(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 400 138**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/635	(2006.01)
A61K 31/54	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2002** **E 10179142 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2260833**

(54) Título: **Comprimido farmacéutico de dos capas que comprende telmisartán y un diurético**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2013

(73) Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (100.0%)
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es:

FRIEDL, THOMAS DR. y
SCHEPKY, GOTTFRIED DR.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 138 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

Comprimido farmacéutico de dos capas que comprende telmisartán y un diurético

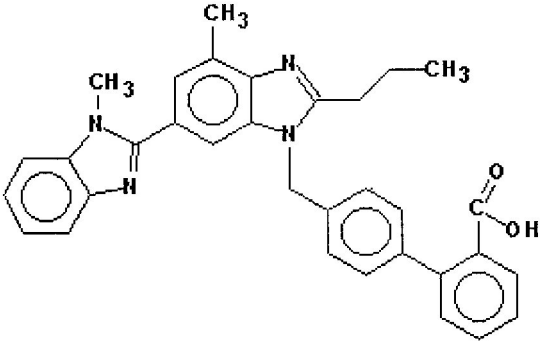
Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación para un comprimido farmacéutico de dos capas para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión que comprende el antagonista del receptor de la angiotensina II telmisartán en combinación con el diurético de tiazida tal como hidroclorotiazida (HCTZ).

Antecedentes de la invención

El telmisartán INN es un antagonista del receptor de la angiotensina II desarrollado para el tratamiento de hipertensión y otras indicaciones médicas como las descritas en el documento EP-A-502314.

Su nombre químico es ácido 4´-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico, que tiene la siguiente estructura:

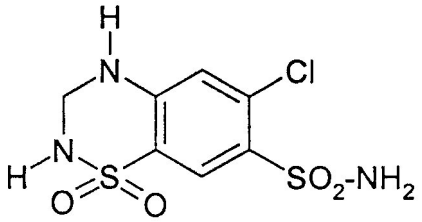


El telmisartán se fabrica y suministra generalmente en forma de ácido libre. Éste se caracteriza porque es muy poco soluble en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal que tiene un valor de pH entre 1 y 7. Según se describe en el documento WO 00/43370, el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, la forma polimórfica B de punto de fusión más bajo se transforma irreversiblemente en la forma polimórfica A de mayor punto de fusión.

Lacourciere Y. et al. Canadian Journal of Cardiology. Vol. 16. Supl. F, septiembre de 2009, página 107F describe una composición de telimisartán e hidroclorotiazida para el tratamiento de la hipertensión.

La hidroclorotiazida (HCTZ) es una tiazida diurética que se administra oralmente en el tratamiento de edema e hipertensión.

El nombre químico de la HCTZ es 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-4-sulfonamida-1,1-dióxido que tiene la siguiente estructura:



Objetos de la invención

Se espera que la terapia de combinación de telmisartán con un diurético como HCTZ presente una eficacia terapéutica sinérgica en el tratamiento de la hipertensión.

Era, por lo tanto, un objeto de la presente invención proporcionar un fármaco de combinación de dosis fija que comprenda telmisartán y un diurético tal como HCTZ, presentando dicho fármaco de combinación el perfil requerido de disolución rápida y el perfil liberación inmediata de fármaco combinado con una adecuada estabilidad.

Generalmente, una combinación de dosis fijas de fármacos destinada a una liberación inmediata se prepara o bien haciendo una mezcla en polvo o un co-granulado de los dos ingredientes activos con los excipientes necesarios,

normalmente manteniendo la formulación básica de la correspondiente preparación de mono-fármaco y añadiendo simplemente el segundo componente del fármaco.

Con una combinación de telmisartán y HCTZ, este planteamiento no es factible debido a la incompatibilidad de HCTZ con compuestos básicos tales como, por ejemplo, meglumina (N-metil-D-glucamina) el cual es un componente de formulaciones convencionales de telmisartán, y al ritmo de disolución reducido de HCTZ desde una matriz que se disuelve cuando se compara con la disolución desde un comprimido que se desintegra.

Se han investigado diversos planteamientos galénicos para superar el problema de incompatibilidad. Un planteamiento clásico es revestir las partículas de HCTZ en un granulador de lecho fluido con una solución polímera que contiene polímeros solubles en agua como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o polivinilpirrolidona, con lo que se reduce la superficie específica de contacto de las partículas de HCTZ con la formulación de telmisartán durante el proceso de mezclamiento y compresión. Sin embargo, usando estos medios no era posible reducir la superficie de contacto de HCTZ con la formulación de telmisartán en un comprimido hasta un grado suficiente para conseguir la duración de almacenamiento prolongada deseada.

Además, el ritmo de disolución de HCTZ desde los comprimidos que comprenden HCTZ revestido en una formulación de telmisartán se redujo adicionalmente debido a las propiedades de formación de gel del polímero.

Otro planteamiento era producir comprimidos revestidos con películas separadas para telmisartán y HCTZ en un tamaño y forma tales que éstos se podrían utilizar para rellenar una cápsula. Dividiendo la dosis en dos a cuatro comprimidos pequeños individuales para el telmisartán y en uno o dos comprimidos pequeños para HCTZ, se podría rellenar una cápsula de un tamaño 1 a 0 de longitud. Sin embargo, con este planteamiento el ritmo de disolución del fármaco de telmisartán se redujo en comparación con el de las entidades individuales debido al efecto retardante de las cubiertas de las cápsulas grandes. Además, con respecto a la conformidad de los pacientes una cápsula de longitud cero no se considera fiable.

Sumario de la invención

Los problemas arriba descritos, asociados con planteamientos convencionales en la preparación de un fármaco de combinación de dosis fija que comprende telmisartán y un diurético podrían superarse por medio de un comprimido farmacéutico de dos capas que comprende una primera capa que contiene telmisartán en una forma sustancialmente amorfa en una matriz para comprimido que se disuelve, y una segunda capa que contiene un diurético en una matriz para comprimido que se desintegra.

El comprimido de dos capas según la presente invención proporciona una disolución en gran medida independiente del pH del telmisartán muy poco soluble en agua, con lo que se facilita la disolución del fármaco a un valor de pH fisiológico, y también proporciona una liberación inmediata del diurético desde la matriz que se desintegra rápidamente. Al mismo tiempo, la estructura del comprimido de dos capas resuelve el problema de estabilidad causado por la incompatibilidad de diuréticos como HCTZ con constituyentes básicos de la formulación de telmisartán.

La producción de un comprimido farmacéutico de dos capas de acuerdo con la invención comprende las etapas de:

(i) proporcionar una composición para la primera capa del comprimido:
a) preparando una solución acuosa de telmisartán, al menos en un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y un retardador de la cristalización;
b) secando por pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización;
c) mezclando dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una mezcla previa;
d) mezclando dicha mezcla previa con un lubricante para obtener una mezcla final para la primera capa del comprimido;
e) opcionalmente, añadiendo otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d);

(ii) proporcionar una composición para la segunda capa del comprimido
f) mezclando y/o granulando un diurético con los constituyentes de una matriz para comprimido que se desintegra y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes adicionales;
g) mezclando un lubricante para obtener una mezcla final de la segunda capa del comprimido;

(iii) introducir la composición de la primera o la segunda capa del comprimido en una prensa para comprimidos;

(iv) comprimir dicha composición para una capa del comprimido para formar una capa del comprimido;

(v) introducir la otra composición para una capa del comprimido en la prensa para comprimidos; y

(vi) comprimir ambas composiciones para capas del comprimido para formar un comprimido de dos capas.

Definiciones

Según se usa en esta memoria, la expresión “sustancialmente amorfo” se refiere a un producto que comprende constituyentes amorfos en una proporción de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, según se determina por la medida de difracción de rayos X en polvo.

La expresión “matriz para comprimido que se disuelve” se refiere a una formulación base para comprimidos farmacéuticos que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida) que se disuelve fácilmente en un medio acuoso fisiológico.

El término “diurético” se refiere a diuréticos de tiazida y análogos de tiazida tales como hidroclorotiazida (HCTZ), clopamida, xipamida o clorotalidona, y a cualquier diurético adecuado en el tratamiento de la hipertensión tale como, p. ej., furosemida y piretanida, y combinaciones de los mismos con amilorida y triamteren.

La expresión “matriz para comprimidos que se desintegra” se refiere a una formulación base para comprimidos farmacéuticos que tiene las características de liberación inmediata, que se hincha y desintegra fácilmente en un medio acuoso fisiológico.

Descripción de las realizaciones preferidas

El comprimido de dos capas según la presente invención comprende una primera capa que contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa en una matriz para comprimidos que se disuelve, y una segunda capa que contiene un diurético en una matriz para comprimidos que se desintegra.

El ingrediente activo telmisartán se suministra generalmente en su forma de ácido libre, aunque se pueden usar también sales farmacéuticamente aceptables. Puesto que durante el tratamiento posterior el telmisartán se disuelve y transforma normalmente en una forma sustancialmente amorfa, su morfología cristalina y su tamaño de partículas iniciales son de poca importancia para las propiedades físicas y biofarmacéuticas de la formulación para comprimido de dos capas obtenida. Sin embargo, se prefiere retirar aglomerados del material de partida, por ejemplo, tamizando, con el fin de facilitar la humectación y disolución durante un tratamiento adicional.

Telmisartán sustancialmente amorfo se puede producir mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo liofilizando soluciones acuosas, revistiendo partículas de vehículo en un lecho fluido y deposición de disolvente sobra gránulos de azúcar u otros vehículos. Sin embargo, preferiblemente el telmisartán sustancialmente amorfo se prepara por el método específico de secado por pulverización descrito más adelante.

El otro ingrediente activo, es decir, el diurético, se emplea usualmente como un polvo cristalino fino, opcionalmente en forma finamente molida, molida formando espigas o en forma micronizada. Por ejemplo, la distribución de tamaños de partículas de hidroclorotiazida, como se determina por el método de dispersión de luz de láser en un sistema de dispersión en seco (Sympatec Helos/Rodos, longitud focal, 100 mm) es preferiblemente como sigue:

d_{10} : ≤20 µm, preferiblemente 2 a 10 µm
d_{50} : de 5 a 50 µm, preferiblemente 10 a 30 µm
d_{90} : de 20 a 100 µm, preferiblemente 40 a 80 µm

El comprimido de dos capas según la presente invención contiene generalmente de 10 a 160 mg, preferiblemente de 20 a 80 mg de telmisartán y 6,25 a 50 mg, preferiblemente 12,5 a 25 mg de diurético. Las formas preferidas actualmente son comprimidos de dos capas que comprenden 40/12,5 mg, 80/12,5 mg y 80/25 mg de telmisartán y HCTZ, respectivamente.

La primera capa del comprimido contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa dispersa en una matriz para comprimidos que se disuelve que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida). La matriz para comprimidos que se disuelve puede tener propiedades ácidas, neutras o básicas, aunque se prefiere una matriz para comprimidos básica.

En realizaciones preferidas de este tipo, la matriz que se disuelve comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.

Ejemplos específicos de agentes básicos adecuados son hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH; aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; y meglumina (N-metil-D-glucamina), prefiriéndose NaOH y meglumina.

Ejemplos específicos de diluyentes solubles en agua adecuados son carbohidratos tales como monosacáridos tales como glucosa; oligosacáridos tales como sacarosa, lactosa anhidra y lactosa monohidrato; y azúcar-alcoholes tales como sorbitol, manitol, dulcitol, rubitol y xilitol. El sorbitol es un diluyente preferido.

Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan, por ejemplo, de aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de fluidez, retardadores de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes, ejemplos específicos de los cuales se dan más adelante en relación con la composición de la segunda capa del comprimido. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de la primera capa del comprimido se escogen preferiblemente de tal manera que se obtenga una matriz para comprimidos que se disuelva rápidamente y no sea ácida.

La composición de la primera capa del comprimido comprende generalmente de 3 a 50 % en peso, preferiblemente de 5 a 35 % en peso de ingrediente activo; de 0,25 a 20 % en peso, preferiblemente de 0,40 a 15 % en peso de agente básico; y de 30 a 95% en peso, preferiblemente de 60 a 80% en peso de diluyente soluble en agua.

Otros constituyentes (opcionales) se pueden escoger, por ejemplo, de uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas:

de 10 a 30% en peso, preferiblemente de 15 a 25% en peso de aglutinantes, vehículos y cargas, con lo que se reemplaza el diluyente soluble en agua;
de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 3 % en peso de lubricantes;
de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente de 0,3 a 2 % en peso de agentes de control de fluidez;
de 1 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso de retardadores de la cristalización;
de 1 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso de solubizantes;
de 0,05 a 1,5% en peso, preferiblemente de 0,1 a 0,8 % en peso de agentes colorantes;
de 0,5 a 10% en peso, preferiblemente de 2 a 8 % en peso de agentes de control de pH;
de 0,01 a 5% en peso, preferiblemente de 0,05 a 1 % en peso de tensioactivos y emulsionantes.

La composición de la segunda capa del comprimido contiene un diurético en una matriz para comprimidos que se desintegra rápidamente. En una realización preferida, la matriz para comprimidos que se desintegra comprende una carga, un aglutinante un desintegrante, y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.

La carga, se selecciona preferiblemente de lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización y lactosa monohidrato.

El aglutinante se selecciona del grupo de aglutinantes secos y/o del grupo de aglutinantes de granulación en húmedo, dependiendo del procedimiento de fabricación elegido para la segunda capa del comprimido. Aglutinantes en seco adecuados son, por ejemplo, polvo de celulosa, y celulosa microcristalina. Ejemplos específicos de aglutinantes de granulación en húmedo son almidón de maíz, polivinilpirrolidona (Povidona), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (Copovidona) y derivados de celulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Agentes desintegrantes adecuados son, por ejemplo, almidón-glicolato sódico, Crospovidona, Croscarmelosa, carboximetilcelulosa sódica y almidón de maíz seco, prefiriéndose el almidón-glicolato sódico.

Los otros excipientes y adyuvantes, si se usan, se seleccionan preferiblemente de diluyentes y vehículos tales como polvo de celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (Povidona), etc; lubricantes tales como ácido esteárico, estearato magnésico, estearilfumarato sódico, tribehenato de glicerol, etc.; agentes de control de fluidez tales como sílice coloidal, talco, etc; retardadores de cristalización tales como Povidona, etc.; solubilizantes tales como Pluronic, Povidona, etc; agentes colorantes, incluyendo colorantes y pigmentos tales como Rojo o Amarillo de Óxido de Hierro, dióxido de titanio, talco, etc; agentes de control de pH tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato sódico, fosfato cálcico dibásico, fosfato sódico dibásico, etc; tensioactivos y emulsificantes tales como Pluronic, polietilenglicoles, carboximetilcelulosa sódica, aceite de ricino polietoxilado e hidrogenado, etc.; y mezclas de dos o más de estos excipientes y/o adyuvantes.

La composición de la segunda capa del comprimido comprende generalmente de 1,5 a 35% en peso, preferiblemente de 2 a 15% en peso, de ingrediente activo; de 25 a 75% en peso, preferiblemente de 35 a 65% en peso de carga, de 10 a 40% en peso, preferiblemente de 15 a 35% en peso de aglutinante seco; de 0,5 a 5% en peso, preferiblemente de 1 a 4% en peso, de aglutinante de granulación en húmedo; y de 1 a 10% en peso, preferiblemente 2 a 8% en peso de desintegrante. Los otros excipientes y adyuvantes se emplean generalmente en la misma cantidad que en la composición de la primera capa del comprimido.

Para preparar el comprimido de dos capas según la presente invención, se pueden comprimir las composiciones de la primera y segunda capa del comprimido de la manera usual en una prensa para comprimidos de dos capas, por ejemplo en una prensa rotatoria de alta velocidad en un modo de formación de comprimidos de dos capas. Sin embargo, se ha de tener cuidado de no emplear una fuerza de compresión excesiva para la primera capa del comprimido. Preferiblemente, la relación de la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de la primera capa a la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de ambas primera y segunda capas del comprimido está comprendida en el intervalo de 1:10 a 1:2. Por ejemplo, la primera capa del comprimido se puede comprimir a una fuerza moderada de 4 a 8 kN, mientras que la compresión principal de la primera más la segunda capas se realiza a una fuerza de 10 a 20 kN.

Durante la compresión del comprimido de dos capas se consigue que se forme una unión adecuada entre las dos capas debido a fuerzas de atracción distantes (fuerzas intermoleculares) y entrelazado mecánico entre las partículas.

Los comprimidos de dos capas obtenidos liberan los ingredientes activos rápidamente y de un modo en gran parte independiente del pH, produciéndose una liberación completa en menos de 60 min y produciéndose la liberación de la fracción principal en menos de 15 min. La cinética de disolución/desintegración del comprimido de dos capas se pueden controlar de diferentes maneras. Por ejemplo, ambas capas se pueden disolver/desintegrar simultáneamente. Preferiblemente, sin embargo, la segunda capa del comprimido que contiene el diurético se desintegra en primer lugar, mientras que la primera capa del comprimido que contiene el telmisartán se disuelve paralela o posteriormente.

Con los comprimidos de dos capas de la invención se consigue un ritmo de disolución de los ingredientes activos sustancialmente aumentado y, en particular, del telmisartán. Normalmente, al menos el 70% y típicamente al menos el 90% del fármaco cargado se disuelve después de 30 min.

Los comprimidos de dos capas de la presente invención tienden a ser ligeramente higroscópicos y, por lo tanto, se envasan preferiblemente usando un material de envase impermeable a la humedad tal como envases blísteres de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE que contienen preferiblemente un desecante.

Para conseguir una disolución/desintegración y propiedades de liberación del fármaco óptimas, se ha desarrollado un método específico para producir el comprimido de dos capas según la presente invención, método que comprende

(i) proporcionar una composición para la primera capa del comprimido
  a) preparando una solución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un retardador de cristalización;
  b) secando mediante pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización,
  c) mezclando dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una mezcla previa,
  d) mezclando dicha mezcla previa con un lubricante para obtener una mezcla final para la primera capa,
  e) opcionalmente, añadiendo otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d);
(ii) proporcionar una composición para la segunda capa del comprimido
  f) mezclando y granulando un diurético con los constituyentes de un matriz para comprimidos que se desintegra y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes adicionales;
  g) mezclando un lubricante para obtener una mezcla final para la segunda capa del comprimido;
(iii) introducir la composición de la primera o la segunda capa del comprimido en una prensa para comprimidos;
(iv) comprimir dicha composición de capa del comprimido para formar una capa del comprimido;
(v) introducir la otra composición de la capa del comprimido en la prensa para comprimidos; y
(vi) comprimir las composiciones para ambas capas del comprimido para formar un comprimido de dos capas.

Se prepara una solución alcalina acuosa de telmisartán disolviendo el ingrediente activo en agua purificada con la ayuda de uno o más agentes básicos tales como hidróxido sódico y meglumina. Opcionalmente se pueden añadir un solubilizante y/o un retardador de recristalización. El contenido de materia seca de la solución acuosa de partida es generalmente de 10 a 40% en peso, preferiblemente de 20 a 30% en peso.

La solución acuosa luego se seca mediante pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas aumentadas de, por ejemplo, entre 50 y 100°C en un secador por pulverización de co -corriente o contracorriente a una presión de pulverización de, por ejemplo, 1 a 4 bar. Generalmente hablando, las condiciones de secado por pulverización se escogen preferiblemente de manera que se obtenga un granulado secado por pulverización que tenga una humedad residual de ≤ 5% en peso, preferiblemente ≤ 3,5% en peso, en el ciclón de separación. Con este fin, la temperatura del aire a la salida del secador por pulverización se mantiene preferiblemente a un valor de entre aproximadamente 80 y 90°C, mientras que los otros parámetros de procedimiento tales como presión de pulverización, velocidad de pulverización, temperatura de aire de entrada, etc., se ajustan en forma correspondiente.

El granulado secado por pulverización obtenido es preferiblemente un polvo fino que tiene la siguiente distribución de tamaño de partículas:

d_{10} : ≤ 20 µm, preferiblemente ≤ 10 µm
d_{50} : ≤ 80 µm, preferiblemente 20 a 55 µm
d_{90} : ≤ 350 µm, preferiblemente 50 a 150 µm

Después de secar por pulverización, el ingrediente activo (telmisartán) así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización están en un estado sustancialmente amorfo, no detectándose cristalinidad. Des-

de el punto de vista físico, el granulado secado por pulverización es una solución solidificada o vidrio que tiene una temperatura de transición vítrea Tg de preferiblemente > 50˚C, más preferiblemente >80˚ C.

Basado en 100 partes en peso de ingrediente activo (telmisartán), el granulado secado por pulverización contiene preferiblemente de 5 a 200 partes en peso de agente básico y solubilizante y/o retardador de cristalización.

El diluyente soluble en agua se emplea generalmente en una cantidad de 30 a 95% en peso, preferiblemente de 60 a 80% en peso, basado en el peso de la composición de la primera capa del comprimido.

El lubricante se añade generalmente a la mezcla previa en una cantidad de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente 0,3 a 2% en peso, basado en el peso de la composición de la primera capa del comprimido.

El mezclamiento se lleva a cabo en dos etapas, es decir, en una primera etapa de mezclamiento el granulado secado por pulverización y el diluyente se mezclan usando, por ejemplo, un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador de caída libre, y en una segunda etapa de mezclamiento el lubricante se mezcla con la mezcla previa, preferiblemente también en condiciones de alto cizallamiento. El método de la invención, sin embargo, no se limita a estos procedimientos de mezclamiento y, generalmente, se pueden emplear procedimientos de mezclamiento alternativos en las etapas c), d) y también en las etapas posteriores f) y g), tales como, por ejemplo, mezclamiento en recipiente con tamizado intermedio.

Para una compresión directa, la composición de la segunda capa del comprimido se puede preparar mezclando en seco los componentes constituyentes, por ejemplo, mediante un mezclador de alta intensidad o un mezclador de caída libre. De manera alternativa, y preferiblemente, la composición de la segunda capa del comprimido se prepara usando una técnica de granulación en húmedo, en la que se añade a una mezcla previa una solución acuosa de un aglutinante de granulación en húmedo y posteriormente el granulado húmedo obtenido se seca, por ejemplo, en un secador de lecho fluido o en una cámara de secado. La mezcla seca se tamiza y luego se mezcla con un lubricante usando, por ejemplo, un mezclador de tambor rotatorio o un mezclador de caída libre, después de lo cual la composición está lista para ser comprimida.

Para producir el comprimido de dos capas según la presente invención, se comprimen las composiciones de la primera y segunda capa del comprimido en una prensa para comprimidos de dos capas, por ejemplo una prensa rotatoria en el modo de preparación de comprimidos de dos capas, de la manera descrita anteriormente. Con el fin de evitar cualquier contaminación cruzada entre la primera y segunda capas del comprimido (que podría conducir a la descomposición de HTCZ), cualquier residuo de granulado tiene que ser cuidadosamente retirado durante la preparación de los comprimidos mediante succión intensa del tablero de troquel dentro de la cámara de preparación de comprimidos.

Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención, se dan los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo de Referencia1

Constituyentes		mg/1,684 mg de granulado SD	Constituyente volátil	kg/tanda
(01)	Telmisartán	1,000		45,000
(02)	Hidróxido sódico	0,084		3,780
(03)	Povidona K25	0,300		13,500
(04)	Meglumina	0,300		13,500
(05)	Agua purificada		5,000	(225,000)
		1,684	5,000	75,780

Preparación:

1. Solución de pulverización

Se miden 225,000 kg de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable adecuado a una temperatura de entre 20-40°C. Se disuelven secuencialmente 3,780 kg de hidróxido sódico, 45,000 kg de telmisartán (mezcla de formas polimorfas A y B), 13,500 kg de Povidona K 25 y 13,500 kg de meglumina en el agua purificada bajo agitación intensa hasta que se obtiene una solución alcalina ligeramente amarillenta prácticamente transparente.

2. Secado por pulverización

La solución se pulveriza en un secador por pulverización adecuado, por ejemplo un Niro P 6.3 equipado con boquillas atomizadoras Schlick de 1,0 mm de diámetro, con un serpentín calefactor mediante flujo conectado aguas arriba del secador, y se seca para dar un granulado fino de color blanco a blanquecino. El modo de pulverización es contracorriente a una presión de pulverización de aproximadamente 3 bar, una temperatura del aire de entrada de aproxi-

madamente 125°C y un ritmo de pulverización de aproximadamente 11 kg/h, dando lugar, de este modo, a una temperatura del aire de salida de aproximadamente 85°C. La temperatura del baño de agua del serpentín calefactor mediante flujo se fijó a un valor de aproximadamente 80°C.

3. Tamizado protector

El polvo de granulado seco se tamiza a través de un tamiz de tamaño de malla de 0,5 mm, por ejemplo usando una máquina Vibra Sieve.

El granulado secado por pulverización amorfo de telmisartán resultante se puede transformar adicionalmente en mono-comprimidos de telmisartán o en la primera capa de dicha composición para comprimido de dos capas.

Ejemplo 2

	Constituyentes	mg/comprimido 1ª capa	mg/granulado de SD	mg/comprimido 2ª capa
(01)	Granulado SD de telmisartán	67,360		
	compuesto de (02) a (06):			
(02)	Telmisartán		40,000	
(03)	Hidróxido sódico		3,360	
(04)	Polividona (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumina		12,000	
(06)	Agua purificada		264,000*	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Estearato de magnesio, tamizado	4,000		1,000
(09)	Hidroclorotiazida			12,500
(10)	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)			64,000
(11)	Óxido de hierro rojo			0,330
(12)	Almidón-glicolato sódico			4,000
(13)	Lactosa monohidrato fina, tamizada			112,170
(14)	Almidón de maíz, secado a 45°C			6,000
		240,000	67,360	200,000
*200 mg de granulado SD, 64 mg en líquido de granulación de granulado de HCTZ				

Fabricación:

1. Mezcla final A

Se mezclan 168,640 kg de sorbitol con 67,360 kg de granulado secado por pulverización de telmisartán en un mezclador de alto cizallamiento adecuado, por ejemplo Diosna P 600, durante 4 minutos usando tanto un propulsor como un vibrador. Luego, se añaden 4,0 kg de estearato de magnesio a la mezcla previa resultante y se mezcla en el mezclador de alto cizallamiento durante 30 segundos.

2 Mezcla final B

Se transfieren 9,000 kg de agua purificada a aproximadamente 70°C a un recipiente de mezclamiento adecuado, y se suspenden 6,000 kg de almidón de maíz, secado a 45°C, en el agua. Esta suspensión se agita en 55,000 kg de agua purificada a una temperatura de aproximadamente 90°C usando, por ejemplo, un agitador Ekato.

Luego, se mezclan 112,170 kg de lactosa monohidrato, 12,500 kg de hidroclorotiazida, 64,000 kg de celulosa microcristalina (Avicel PH 101), 0,330 kg de óxido de hierro rojo y 4,000 kg de almidón-glicolato sódico, en un granulador de alto cizallamiento adecuado, por ejemplo Diosna P 600, hasta homogeneización, y se humedece con 70,000 kg del líquido de granulación acuoso preparado anteriormente.

Parámetros de procedimiento para granulación en húmedo

Etapa de procedimiento	Duración (min)	Propulsor (ajuste)	Vibrador (ajuste)
Pre-mezclamiento	3	1	1
Humectación	2	1	1
Mezclamiento en húmedo	4	2	2
Descarga	aprox. 0,5	1	0

Después de humedecer, el granulado húmedo resultante se seca en un secador de lecho fluido adecuado, por ejemplo Glatt WSG 120 a una temperatura del aire de entrada de 100°C, un flujo de aire de entrada de 2000-3000 m^3/h hasta que se alcanza una temperatura de producto de aproximadamente 55°C.

El granulado seco se tamiza para reducir el tamaño de partículas usando una máquina de tamizado adecuada, por ejemplo una maquina de tamiz Comil equipada con un tamiz raspador de un tamaño de malla de 2 mm. Finalmente, se mezclan 1,000 kg de estearato de magnesio previamente tamizado con el material granulado tamizado y mezclado en un mezclador de tambor rotatorio adecuado, por ejemplo un mezclador con punta rotatoria Lermer, durante 100 revoluciones a una velocidad de 8-10 rpm.

3. Compresión del comprimido de dos capas

Usando una prensa rotatoria para comprimidos adecuada se comprimen 240 kg de la mezcla final (A) y 200 kg de la mezcla final (B) para formar comprimidos de dos capas. El peso objeto para la primera capa es 240 mg, el peso objeto para la segunda capa es 200 mg.

Parámetros de procedimiento para la preparación de comprimidos:

Prensa para comprimidos	Fette 3090	
Velocidad de preparación de comprimidos	100,000 (80,000-120,000)compr./h	
Velocidad de las palas del agitador	1ª capa aprox. 30 rpm	2ª capa aprox. 75 rpm
Fuerza de compresión	5(4-6) kN	12(10-14) kN

Como norma, se ajusta la dureza del comprimido variando la fuerza de compresión principal de la segunda capa.

Los comprimidos de dos capas resultantes tienen las siguientes características:

Forma / diámetro	ovalada, ambas caras convexas / 14 x 6,8 mm
Color	primera capa: blanca a blanquecina segunda capa: roja
Peso	440 mg (total) 240 mg(capa 1: con telmisartán) 200 mg (capa 2: con hidroclorotiazida)
Espesor	aproximadamente 5,2 mm
Dureza	aproximadamente 120 N
Tiempo de desintegración	NMT 15 min (total)

Ejemplo 3

	Constituyentes	mg/comprimido 1ª capa	mg/granulado SD	mg/comprimido 2ª capa
(01)	Granulado SD de telmisartán	67,360		
	compuesto de (02) a (06)			
(02)	Telmisartán		40.000	
(03)	Hidróxido sódico		3,360	
(04)	Polividona (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumina		12,000	
(06)	Agua purificada		(200,000)	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Estearato de magnesio, tamizado	4,000		1,000
(09)	Hidroclorotiazida			25,000
(10)	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)			64,000

(11)	Óxido de hierro amarillo			0,330
(12)	Almidón-glicolato sódico			4,000
(13)	Lactosa monohidrato fina, tamizada			105,67
		240,000	67,360	200,000

Fabricación:

La fabricación se lleva a cabo como en el Ejemplo 2. En lugar del procedimiento de granulación en húmedo descrito en el Ejemplo 2, la segunda capa se fabrica mezclando en seco (09) a (13) en un mezclador de caída libre adecuado, por ejemplo un mezclador con un recipiente de 1 m^3, durante 200 revoluciones a una velocidad de 10 rpm. Luego, se mezcla (08) con la mezcla principal durante otras 50 revoluciones en el mezclador con recipiente. Con el fin de conseguir una distribución homogénea del pigmento de cloro, se puede realizar una mezcla previa adicional con óxido de hierro amarillo y una parte de la celulosa microcristalina, por ejemplo 2,000 kg, la cual se tamiza manualmente a través de un tamiz de 0,8 mm de malla antes de transferirla a la mezcla principal. Los comprimidos de dos capas resultantes muestran virtualmente las mismas características físicas descritas en el ejemplo 2, excepto para el color.

Ejemplo 4

Composición de Telmisartán/comprimidos de dos capas de hidroclorotiazida (mg por comprimido)

Ingrediente	**40/12,5 mg**	**80/12,5 mg**
Capa de telmisartán		
Telmisartán	40,000	80,000
Hidróxido sódico	3,360	6,720
Povidona	12,000	24,000
Meglumina	12,000	24,000
Agua purificada*	(200,000)	(400,000)
Sorbitol	168,640	337,280
Estearato de magnesio	4,000	480,000
Capa total de telmisartán	240,000	480,000
Capa de hidroclorotiazida		
Hidroclorotiazida	12,500	12,500
Lactosa monohidrato	112,170	112,170
Celulosa microcristalina	64,000	64,000
Almidón de maíz	6,000	6,000
Óxido de hierro rojo	0,330	0,330
Almidón-glicolato sódico	4,000	4,000
Agua purificada*	(64,000)	(64,000)
Estearato de magnesio	1,000	1,000
Capa total de HCTZ	200,000	200,000
Peso total del comprimido	440,000	680,000

*No aparece en el producto final.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico de dos capas para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, que comprende
una primera capa que contiene telmisartán en forma al menos 90% amorfa según se determina por la medida de difracción de rayos X en polvo en una matriz para comprimidos que se disuelve, que comprende un agente básico y un diluyente soluble en agua, y
una segunda capa que contiene un diurético de tiazida en una matriz para comprimidos que se desintegra.

2. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que el diurético es hidroclorotiazida.

3. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que el agente básico se selecciona de hidróxidos de metales alcalinos, aminoácidos básicos y meglumina.

4. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 1 ó 3, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que el diluyente soluble en agua se selecciona de carbohidratos tales como monosacáridos tales como glucosa; oligosacáridos tales como sacarosa y lactosa; y azúcar-alcoholes tales como sorbitol, manitol, dulcitol, rubitol y xilitol.

5. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que la matriz para comprimidos que se disuelve comprende otros excipientes y adyuvantes.

6. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 5, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan de aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de fluidez, retardadores de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes.

7. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que la primera capa del comprimido ha sido producida secando por pulverización una solución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado secado por pulverización, mezclar dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una mezcla previa, mezclar dicha mezcla previa con un lubricante para obtener una mezcla final y comprimir la mezcla final para formar la primera capa del comprimido.

8. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que la matriz para comprimidos que se desintegra comprende una carga, un aglutinante y un desintegrante.

9. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que la matriz para comprimido que se desintegra comprende otros excipientes y adyuvantes.

10. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 9, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, en el que los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan de vehículos, diluyentes, lubricantes, agentes de control de fluidez, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes.

11. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, que contiene 10 a 160 mg de telmisartán y 6,25 a 50 mg de diurético de tiazida.

12. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 11, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, que contiene 20 a 80 mg de telmisartán y 12,5 a 25 mg de diurético de tiazida.

13. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, envasado en un material de envase impermeable a la humedad tal como envases blísteres de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.