos excipientes en la misma cantidad, sin embargo con diferentes tamaños de partículas de valsartán. Los tratamientos se separaron en un periodo de siete días. Las composiciones específicas de los comprimidos con dosis de 160 mg, denominados comprimidos C, y los comprimidos con dosis de 160 mg, denominados comprimidos B, se describen en los Ejemplos 7 y 6, respectivamente. El tamaño de partícula del valsartán contenido en la formulación C está fuera del tamaño de
35 partícula especificado reivindicado en la presente invención.

Las concentraciones plasmáticas de valsartán se determinaron usando un procedimiento de cromatografía líquida de

alto rendimiento "HPLC" validado. Los resultados medios obtenidos a partir de los 6 sujetos se presentan en la Figura 2 y la Tabla 6 dada a continuación.

Tabla 6

Parámetro farmacocinético	Valor de parámetro farmacocinético		
	C (Ej. 7)	B (Ej. 6)	Diovan®
	Promedio	Promedio	Promedio
AUC (µg/ml*h)	24,118	28,148	29,809
AUC0-t (µg/ml*h)	22,957	27,196	28,255
Cmax (µg/ml)	3,057	4,057	4,218
Tmax (h)	2,83	3,08	2,58
Biodisponibilidad relativa	C/Diovan® 80,91	B/Diovan® 94,43	A/B 85,68

- 5 Se apreciará que la biodisponibilidad del comprimido B en el que se usaron partículas que tenían un valor D_{50} de 76,6 µm es claramente superior a la biodisponibilidad del comprimido C en el que el diámetro de partícula promedio del valsartán era 179,1 µm.

Ejemplo 13

- 10 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 189 g de lactosa monohidrato, 22,5 g de celulosa microcristalina, 3,75 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

Se pulverizaron 130 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes indicados anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 57°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 40,2 °C durante 7 minutos. El contenido de agua era del 1,11% en peso.

- 15 Se añadieron 2,25 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 4,5 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,20% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 78-91 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 1,5 minutos.

- 20 Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

Ejemplo 14 (ejemplo no según la presente invención)

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 75 g de lactosa monohidrato, 22,5 g de celulosa microcristalina, 82,5 g de crospovidona y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

- 25 Se pulverizaron 240 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 57°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 41,3 °C durante 26 minutos. El contenido de agua era del 1,80% en peso.

- 30 Se añadieron 37,5 g de crospovidona, 4,5 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 1,96% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 76-93 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 1 minuto.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

Ejemplo 15

5 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 123 g de celulosa microcristalina, 4,5 g de povidona y 3,75 g de carboximetilcelulosa de sodio reticulada en un mezclador de alto cizallamiento.

Se pulverizaron 180 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 35,5 °C durante 9 minutos. El contenido de agua era del 2,64% en peso.

10 Se añadieron 90 g de lactosa monohidrato (lactosa monohidrato Pharmatose DCL 14, secada mediante pulverización, disponible comercialmente), 2,25 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada, 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,20% en peso.

15 La mezcla de compresión se comprimó en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 82-104 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 1,5 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

Ejemplo 16

20 La composición es la misma que en el Ejemplo 15, en el que la Pharmatose DCL 14 se reemplaza cuantitativamente por lactosa monohidratado DCL Pharmatose 15, granulada, disponible comercialmente. La sustitución del tipo de lactosa monohidrato resulta en una composición que tiene una estabilidad mejorada con respecto a la composición del Ejemplo 15.

Ejemplo 17

25 La composición es la misma que en el Ejemplo 15, excepto que la Pharmatose DCL 14 es reemplazada cuantitativamente por la lactosa monohidrato Tablettose 70, aglomerada, disponible comercialmente. La sustitución del tipo de lactosa monohidrato resulta en una composición que tiene una estabilidad mejorada con respecto a la del Ejemplo 15.

Ejemplo 18

30 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 123 g de celulosa microcristalina, 4,5 g de povidona y 6 g de carboximetilcelulosa de sodio reticulada en un mezclador de alto cizallamiento.

35 Se pulverizaron 180 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 36,3°C durante 8 minutos. El contenido de agua era del 2,57% en peso.

Se añadieron 90 g de lactosa monohidrato (lactosa monohidrato Pharmatose DCL 14, secada por pulverización, disponible comercialmente), 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,26% en peso.

40 La mezcla de compresión se comprimó en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 89-120 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 3 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

45 **Ejemplo 19**

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 123 g de celulosa microcristalina y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

Se pulverizaron 180 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 35,9 °C durante 9 minutos. El contenido de agua era del 2,35% en peso.

5 Se añadieron 90 g de lactosa monohidrato (lactosa monohidrato Pharmatose DCL 14, secada por pulverización, disponible comercialmente), 3 g de sílice coloidal anhidra, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,45% en peso.

10 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 320,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 1. La dureza de los núcleos era de 90-116 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 1,5 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 328,00 mg.

Ejemplo 20

15 La composición es la misma que en los Ejemplos 18 y 19, excepto que la Pharmatose DCL 14 es remplazada cuantitativamente por la lactosa monohidrato Pharmatose DCL 15, granulada, disponible comercialmente. Esta sustitución del tipo de lactosa monohidrato resulta en una composición que tiene una estabilidad mejorada con respecto a las composiciones de los Ejemplos 18 y 19.

Ejemplo 21

20 La composición es la misma que en los Ejemplos 18 y 19, excepto que la Pharmatose DCL 14 es remplazada cuantitativamente por la lactosa monohidrato Tablettose 70, aglomerada, disponible comercialmente. Esta sustitución del tipo de lactosa monohidrato resulta en una estabilidad mejorada de la composición con respecto a las composiciones de los Ejemplos 18 y 19.

Ejemplo 22

25 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 117 g de celulosa microcristalina, 3,75 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

30 Se pulverizaron 170 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,2°C durante 9 minutos. El contenido de agua era del 2,02% en peso.

Se añadieron 37,5 g de hidroclorotiazida, 28,5 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tablettose 70 aglomerada, disponibles comercialmente), 3 g de sílice coloidal anhidra, 2,25 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,72% en peso.

35 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. Los punzones de la cápsula tenían una longitud de 14 mm y una anchura de 6 mm. La dureza de los núcleos era de 85-108 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 6,5 minutos.

40 Los núcleos se revistieron en una bandeja de revestimiento automática con una suspensión de revestimiento con película a base de agua, que contenía hidroxipropilmetilcelulosa (75% en peso), dióxido de titanio (19% en peso), óxido de hierro (5% en peso) y polietilenglicol 4000 (5% en peso). El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 23

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 117 g de celulosa microcristalina, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

45 Se pulverizaron 180 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 37,6°C durante 10 minutos. El contenido de agua era del 2,12% en peso.

Se añadieron 37,5 g de hidroclorotiazida, 28,5 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tablettose

70 aglomerada, disponibles comercialmente), 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcla en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,67% en peso.

5 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 20. La dureza de los núcleos era de 95-114 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 8 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 24

10 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 117 g de celulosa microcristalina y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

15 Se pulverizaron 120 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 37,6°C durante 10 minutos. El contenido de agua era del 1,92% en peso.

Se añadieron 37,5 g de hidroclorotiazida, 28,5 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tabletose 70 aglomerada, comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,98% en peso.

20 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 95-114 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 8 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 25

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 117 g de celulosa microcristalina, 3,75 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

30 Se pulverizaron 170 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 39,1°C durante 8 minutos. El contenido de agua era del 2,13% en peso.

35 Se añadieron 18,75 g de hidroclorotiazida, 47,25 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granuladas o Tabletose 70 aglomerada, comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra, 2,25 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,64% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 20. La dureza de los núcleos era de 86-109 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 4,5 minutos.

40 Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 26

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 117 g de celulosa microcristalina, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

45 Se pulverizaron 180 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 39,8°C durante 10 minutos. El contenido de agua era del 2,20% en peso.

Se añadieron 18,75 g de hidroclorotiazida, 47,25 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o

Tabletose 70 aglomerada, comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,80% en peso.

5 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 90-113 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 9 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 27

10 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 117 g de celulosa microcristalina y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

15 Se pulverizaron 120 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 36,8°C durante 8 minutos. El contenido de agua era del 1,96% en peso.

Se añadieron 18,75 g de hidroclorotiazida, 47,25 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tabletose 70 aglomerada, comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,89% en peso.

20 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 93-126 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 7,5 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 28

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 37,5 g de hidroclorotiazida, 117 g de celulosa microcristalina, 3,75 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

30 Se pulverizaron 200 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,2°C durante 10 minutos. El contenido de agua era del 2,02% en peso.

35 Se añadieron 28,5 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tabletose 70 aglomerada, disponibles comercialmente), 3 g de sílice coloidal anhidra, 2,25 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,67% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 85-108 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 7,5 minutos.

40 Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 29

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 37,5 g de hidroclorotiazida, 117 g de celulosa microcristalina, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

45 Se pulverizaron 200 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 36,3°C durante 10 minutos. El contenido de agua era del 2,08% en peso.

Se añadieron 28,5 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tabletose 70 aglomerada,

comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,69% en peso.

5 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 20. La dureza de los núcleos era de 92-118 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 7 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 30

10 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 37,5 g de hidroclorotiazida, 117 g de celulosa microcristalina y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

15 Se pulverizaron 200 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 37,3°C durante 9 minutos. El contenido de agua era del 1,88% en peso.

Se añadieron 28,5 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tablettose 70 aglomerada, disponibles comercialmente), 3 g de sílice coloidal anhidra, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,76% en peso.

20 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 93-120 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 10 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

25 Ejemplo 31

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 18,75 g de hidroclorotiazida, 117 g de celulosa microcristalina, 3,75 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

30 Se pulverizaron 200 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 38,9°C durante 10 minutos. El contenido de agua era del 2,12% en peso.

35 Se añadieron 47,25 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tablettose 70 aglomerada, comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra, 2,25 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,94% en peso.

La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 82-109 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 9 minutos.

40 Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 32

Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 18,75 g de hidroclorotiazida, 117 g de celulosa microcristalina, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

45 Se pulverizaron 170 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 63°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 35,3°C durante 9,5 minutos. El contenido de agua era del 1,90% en peso.

Se añadieron 47,25 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tablettose 70 aglomerada,

comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,87% en peso.

5 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 92-112 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 8 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

Ejemplo 33

10 Se homogeneizaron 240 g de valsartán, 18,75 g de hidroclorotiazida, 117 g de celulosa microcristalina y 4,5 g de povidona en un mezclador de alto cizallamiento.

15 Se pulverizaron 200 g de agua purificada sobre la mezcla de valsartán y excipientes, tal como se ha indicado anteriormente. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura de aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del granulado alcanzó 36,3°C durante 9 minutos. El contenido de agua era del 2,00% en peso.

Se añadieron 47,25 g de lactosa monohidrato (Pharmatose DCL 15 granulada o Tablettose 70 aglomerada, comercialmente disponibles), 3 g de sílice coloidal anhidra, 6 g de carboximetilcelulosa sódica reticulada y 13,5 g de estearato de magnesio al granulado obtenido anteriormente y se mezcló en un mezclador de alto cizallamiento. El contenido de agua de la mezcla de compresión era del 2,96% en peso.

20 La mezcla de compresión se comprimió en núcleos con un peso teórico de 300,00 mg. La dimensión de los punzones era la misma que en el Ejemplo 22. La dureza de los núcleos era de 91-127 N y el tiempo de desintegración (agua purificada, 37°C) era de 10 minutos.

Los núcleos se revistieron con una suspensión de revestimiento con película, tal como se ha descrito en el Ejemplo 22. El peso teórico de los comprimidos revestidos con película era de 312,00 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que contiene valsartán, que comprende las etapas siguientes:
 - proporcionar partículas de valsartán que tienen un diámetro máximo de 1.100 μm
- 5 – granular una mezcla de valsartán y excipientes usando agua o una dispersión acuosa como líquido de granulación para obtener un granulado,
 - añadir excipientes adicionales a dicho granulado para proporcionar una mezcla de compresión,
 - comprimir la mezcla de compresión a la forma deseada, y
 - opcionalmente, aplicar un revestimiento,
- 10 y en el que la composición comprende carboximetilcelulosa de sodio reticulada como un excipiente.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la presión de compresión en la etapa de compresión es de 25 kN o inferior.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que las partículas de valsartán tienen un valor D_{50} de 150 μm o inferior.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que al menos el 20% de las partículas de valsartán tienen un diámetro en el intervalo de 0,02 a 50 μm .
5. Una composición farmacéutica sólida que contiene valsartán, obtenible mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

Figura 1

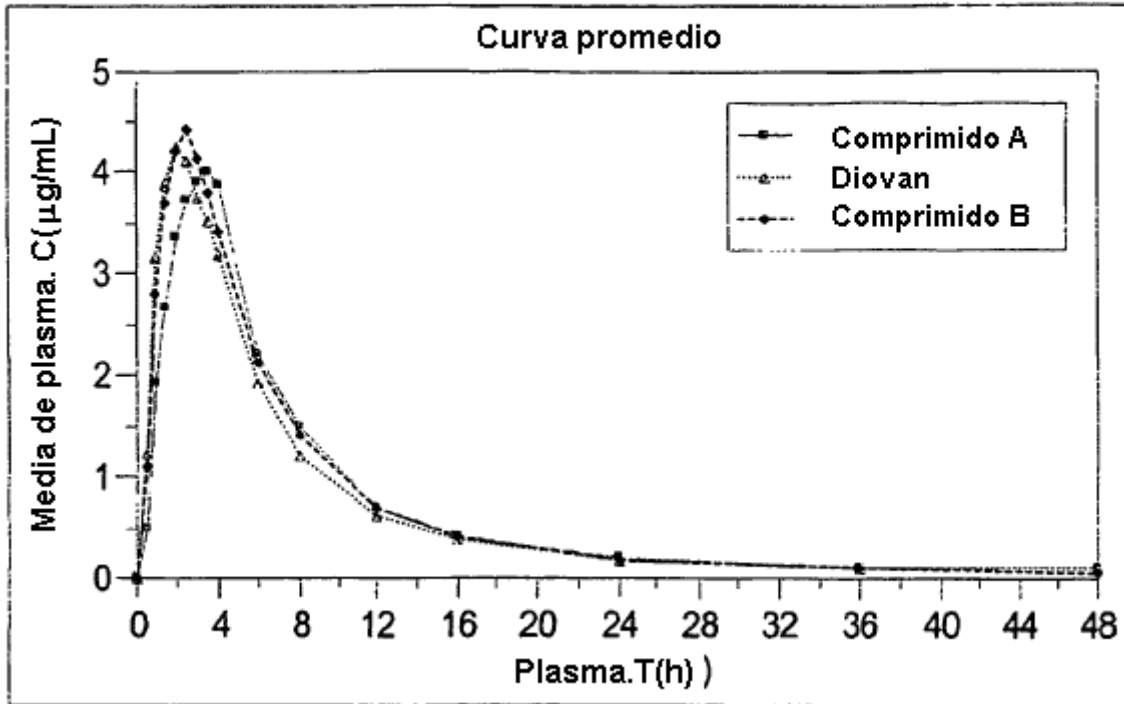


Figura 2

