

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 357**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/20** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2010 E 10724533 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2443094**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de telmisartán**

30 Prioridad:

**19.06.2009 SI 200900169**

**30.09.2009 SI 200900267**

**18.12.2009 SI 200900387**

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

**25.07.2013**

73 Titular/es:

**KRKA TOVARNA ZDRAVIL, D.D., NOVO MESTO  
(100.0%)**

**Smarjeska cesta 6  
8501 Novo Mesto, SI**

72 Inventor/es:

**ZUPANCIC, SILVO;  
SEDMAK, GREGOR y  
VRECER, FRANC**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 415 357 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

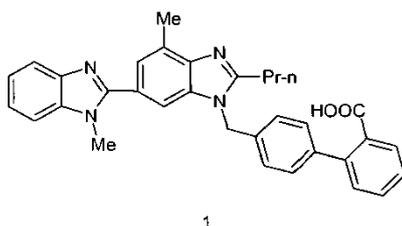
Procedimiento para la preparación de telmisartán.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de telmisartán o de sus sales farmacéuticamente aceptables. También se describe un procedimiento para aislar telmisartán o sus sales farmacéuticamente aceptables. Por otra parte, se da a conocer un procedimiento para la preparación de un producto intermedio de ciano telmisartán. También se describe un comprimido farmacéutico multicapa que comprende telmisartán y un diurético, así como el procedimiento para la preparación de un comprimido farmacéutico multicapa.

10

## Antecedentes de la invención

El telmisartán con su nombre químico 4'-[(2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il) bencimidazol-1-il) metil]bifenil-2-carboxílico y la fórmula 1



15

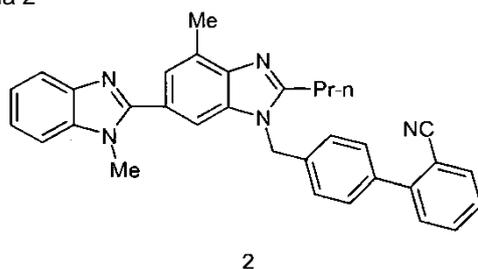
es un antagonista no peptídico de tipo AT<sub>1</sub> del receptor de la angiotensina II útil para el tratamiento de la hipertensión. Puede utilizarse solo o en combinación con otro compuesto farmacéuticamente activo como un diurético como la hidroclorotiazida.

20

El telmisartán se dio a conocer originalmente en el documento EP 0 502 314 A1 y *J. Med. Chem.* 36 (25), 4040-4051 (1993). Sus polimorfos se conocen a partir del documento EP 1 144 386 A1, y *J. Pharm. Sci.*, 89 (11), 1465-1479 (2000).

- 25 El documento EP 0 502 314 A1 y *J. Med. Chem.* 36 (25), 4040-4051 (1993) dan a conocer un procedimiento para la preparación de telmisartán que comprende la hidrólisis del correspondiente éster terc-butílico intermedio en ácido libre de telmisartán. Sin embargo, el documento WO 2004/087676 da cuenta que tal hidrólisis es difícil de realizar a gran escala industrial. En particular, se dice que el producto final es difícil de filtrar, lavar y aislar.

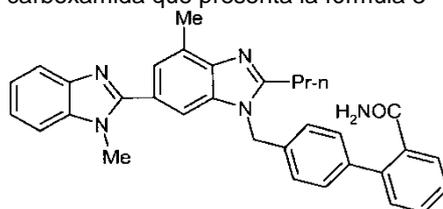
- 30 Por lo tanto, existen varias solicitudes de patente que describen la preparación de telmisartán por hidrólisis de otros productos intermedios de telmisartán. Por ejemplo, el documento WO 2004/087676 describe la hidrólisis de un compuesto con el nombre químico 4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol-3'-il)-metil)bifenil-2-carbonitrilo y que presenta la fórmula 2



35

que se denomina en adelante, cianotelmisartán. En particular, la hidrólisis de cianotelmisartán se lleva a cabo a temperaturas elevadas utilizando condiciones alcalinas fuertes. Además, el documento CN 1412183 da a conocer la hidrólisis de cianotelmisartán.

- 40 El documento US 2006/0264491 A1 da a conocer la hidrólisis de 4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H, 3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol-3'-il)metil)bifenil-2-carboxamida que presenta la fórmula 3



3

que en adelante se denomina, carboxamidotelmisartán. La hidrólisis se efectúa con una base en un disolvente orgánico.

Independientemente de los procedimientos de preparación expuestos anteriormente, todavía existe necesidad de una síntesis eficiente de telmisartán y sus sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de telmisartán, procedimiento que es adecuado para preparar telmisartán, en particular, a escala industrial, con alta calidad y alto rendimiento utilizando condiciones de reacción suaves de manera ecológica así como rentable y de poca duración evitando equipos especializados costosos y condiciones de producción rigurosas. Este objetivo se consigue inesperadamente mediante los procedimientos para la preparación de telmisartán descritos en la presente memoria a continuación.

El telmisartán se puede encontrar en el mercado, en particular, en su forma de ácido libre, que es poco soluble en medios neutros o ácidos. Por lo tanto, el telmisartán se formula por lo general junto con un agente básico o en forma de una sal básica para mejorar la solubilidad.

Diuréticos tales como amilorida, clorotalidona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida o piretanida son agentes terapéuticos que también se pueden utilizar en el tratamiento de la hipertensión. También se conoce la utilización de combinaciones de antagonistas del receptor de angiotensina II y de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión con el fin de conseguir un efecto sinérgico. En general es deseable para dichas formulaciones de combinación que el diurético se disuelva más rápidamente que el antagonista del receptor de angiotensina II.

La hidroclorotiazida (HCTZ), cuya denominación química es 6-cloro-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida, es un diurético que es estable en medios neutro y ácidos relativamente débiles, pero poco estable en medios alcalinos. En particular, HCTZ es incompatible con los agentes básicos que se utilizan comúnmente junto con la forma de ácido libre de telmisartán. Esta incompatibilidad es problemática cuando se trata de formulaciones de combinación de telmisartán y un diurético básico débil tal como HCTZ.

Se han perseguido diferentes estrategias con objeto de abordar el problema de incompatibilidad. Una estrategia clásica consiste en recubrir las partículas diuréticas con polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polividona. Sin embargo, se ha encontrado que esta medida no protege suficientemente el diurético de la degradación cuando se formula junto con telmisartán en forma de comprimido. Por otra parte, el recubrimiento polimérico por lo general da como resultado una velocidad de disolución reducida del diurético.

El documento WO 2003/059327 A1 da a conocer un comprimido bicapa que comprende una primera capa del comprimido que contiene telmisartán en una matriz de comprimido de disolución y una segunda capa del comprimido que contiene un diurético en una matriz de comprimido de disgregación. Los documentos WO 2004/028505 A1, WO 2004/096215 A1, WO 2006/063737 A1 y WO 2007/060170 A2 describen más formas de realización de comprimidos con dos capas. La capa que contiene telmisartán se basa en una composición que se prepara generalmente mediante secado por pulverización o granulación en lecho fluido. La capa que contiene el diurético se basa en una composición que se prepara especialmente por granulación en húmedo de un diurético con los constituyentes de una matriz de comprimido que se desintegra. Entre estos constituyentes están numerosos excipientes de la especialidad tales como aglutinantes en seco, aglutinantes de granulación en húmedo y disgregantes.

El documento WO 2007/144175 A2 da a conocer una composición farmacéutica que comprende primeras unidades en forma de gránulos, bolitas o núcleos de comprimido que comprende telmisartán y segundas unidades en forma de gránulos, bolitas o núcleos de comprimidos que comprenden HCTZ. Las primera y segunda unidades se pueden comprimir en comprimidos junto con un excipiente adecuado de modo que las unidades están sustancialmente distribuidas de manera uniforme en todos los comprimidos. Las primera y segunda unidades están opcionalmente recubiertas. En particular, se contempla un revestimiento de separación de las primeras unidades. Además, debe incorporarse polividona en la parte que contiene HCTZ de la composición para conseguir mejor estabilidad.

En las composiciones farmacéuticas de la técnica anterior, las formulaciones complejas del antagonista del receptor de la angiotensina II y el diurético son necesarios para abordar la incompatibilidad de los agentes activos y estabilizar las composiciones. Estas formulaciones complejas requieren la utilización de cantidades sustanciales de excipientes costosos de la especialidad. Por otra parte, la preparación de estas formulaciones conlleva etapas complejas y costosas de tratamiento tales como granulación en húmedo.

Por lo tanto, es deseable proporcionar un comprimido farmacéutico multicapa que comprende telmisartán y un diurético en una forma farmacéutica fija evitando los inconvenientes anteriormente expuestos y que no sólo presenta alta estabilidad física y química, así como un perfil de disolución apropiado y biodisponibilidad, pero que también puede prepararse a partir de excipientes de bajo costo y puede fabricarse utilizando un procedimiento sencillo y económico.

Este objetivo se consigue inesperadamente mediante el comprimido farmacéutico multicapa descrito en la presente memoria a continuación. También se da a conocer un procedimiento para la preparación de un comprimido

farmacéutico multicapa que comprende telmisartán y un diurético.

### Sumario de la invención

5 En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de telmisartán y sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas siguientes:

- 10 (a) proporcionar una mezcla que comprende un derivado de telmisartán, un ácido y un disolvente, en el que el derivado de telmisartán es el cianotelmisartán o el carboxamidotelmisartán y el ácido es el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- (b) calentar la mezcla obtenida,
- (c) opcionalmente convertir el telmisartán en su sal farmacéuticamente aceptable, y
- 15 (d) aislar el telmisartán o su sal farmacéuticamente aceptable.

### Descripción detallada de la invención

20 Según el primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende

- (a) proporcionar una mezcla que comprende un derivado de telmisartán, un ácido y un disolvente, en el que el derivado de telmisartán es el cianotelmisartán o el carboxamidotelmisartán y el ácido es el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 25 (b) calentar la mezcla obtenida,
- (c) opcionalmente convertir el telmisartán en una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, y
- (d) aislar el telmisartán o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 30

El derivado de telmisartán utilizado en la etapa (a) es un compuesto intermedio de telmisartán sustituido en la posición 2 del grupo bifenilo de 4'-[(2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1-il)metil]bifenilo. El sustituyente en la posición 2 es un grupo Z, que puede convertirse en un grupo carboxilo. Z se selecciona de entre el grupo formado por CN y CON(R)<sub>2</sub>, en el que R es H. Por consiguiente, el derivado de telmisartán utilizado en la etapa (a) es 4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo-[d]imidazol-3'-il)metil)bifenil-2-carbonitrilo (cianotelmisartán) o 4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol-3'-il)metil)bifenil-2-carboxamida (carboxamidotelmisartán). Preferentemente, el derivado es cianotelmisartán. El derivado de telmisartán se puede preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica anterior, tal como por ejemplo los procedimientos dados a conocer en los documentos EP 0 502 314 A1, CN 1412183, WO 2004/087676, US 2006/0264491, WO 2007/147889 y WO 2009/004064. Si el derivado es cianotelmisartán, se prepara preferentemente por el proceso según el tercer aspecto, como se describe a continuación.

35

40

En una forma de realización preferida, el derivado de telmisartán se utiliza en una cantidad tal que la concentración del derivado de telmisartán en la mezcla de la etapa (a) es más de aproximadamente 1 mol/l, preferentemente más de 1,5 moles/l, más preferentemente más de 1,8 moles/l como aproximadamente 2 moles/l. Debido a la bastante alta concentración del material de partida el reactor que debe utilizarse en la planta de producción puede tener un volumen bastante pequeño.

45

El ácido utilizado en la etapa (a) es el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. En una forma de realización, el ácido utilizado en la etapa (a) no comprende sustancialmente cantidades de un ácido orgánico, es decir, el ácido comprende menos de 10% molar preferentemente menos de 5% molar, más preferentemente menos de 2% molar y más preferentemente menos de 1% molar de un ácido orgánico, referido a la cantidad molar total de ácido utilizado en la etapa (a). La expresión "ácido orgánico", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier compuesto orgánico que tenga por lo menos un grupo carboxilo -COOH.

50

55

La concentración del ácido en la mezcla de la etapa (a) es preferentemente más de aproximadamente 3 moles/l, más preferentemente más de 6 moles/l.

Además, se prefiere que la relación molar entre el ácido y el derivado de telmisartán oscile entre aproximadamente 2 y aproximadamente 12, más preferentemente entre 3 y 8, y lo más preferentemente entre 4 y 6.

60

El disolvente de la etapa (a) puede ser un disolvente orgánico polar seleccionado del grupo que consiste en, pero no se limita a, SODM, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, alcoholes, tales como por ejemplo butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico o alcohol hexílico, agua y cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el disolvente utilizado en la etapa (a) comprende agua. En particular, el disolvente comprende más de 90% vol., preferentemente más de 93% vol., más preferentemente más de 95% vol. e incluso más preferentemente más de 97% vol. de agua.

65

Aún más preferentemente, el disolvente es agua.

5 En la etapa (b), se calienta la mezcla proporcionada en la etapa (a). El calentamiento se puede realizar a una temperatura entre 80 y 150°C, preferentemente entre 100 y 140°C, más preferentemente entre 115 y 130°C. Adecuadamente, la mezcla calentada se agita en la etapa (b). Preferentemente, la mezcla se calienta durante por lo menos 15 horas, tal como de 20 a 30 horas con el fin de completar la reacción de hidrólisis. Durante la etapa (b) el derivado de telmisartán se convierte en telmisartán. Por lo tanto, al final de la etapa (b) se obtiene telmisartán.

10 En la etapa (c), el telmisartán obtenido se convierte opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta conversión se puede realizar por cualquier procedimiento conocido, tal como por ejemplo los procedimientos dados a conocer en los documentos WO 2007/147889 y WO 2009/004064. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se seleccionan del grupo formado por, pero no se limitan a, sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sodio o potasio, y sales de amina, tales como por ejemplo lisina, arginina o meglumina, en cualquier forma cristalina o amorfa. En otra forma de realización, las sales farmacéuticamente  
15 aceptables pueden ser cualquiera de las sales conocidas en la técnica, tal como se las describen en los documentos WO 03/0307876, CN 1548421, WO 2006/044754, WO 2006/050509, WO 2006/050921, EP 1 719 766, WO 2006/136916, WO 2007/010559 y WO 2007/147889.

20 La etapa (d) de aislamiento de se puede realizar por cualquier procedimiento conocido, tal como por ejemplo los procedimientos descritos en los documentos WO 2007/147889 y WO 2009/004064, o por el procedimiento para el aislamiento de telmisartán según el segundo aspecto de la invención, tal como se describe a continuación.

25 El procedimiento de la presente invención permite la preparación de telmisartán y sus sales farmacéuticamente aceptables en altos rendimientos y alta pureza de una manera rentable. Tiene varias ventajas sobre los procesos conocidos en la técnica.

30 Inesperadamente, se ha descubierto que debido a las condiciones ácidas utilizadas en la etapa (a) la temperatura de calentamiento en la etapa (b) puede ser menor en comparación con los procedimientos de la técnica anterior. Esto se traduce en condiciones de reacción más suaves sin que se requiera ningún equipo especial. Esto parece particularmente importante para la producción a escala mayor. Por lo tanto, no se necesita ninguna planta especial de alta temperatura para llevar a cabo la reacción de hidrólisis.

35 Por otra parte, debido a la utilización de un ácido en la etapa (a) el disolvente de reacción puede ser agua sin cantidades sustanciales de disolventes orgánicos de alto punto de ebullición como el etilenglicol que da como resultado un proceso más ecológico.

40 Además, inesperadamente se ha descubierto que el empleo de una concentración bastante alta de compuesto intermedio de telmisartán y ácido en la etapa (a) permite la preparación de telmisartán con alto rendimiento y pureza. Dicha concentración bastante alta de los materiales de partida da como resultado que pueda utilizarse un volumen menor de reactor en la planta de producción.

45 Además, se ha descubierto inesperadamente que telmisartán se puede preparar por el procedimiento de la presente invención en alto rendimiento y pureza, incluso si el ácido utilizado en la etapa (a) no comprende sustancialmente cantidades de un ácido orgánico. En general, los ácidos orgánicos son más costosos que los ácidos minerales y, por lo tanto, resulta especialmente rentable evitar los ácidos orgánicos.

En un segundo aspecto, se da a conocer un proceso para el aislamiento de telmisartán a partir de una mezcla que contiene telmisartán. Este proceso comprende las etapas siguientes:

- 50 (a) proporcionar una mezcla que contiene telmisartán,  
 (b) ajustar el pH,  
 (c) extraer telmisartán con un primer disolvente orgánico,  
 (d) eliminar el primer disolvente orgánico,  
 (e) cristalizar telmisartán a partir de un segundo disolvente orgánico, y  
 55 (f) opcionalmente convertir el telmisartán en sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 En la etapa (a) se proporciona una mezcla que contiene telmisartán, o una sal del mismo. En particular, un procedimiento puede proporcionar la mezcla según el primer aspecto de la invención. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de telmisartán o sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas siguientes:

- (a) proporcionar una mezcla que comprende un derivado de telmisartán, un ácido y un disolvente, en el que el derivado de telmisartán es cianotelmisartán o carboxamidotelmisartán y el ácido es H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
 65 (a") calentar la mezcla obtenida,

(a''') enfriar la mezcla obtenida,

(b) ajustar el pH,

5 (c) extraer telmisartán con un primer disolvente orgánico,

(d) eliminar el primer disolvente orgánico,

10 (e) cristalizar telmisartán a partir de un segundo disolvente orgánico, y

(f) opcionalmente convertir el telmisartán en sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Las formas de realización preferidas de las etapas (a') y (a'') con respecto al derivado de telmisartán, ácido y disolvente, y sus cantidades, así como a las condiciones de reacción se describen anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención.

Es preferible que en la etapa (a''') la mezcla de reacción se enfríe a una temperatura entre 0 y 100°C, preferentemente entre la temperatura ambiente y 80°C.

20 La mezcla de la etapa (a) también puede proporcionarse preparando telmisartán, o una sal del mismo según cualquier procedimiento conocido más avanzado en la técnica. Por lo tanto, el telmisartán se puede preparar también por un procedimiento para la preparación de telmisartán o de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas siguientes:

25 (a') proporcionar una mezcla que comprende una sal de telmisartán preparada por cualquier procedimiento conocido más avanzado de la técnica,

(b) ajustar el pH,

30 (c) extraer telmisartán con un primer disolvente orgánico,

(d) eliminar el primer disolvente orgánico,

35 (e) cristalizar telmisartán a partir de un segundo disolvente orgánico, y

(f) opcionalmente convertir el telmisartán en sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 En la etapa (b) del procedimiento según el segundo aspecto, se ajusta el pH de la mezcla obtenida en la etapa (a). Preferentemente, el pH se ajusta entre 4 y 7 y más preferentemente entre 4,5 y 6. Se prefiere en particular ajustar el pH entre 5 y 5,5. Por consiguiente, el pH ajustado de la mezcla proporcionado en la etapa (a') que comprende el derivado de telmisartán, el ácido y el disolvente está situado preferentemente entre 4 y 7, más preferentemente entre 4,5 y 6. Es preferible que en la etapa (b) el pH se ajuste utilizando una solución acuosa de bases minerales tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub> y similares, ácidos minerales tales como por ejemplo HCl y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, amoniaco o bases orgánicas tales como por ejemplo aminas. Preferentemente, NaOH o KOH se utiliza para el ajuste del pH.

50 La extracción de telmisartán en la etapa (c) se puede realizar con un primer disolvente orgánico seleccionado del grupo formado por, pero no se limita a, un éster tal como por ejemplo acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, un éter tal como por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-terc-butílico, tolueno, un disolvente orgánico halogenado tal como por ejemplo diclorometano y cualquiera de sus mezclas. Preferentemente, para la extracción de telmisartán se utiliza diclorometano.

55 En la etapa (d), el primer disolvente orgánico se puede eliminar por evaporación o cualquier otro procedimiento conocido en la técnica.

60 El segundo disolvente orgánico utilizado para la cristalización de telmisartán en la etapa (e) se puede seleccionar del grupo formado por, pero no se limita a, un alcohol tal como por ejemplo metanol, etanol o isopropanol, un éster tal como por ejemplo acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, una cetona tal como por ejemplo acetona, 2-butanona, 3-pentanona o metil-isobutil-cetona, un éter tal como, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-terc-butílico, un nitrilo tal como por ejemplo acetonitrilo y cualquiera de sus mezclas. Preferentemente, se utiliza acetona como segundo disolvente orgánico.

65 En la etapa opcional (f), el telmisartán obtenido en la etapa (e) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta conversión opcional se puede realizar por cualquier procedimiento conocido, tal como por ejemplo los procedimientos dados a conocer en los documentos WO 2007/147889 y WO 2009/004064. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar del grupo formado por, pero no se limita a, sales alcalinas,

tales como, por ejemplo, de sodio o potasio, y sales amónicas, tales como por ejemplo de lisina, arginina o meglumina, en cualquier forma cristalina o amorfa. En otra forma de realización, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquiera de las sales conocidas de la técnica, tal como se describe en los documentos WO 03/0307876, CN 1548421, WO 2006/044754, WO 2006/050509, WO 2006/050921, EP 1 719 766, WO 2006/136916, WO 2007/010559 y WO 2007/147889.

La pureza del telmisartán o sus sales farmacéuticamente aceptables obtenidos por el procedimiento según el segundo aspecto es superior al 99,0%, preferentemente superior al 99,5%, según el % de área del método HPLC.

Por lo tanto, inesperadamente se ha descubierto que el procedimiento del segundo aspecto proporciona el producto deseado con altos rendimientos y pureza elevada.

En particular, si en la etapa (a) del procedimiento según el segundo aspecto, el proceso según el primer aspecto de la invención proporciona la mezcla que comprende telmisartán, o una sal del mismo, el exceso más bien bajo de ácido utilizado en (a') da como resultado que no se necesitan grandes cantidades de base para ajustar el pH en la etapa (b). Además, el producto secundario de la etapa de ajuste de pH puede ser eliminado por la fase acuosa durante la extracción del producto con un disolvente orgánico en la etapa (c).

Por otra parte, habida cuenta que la etapa (c) de extracción no es necesaria para la evaporación del disolvente de reacción. Esto ha demostrado ser particularmente beneficioso ya que el primer disolvente orgánico utilizado para la extracción tiene generalmente un punto de ebullición más bajo que el disolvente de la reacción.

Según un tercer aspecto, el cianotelmisartán (4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol-3'-il)-metil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo) se puede preparar por un procedimiento que comprende

(a) hacer reaccionar 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol o una sal del mismo con 4'-(halometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo en presencia de una base y un disolvente para obtener cianotelmisartán.

Los materiales de partida, es decir, 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol o una sal del mismo, 4'-(halometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo, base y disolvente, se mezclan preferentemente y la mezcla resultante se agita. La mezcla se agita de manera adecuada durante 0,5 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 2 horas, tal como aproximadamente 1 hora. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 10 a 80°C, preferentemente entre aproximadamente 15 a 30°C tal como la temperatura ambiente.

Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bases de metales alcalinos, tales como bases de metales alcalinos seleccionadas entre el grupo formado por LiOH, NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y KOH. Preferentemente, la base es KOH.

Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos polares seleccionados entre el grupo formado por *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y mezclas de los mismos. Según una forma de realización preferida, el disolvente comprende acetonitrilo y más preferentemente el disolvente es el acetonitrilo.

Es preferible que 4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo se utilice como 4'-(halometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo. Por otra parte, es preferible que la relación molar de hidrocloreuro de 4'-(halometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo a 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol o su sal es de 1,2 a 1,0. Además, la relación molar de base a 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol o su sal es preferentemente de 1,8 a 1,0 tal como 1,5 a 1,3.

Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente -10 a 10°C, preferentemente alrededor de -5 a 5°C como aproximadamente 0°C. El precipitado formado se puede separar de la mezcla de reacción por ejemplo por filtración. Por otra parte, el cianotelmisartán aislado se puede lavar con agua y/o un disolvente orgánico tal como alcoholes, nitrilos o cetonas y se seca. Preferentemente, el cianotelmisartán aislado se lava con agua y se seca.

El producto obtenido puede purificarse adicionalmente. Por ejemplo, puede recristalizarse en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida. Además, el producto puede ponerse en suspensión en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo acetonitrilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

Inesperadamente se ha descubierto que cianotelmisartán puede obtenerse con alto rendimiento y pureza por el procedimiento según el tercer aspecto.

El cianotelmisartán preparado por el proceso anterior se puede hacer reaccionar más con al telmisartán por cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como en los documentos WO 2004/087676, CN 1412183 o WO 2009/004064, o por el procedimiento según el primer aspecto de la presente invención o el segundo aspecto descrito anteriormente. Por consiguiente, en una forma de realización preferida, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende

- (a) hacer reaccionar 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]-imidazol o una sal del mismo con 4'-(halometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo en presencia de una base y un disolvente para obtener cianotelmisartán,
- 5 (b) proporcionar una mezcla que comprende el cianotelmisartán obtenido, un ácido y un disolvente, en el que el ácido es H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- (c) calentar la mezcla obtenida,
- 10 (d) opcionalmente convertir el telmisartán en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (e) aislar telmisartán o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 Las formas de realización preferidas de las etapas (a) y (e) se describen anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención y el tercer aspecto descritos anteriormente, respectivamente.

Además, en otra forma de realización preferida se da a conocer un proceso para la preparación de telmisartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende

- 20 (a') hacer reaccionar 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]-imidazol o una sal del mismo con 4'-(halometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo en presencia de una base y un disolvente para obtener cianotelmisartán,
- (a'') proporcionar una mezcla que comprende el cianotelmisartán obtenido, un ácido y un disolvente,
- 25 (a''') calentar la mezcla obtenida,
- (a''') enfriar la mezcla obtenida,
- 30 (b) ajustar el pH,
- (c) extraer telmisartán con un primer disolvente orgánico,
- (d) eliminar el primer disolvente orgánico,
- 35 (e) cristalizar telmisartán a partir de un segundo disolvente orgánico, y
- (f) opcionalmente convertir el telmisartán a sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Las formas de realización preferidas de las etapas (a') a (f) se describen anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención, así como el segundo y tercer aspecto descritos anteriormente.

En un cuarto aspecto, se da a conocer un comprimido farmacéutico con múltiples capas que comprende

- 45 (a) por lo menos una primera capa del comprimido que comprende:
- 1 a 50% en peso de telmisartán o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en peso de la primera capa de comprimido; y
- 50 (b) por lo menos una segunda capa de comprimido que comprende:
- 1 a 50% en peso de un diurético y
- 55 50 a 99% en peso de al menos una carga
- en peso de la segunda capa del comprimido, en el que el peso combinado del diurético y al menos una carga es por lo menos el 87% en peso de la segunda capa del comprimido.

60 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "comprimido farmacéutico multicapa" se refiere a un comprimido farmacéutico que se compone de por lo menos dos capas distintas, tal como por lo menos dos capas, por lo menos tres capas, por lo menos cuatro capas, por lo menos cinco capas, etc., estando las capas individuales dispuestas una encima de otra. El comprimido multicapa generalmente tiene un aspecto como de sándwich debido a que los bordes de cada capa están expuestos. Por lo general, las capas adyacentes del comprimido serán de diferente composición. Debe entenderse que las expresiones "primera capa del comprimido" y "segunda capa del comprimido" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a las capas de comprimido que tiene una composición específica. Sin embargo, estos términos no reflejan necesariamente el orden en el que las capas están

65

dispuestas en el comprimido.

Se ha descubierto inesperadamente que el comprimido farmacéutico multicapa presenta un perfil de disolución que es comparable a la que se encuentra habitualmente para los comprimidos que contienen telmisartán en una matriz de comprimido de disolución y un diurético en una matriz de comprimido de disgregación.

La primera capa del comprimido comprende telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Telmisartán se utiliza por lo general en su forma de ácido libre, aunque también se pueden utilizar las sales farmacéuticamente aceptables. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 3 a 50% en peso, en particular 5 a 35% en peso, más preferentemente 10 a 20% en peso de telmisartán o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una forma de realización, la primera capa del comprimido comprende telmisartán y un agente básico. La expresión "agente básico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una sustancia que se caracteriza porque una solución acuosa al 3% en peso de la misma tiene un valor de pH de por lo menos 8,0. Los agentes básicos adecuados incluyen amoníaco, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, colina, terc-butilamina, etanolamina, meglumina, piperazina, dietilamina, L-arginina y mezclas de los mismos. Los hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH, aminoazúcares tales como meglumina y mezclas de los mismos son agentes básicos preferidos. Se prefiere particularmente que el agente básico comprenda una mezcla de un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH o KOH y un aminoazúcar tal como meglumina en una relación en peso de 1:1 a 1:10, más particularmente de 1:2 a 1:5, más preferentemente 1:3 a 1:4, más preferentemente alrededor de 1:3,5. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 0,25 a 20% en peso, particularmente 1 al 15% en peso, más preferentemente 2 a 10% en peso de agente básico.

El telmisartán puede ser amorfo o cristalino. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "amorfo" incluye formas amorfas y parcialmente cristalizadas. El telmisartán amorfo puede obtenerse por procedimientos generalmente conocidos en la técnica tales como la liofilización de soluciones acuosas, revestimiento de partículas de excipiente por una solución de telmisartán en un lecho fluidizado, y deposición disolvente sobre granúlos de azúcar u otros portadores.

Según otra forma de realización, la primera capa del comprimido comprende una sal farmacéuticamente aceptable de telmisartán. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales alcalinas, tales como la sal sódica de telmisartán. La sal farmacéuticamente aceptable de telmisartán puede ser amorfa o cristalina.

Además de telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, la primera capa del comprimido puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a aditivos útiles para la conversión de compuestos farmacológicamente activos en formas farmacéuticas que son adecuadas para la administración a los pacientes. Los excipientes adecuados para utilización en la primera capa del comprimido incluyen cargas, aglutinantes, agentes tensioactivos, retardadores de cristalización, lubricantes, fluidificantes y agentes colorantes. También pueden incluirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

La primera capa del comprimido que comprende por lo general al menos una carga. Generalmente se prefieren las cargas solubles en agua. Las cargas adecuadas para su utilización en la primera capa del comprimido que incluyen monosacáridos, oligosacáridos y alcoholes de azúcares tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa (anhidra y monohidratada), rafinosa, trehalosa, dextratos, manitol, eritritol, sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol, azúcar comprimible, fosfato ácido de calcio, carbonato de calcio, lactato de calcio y mezclas de los mismos. Las cargas preferidas son monosacáridos y oligosacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa y lactosa, alcoholes de azúcares tales como manitol, eritritol, sorbitol, maltitol, xilitol y el lactitol y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente lactosa, sorbitol y mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente que la carga comprenda un monosacárido u oligosacárido tal como lactosa y un alcohol de azúcar tal como sorbitol en una relación en peso de 1:1 a 1:10, particularmente de 1:2 a 1:5, más preferentemente de aproximadamente 1:2,5. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 30 a 95% en peso, en particular 60 a 90% en peso, más preferentemente 70 a 80% en peso de la carga.

Los aglutinantes adecuados para utilización en la primera capa del comprimido que incluyen polividona (polivinilpirrolidona), copovidona (copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo), celulosa en polvo, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina siliconizada, derivados de celulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilatos y mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente la polividona. La primera capa del comprimido comprende preferentemente del 1 al 30% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de aglutinante.

Los tensioactivos adecuados para su utilización en la primera capa del comprimido incluyen tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos tales como lauril sulfato de sodio, cetrimida, N-dodecil-N,N-dimetilbetaína, polisorbatos (tales como Tweens<sup>®</sup>), poloxámeros y mezclas de los mismos. Se prefieren los tensioactivos no iónicos

tales como polisorbatos y poloxámeros. La primera capa del comprimido comprende preferentemente del 1 al 30% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de tensioactivo.

5 Los retardadores de cristalización adecuados para su utilización en la primera capa del comprimido incluyen polividona, copovidona, crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 0,1 a 10% en peso, particularmente de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de retardador de cristalización.

10 Los lubricantes adecuados para su utilización en la primera capa del comprimido incluyen el ácido esteárico y sales de ácido esteárico tales como estearato de magnesio, palmitato de magnesio y oleato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, talco, estearil fumarato sódico, macrogoles y mezclas de los mismos. Se prefieren en particular el ácido esteárico, el estearato de magnesio y el aceite vegetal hidrogenado. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 0,1 a 10% en peso, particularmente de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de lubricante.

15 Los fluidificantes adecuados para su utilización en la primera capa del comprimido incluyen dióxido de silicio coloidal y trisilicato de magnesio. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 0,1 a 10% en peso, particularmente de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de agente de fluidificación.

20 Los agentes colorantes adecuados para su utilización en la primera capa del comprimido incluyen colorantes y pigmentos tales como óxido de hierro y óxido de titanio. La primera capa del comprimido comprende preferentemente 0,001 a 1% en peso, particularmente 0,01 a 0,5% en peso, más preferentemente de 0,05 a 0,2% en peso de agente colorante.

25 Según una forma de realización concreta, la primera capa del comprimido comprende:

(aa) 3 a 50% en peso, en particular 5 a 35% en peso, más preferentemente 10 a 20% en peso de telmisartán o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 (bb) 0,25 a 20% en peso, en particular del 1 al 15% en peso, más preferentemente de 2 a 10% en peso de agente básico;

(cc) 30 a 95% en peso, en particular 60 a 90% en peso, más preferentemente 70 a 80% en peso de carga;

35 (dd) 1 a 30% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de aglutinante;

(ee) 0 a 30% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de tensioactivo;

40 (ff) 0 a 10% en peso, en particular de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de lubricante; y

45 (gg) 0 a 1% en peso, en particular 0,01 a 0,5% en peso, más preferentemente de 0,05 a 0,2% en peso de agente colorante.

La segunda capa del comprimido comprende un diurético y al menos una carga. Los diuréticos preferidos incluyen amilorida, clorotalidona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida o piretanida. La hidroclorotiazida (HCTZ) es particularmente preferida.

50 El diurético tiene preferentemente un tamaño medio de partícula inferior a 80  $\mu\text{m}$ , particularmente menos de 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente menos de 30  $\mu\text{m}$ . La expresión "tamaño medio de partícula" como se utiliza en la presente memoria, se refiere al de diámetro medio de del volumen de las partículas. El diámetro medio del volumen se puede determinar por dispersión de luz de láser, por ejemplo, utilizando un aparato Malvern Mastersizer MS 2000 equipado con una unidad de dispersión Hydro S.

La segunda capa de comprimido comprende al menos una carga, en la que el peso combinado de la diurético y de por lo menos una carga es de al menos 87% en peso de la segunda capa del comprimido. Se prefiere particularmente que el peso combinado del diurético y de carga la sea de por lo menos 90% en peso, Más preferentemente por lo menos 93% en peso, aún más preferentemente por lo menos 95% en peso, más preferentemente por lo menos 99% en peso de la segunda capa del comprimido.

65 Generalmente se prefieren las cargas solubles en agua. Las cargas adecuadas para su utilización en la segunda capa del comprimido incluyen monosacáridos, oligosacáridos y alcoholes de azúcares tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa (anhidra y monohidratada), rafinosa, trehalosa, dextratos, manitol, eritritol, sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol, azúcar compresible, fosfato ácido de calcio, carbonato de calcio, carbonato de sodio en forma anhidra o

hidratada, bicarbonato de sodio, lactato de calcio y mezclas de los mismos. Las cargas preferidas son monosacáridos y oligosacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa y lactosa, alcoholes de azúcar tales como manitol, eritritol, sorbitol, maltitol, xilitol y el lactitol y mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente manitol. La segunda capa del comprimido comprende preferentemente de 50 a 99% en peso, en particular 80 a 98% en peso, más preferentemente 90 a 96% en peso de carga.

La segunda capa del comprimido en general puede comprender excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. Excipientes adicionales adecuados para utilización en la segunda capa del comprimido incluyen aglutinantes, tensioactivos, lubricantes, fluidificantes y agentes colorantes.

Los aglutinantes adecuados para utilización en la segunda capa del comprimido incluyen polividona (polivinilpirrolidona), copovidona (copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo), alcohol polivinílico, copolímero de injerto de polietilenglicol y alcohol polivinílico obtenible como Kollicoat IR, polietilenglicol con un peso molecular comprendido en el intervalo de 200 a 10.000, preferentemente en el intervalo de 1.000 a 8.000, celulosa en polvo, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina siliconizada, derivados de celulosa tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, polimetacrilatos y mezclas de los mismos. En particular, la segunda capa del comprimido puede comprender del 1 al 20% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de aglutinante. Preferentemente, pueden utilizarse aglutinantes solubles en agua tales como polividona (polivinilpirrolidona), copovidona (copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo), alcohol polivinílico, copolímero de injerto de polietilenglicol y alcohol polivinílico obtenible como Kollicoat IR, polietilenglicol con un peso molecular comprendido en el intervalo de 200 a 10.000, preferentemente en el intervalo de 1000 a 8000, hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad (solución al 2% peso/vol en agua a 25°C) inferior a 50 mPa·s, preferentemente inferior a 15 mPa·s.

Los tensioactivos adecuados para su utilización en la segunda capa del comprimido que incluyen tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos tales como lauril sulfato de sodio, cetrimida, N-dodecil-N,N-dimetilbetaína, polisorbatos (tales como Tweens®), poloxámeros y mezclas de los mismos. Se prefieren los tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos y poloxámeros. En particular, la segunda capa del comprimido puede comprender del 1 al 30% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de tensioactivo.

Los lubricantes adecuados para utilización en la segunda capa del comprimido incluyen el ácido esteárico o sales de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio, palmitato de magnesio y oleato de magnesio, aceite vegetal hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, talco, estearil fumarato sódico, macrogoles y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente el ácido esteárico, el estearato de magnesio y el aceite vegetal hidrogenado. En particular, la segunda capa del comprimido puede comprender 0,1 a 10% en peso, particularmente de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de lubricante.

Los fluidificantes adecuados para su utilización en la segunda capa del comprimido que incluyen dióxido de silicio coloidal y trisilicato de magnesio. En particular, la segunda capa del comprimido puede comprender 0,1 a 10% en peso, particularmente de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de fluidificante.

Los agentes colorantes adecuados para utilización en la segunda capa del comprimido incluyen colorantes y pigmentos tales como óxido de hierro y óxido de titanio. En particular, la segunda capa del comprimido puede comprender 0,001 a 1% en peso, particularmente 0,01 a 0,5% en peso, más preferentemente de 0,05 a 0,2% en peso de agente colorante.

Según una forma de realización preferida, la segunda capa del comprimido comprende

- (aa) 1 a 50% en peso, en particular de 2 a 20% en peso, más preferentemente de 4 a 8% en peso de un diurético, preferentemente HCTZ;
- (bb) 50 a 99% en peso, en particular 80 a 98% en peso, más preferentemente 90 a 96% en peso de carga;
- (cc) 0 a 30% en peso, en particular de 2 a 10% en peso, más preferentemente de 3 a 7% en peso de tensioactivo;
- (dd) 0 a 10% en peso, en particular de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de lubricante;
- (ee) 0 a 10% en peso, en particular de 0,25 a 5% en peso, más preferentemente de 0,5 a 2% en peso de fluidificante; y
- (ff) 0 a 1% en peso, en particular de 0,01 a 0,5% en peso, más preferentemente de 0,05 a 0,2% en peso de agentecolorante.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables también pueden ser incluidos en la segunda capa del comprimido. Sin embargo, generalmente se prefiere que la segunda capa del comprimido no comprenda cantidades sustanciales de disgregante. Se prefiere además que la segunda capa del comprimido que comprende menos de 2%, en particular menos de 1%, más preferentemente menos de 0,5%, aún más preferentemente menos de 0,1% en peso de la segunda capa del comprimido de un disgregante. Según una forma de realización particularmente preferida, la segunda capa del comprimido está sustancialmente exenta de disgregante.

El término "disgregante" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier material que tenga propiedades de drenaje y/o hinchamiento cuando entra en contacto con el agua. En particular, el término "disgregante" se refiere al grupo de compuestos formado por crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, hidroxipropil almidón, carboximetilcelulosa de sodio y calcio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, alginato de sodio y de calcio, docusato de sodio, metilcelulosa, agar-agar, goma guar, quitosano y ácido algínico. Más específicamente, el término "disgregante" se refiere al grupo de compuestos formado por polividona, crospovidona, almidón, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, hidroxipropil almidón, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio y calcio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, alginato de sodio y de calcio, docusato de sodio, metilcelulosa, agar-agar, goma guar, quitosano y ácido algínico.

Según una forma de realización específica, la segunda capa del comprimido consiste en un diurético y por lo menos una carga.

Cuando el comprimido farmacéutico multicapa comprende más de dos capas, son posibles diversas formas de realización con respecto a la composición y el orden de disposición de las capas. Por ejemplo, cuando el comprimido farmacéutico multicapa es un comprimido de tres capas, el comprimido comprende otra capa, además de una primera capa de comprimido y una segunda capa del comprimido como se definió anteriormente. La capa adicional puede ser una primera capa más del comprimido o una segunda capa más del comprimido tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, un comprimido de tres capas puede tener una primera capa de comprimido dispuesta entre dos capas del segundo comprimido o una segunda capa de comprimido dispuesta entre dos capas del primer comprimido. Alternativamente, la capa adicional puede ser una capa que difiere en composición tanto de la primera capa del comprimido, así como la segunda capa del comprimido. Por ejemplo, la capa adicional puede ser una capa que contiene telmisartán de diferente composición que la primera capa del comprimido o una capa que contiene un diurético de diferente composición que la segunda capa del comprimido. También puede ser una capa que no contiene ni telmisartán ni diurético. Lo mismo se aplica, *mutatis mutandis*, a un comprimido multicapa que tiene más de tres capas.

Según una forma de realización, el comprimido farmacéutico multicapa es un comprimido de dos capas que tiene una primera capa del comprimido que comprende telmisartán y una segunda capa del comprimido que comprende un diurético como se definió anteriormente. Según otra forma de realización, el comprimido farmacéutico multicapa es un comprimido de tres capas que tiene una primera capa del comprimido que comprende telmisartán dispuesta entre dos segundas capas de comprimido que comprende un diurético.

También se describe un comprimido farmacéutico multicapa que comprende

(a) al menos una primera capa del comprimido que comprende

1 a 50% en peso telmisartán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en peso de la primera capa del comprimido; y

(b) al menos una segunda capa de comprimido que comprende

1 a 50% en peso de un diurético; y  
por lo menos 2% en peso de disgregante  
en peso de la segunda capa del comprimido.

El término "disgregante" ha de entenderse como se define anteriormente.

Se prefiere particularmente que la segunda capa del comprimido que comprende menos de 2% en peso, En particular menos de 1% en peso, más preferentemente menos de 0,5% en peso, más preferentemente menos de 0,1% en peso de la segunda capa del comprimido de uno o más disgregantes seleccionados del grupo formado por crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, hidroxipropil almidón, carboximetilcelulosa de sodio y calcio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, alginato de sodio y calcio, docusato de sodio, metilcelulosa, agar-agar, goma guar, quitosano y ácido algínico. Se prefiere incluso más particularmente que la segunda capa del comprimido comprenda menos de 2% en peso, en particular menos de 1% en peso, más preferentemente menos de 0,5% en peso, más preferentemente menos de 0,1% en peso en peso de la segunda capa del comprimido de uno o más disgregantes seleccionados del grupo

formado por polividona, crospovidona, almidón, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, hidroxipropil almidón, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio y calcio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polacrilina de potasio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, alginato de sodio y de calcio, docusato de sodio, metilcelulosa, agar-agar, goma guar, quitosano y ácido algínico.

5 Se prefiere además que la segunda capa del comprimido comprenda menos de 1% en peso, más preferentemente menos de 0,5% en peso, aún más preferentemente menos de 0,1% en peso de disgregante en peso de la segunda capa del comprimido. Según una forma de realización particularmente preferida, la segunda capa del comprimido está sustancial o completamente exenta de disgregante.

10 Se ha encontrado que el comprimido farmacéutico multicapa de la invención que comprende sólo cantidades bajas de disgregante o que está sustancialmente exento del mismo puede formularse de manera muy eficaz. Inesperadamente, el comprimido farmacéutico multicapa así formulado presenta un perfil de disolución que es comparable al que se encuentra habitualmente en los comprimidos que contienen telmisartán en una matriz de comprimido de disolución y un diurético en una matriz de comprimido de disgregación.

15 Otras formas de realización preferidas del comprimido farmacéutico multicapa con respecto a los componentes específicos y sus cantidades son como se describen anteriormente para el primer aspecto de la invención.

20 El comprimido farmacéutico multicapa puede prepararse, en principio, por cualquier procedimiento utilizado para la preparación de formulaciones de comprimidos. La preparación del comprimido comprende generalmente la preparación de una composición de la primera capa del comprimido que comprende telmisartán y una composición de la segunda capa del comprimido que comprende un diurético y la compresión de las composiciones de las capas del comprimido para producir un comprimido multicapa.

25 La composición de la primera capa del comprimido que comprende telmisartán se puede preparar por diversos procedimientos. Los procedimientos adecuados incluyen el secado por pulverización y la granulación en lecho fluido.

30 Un procedimiento para la preparación de la composición de la primera capa del comprimido que comprende la preparación de una solución de pulverización disolviendo telmisartán junto con al menos un agente básico en un disolvente apropiado (por ejemplo, agua o disolvente orgánico). Opcionalmente, excipientes adicionales, tales como un retardador de la cristalización y/o un tensioactivo se pueden incluir en la solución de pulverización. La solución de pulverización se seca posteriormente por pulverización para proporcionar un granulado seco por pulverización. El granulado seco por pulverización se mezcla con excipientes adicionales para proporcionar una composición de capa del comprimido listo para la elaboración de comprimidos.

35 Otro procedimiento para la preparación de la composición de la primera capa del comprimido que comprende la preparación de un líquido de granulación mediante la disolución de telmisartán junto con al menos un agente básico en un disolvente apropiado (por ejemplo agua o disolvente orgánico). Opcionalmente, excipientes adicionales, tales como un retardador de cristalización y/o un tensioactivo se pueden incluir en la solución de pulverización. Por lo menos un excipiente seleccionado de entre cargas, aglutinantes y mezclas de los mismos se coloca en una máquina de granulación en lecho fluido y se pulveriza con el líquido de granulación. Una vez completada la granulación, el granulado se seca y opcionalmente se mezcla con otros excipientes para proporcionar una composición de la capa del comprimido lista para la elaboración de comprimidos.

40 La composición de la segunda capa del comprimido que comprende un diurético también se puede preparar por diversos procedimientos, tales como la compresión directa, la compresión de un granulado obtenido por los procesos más avanzados de la técnica como la granulación en húmedo, en seco o termoplástica o extrusión en estado fundido. Por ejemplo, la composición de la segunda capa del comprimido puede prepararse, en una primera realización de la presente invención, utilizando una técnica de granulación en húmedo. Una técnica de granulación húmeda adecuada comprende la preparación de un líquido de granulación disolviendo por lo menos una parte de una carga y/o aglutinante en un disolvente apropiado (por ejemplo, agua, disolvente orgánico o una mezcla de los mismos) y la adición a modo de pulverización el líquido de granulación en una premezcla que comprende diurético y, opcionalmente, excipientes adicionales. El granulado húmedo obtenido se seca, opcionalmente se tamiza y, opcionalmente se mezcla con otros excipientes para proporcionar una composición de capa del comprimido listo para la elaboración de comprimidos.

45 Según una segunda forma de realización, la segunda composición de capa del comprimido se prepara utilizando un procedimiento de granulación en seco como se describe a continuación.

60 Según una tercera forma de realización, la composición de la segunda capa del comprimido se prepara utilizando una granulación termoplástica, en la que una mezcla de diurético y por lo menos un excipiente se granula con un aglutinante que tiene un punto de fusión o punto de reblandecimiento inferior a 170°C, preferentemente inferior a 150°C y más preferentemente inferior a 130°C. Los aglutinantes adecuados que tienen punto de fusión o punto de reblandecimiento bajos se pueden seleccionar de entre polímeros tales como, pero sin limitarse a, polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de 1.000 a 10.000, poloxámero, povidona con un valor K inferior a 50,

65

- 5 copovidona, Soluplus® o mezclas de los mismos. Las técnicas más avanzadas del equipo, tales como mezclador de gran cizallamiento, granulador o extrusor de lecho fluido se pueden utilizar en la preparación de granulados termoplásticos. La aglomeración se puede conseguir agregando aglutinante fundido o por fusión o ablandamiento *in situ* de un aglutinante que tiene bajo punto de fusión o de reblandecimiento. La fusión *in situ* se puede conseguir mediante el calentamiento de los componentes a la temperatura de por lo menos 5 grados (°C) por encima del punto de fusión o temperatura de ablandamiento de un aglutinante o por liberación de calor debido a la mezcla de los polvos o por presión elevada. El granulado obtenido puede mezclarse opcionalmente con otros excipientes y comprimirse en comprimidos multicapa.
- 10 Según una cuarta forma de realización, la composición de la segunda capa del comprimido se prepara utilizando un procedimiento de compresión directa en donde una premezcla en polvo de diurético y por lo menos un excipiente adicional seleccionado de entre cargas, aglutinantes, lubricantes, fluidificantes y mezclas de los mismos se comprime directamente sobre la primera capa que contiene telmisartán.
- 15 A fin de preparar el comprimido farmacéutico multicapa final, las composiciones de la primera y la segunda de capa del comprimido pueden comprimirse de una manera generalmente conocida en la técnica, tales como la utilización de una prensa de comprimidos rotativa en un modo de elaboración de comprimidos multicapa adecuados. Por ejemplo, para la preparación de un comprimido bicapa, la composición de la primera capa del comprimido que comprende telmisartán se puede introducir en la primera máquina de elaboración de comprimidos, introduciendo a
- 20 continuación la composición de la segunda capa del comprimido que comprende diurético y la comprimiendo las dos capas en un modo de elaboración de comprimidos bicapa. Del mismo modo, para la preparación de un comprimido de tres capas, parte de la de la segunda capa de comprimido que comprende diurético puede introducirse en la primera máquina de elaboración de comprimidos, introduciendo a continuación la composición de la primera capa del comprimido que comprende telmisartán y entonces la composición de la segunda capa del comprimido restante que comprende diurético y comprimiendo las tres capas en un modo de elaboración de comprimidos de tres capas.
- 25 También se da a conocer un procedimiento para la preparación de un comprimido farmacéutico multicapa que comprende por lo menos una capa que comprende telmisartán y por lo menos una capa que comprende un diurético, comprendiendo el procedimiento
- 30 (a) proporcionar una composición de la primera capa del comprimido que comprende telmisartán;
- (b) proporcionar una composición de la segunda capa del comprimido que comprende un diurético por
- 35 (i) granulación en seco del diurético con por lo menos una carga y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un granulado; y
- (ii) mezclado opcional del granulado obtenido con excipientes adicionales;
- 40 (c) proporcionar opcionalmente además una o más composiciones de capa del comprimido; y
- (d) comprimir dichas composiciones de la capa del comprimido para proporcionar como resultado el comprimido farmacéutico multicapa.
- 45 Las formas de realización preferidas de la composición de la primera capa del comprimido que comprenden telmisartán con respecto a los componentes específicos y sus cantidades, así como a procedimientos para su preparación son como se han descrito anteriormente.
- 50 Las formas de realización preferidas de la composición de la segunda capa del comprimido con respecto a los componentes específicos y sus cantidades son como se han descrito anteriormente.
- 55 Se ha descubierto inesperadamente, que un procedimiento para la preparación de un comprimido multicapa, en el que se utiliza un procedimiento de granulación en seco para la preparación de una composición de la segunda de capa del comprimido que comprende un diurético, proporciona numerosas ventajas. Dicho procedimiento es particularmente adecuado para la aplicación a escala industrial. En particular, el procedimiento es sencillo y muy rentable. La composición de la capa del comprimido lista para la elaboración de comprimidos, que se obtiene según el procedimiento presenta excelentes características físicas particularmente con respecto a la fluidez y proporciona disolución muy rápida del diurético en el comprimido final.
- 60 En particular, la composición de la segunda de capa del comprimido se prepara mezclando el diurético y por lo menos una carga en un mezclador adecuado a fin de preparar una premezcla. La premezcla se compacta entonces en una máquina de granulación en seco y el compacto se muele en gránulos de tamaño de partícula apropiado. Se prefiere moler el compacto en gránulos con un tamaño medio de partícula inferior a 80 µm, en particular inferior a 50 µm, más preferentemente inferior a 30 µm.
- 65 Para preparar el comprimido farmacéutico multicapa final, las composiciones de la primera y la segunda capas del

comprimido y, opcionalmente, otras composiciones de las capas de los comprimidos se comprimen en un modo de elaboración de comprimidos multicapa como se ha descrito con mayor detalle anteriormente.

También se da a conocer un comprimido farmacéutico multicapa preparado por el procedimiento según la invención.

La invención se ilustrará además por medio de los siguientes ejemplos, no siendo los ejemplos 4 a 9 de acuerdo con la invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Preparación y aislamiento de telmisartán

En un recipiente de reacción se añadieron 20 g (40 mmol) de cianotelmisartán y 20 ml (180 mmol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 125°C y se agitó a esta temperatura durante 30 h. Una muestra de la mezcla de reacción se analizó por el % del área de HPLC (cianotelmisartán inferior a 0,1%, amida intermedia de telmisartán menos de 0,2%, telmisartán más del 97%). La mezcla de reacción se enfrió a continuación por debajo de 80°C y se añadieron 250 ml de agua. A continuación, se añadieron 200 ml de diclorometano y el valor de pH de la mezcla se ajustó a 5,3 por adición de NaOH 6M. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min y después se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con 136 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (2 x 136 ml) y después se trataron con carbón activado (5,3 g). Posteriormente, la fase orgánica se evaporó para proporcionar un residuo aceitoso (26 g). Se añadieron 264 ml de acetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos 6 horas. El producto precipitado se separó y se lavó con acetona fresca y se secó a 65°C a presión reducida durante 3 horas.

Rendimiento: 18 g (88%)

% de área de HPLC: 99,86% de telmisartán

### Ejemplo 2: Preparación y aislamiento de telmisartán

En un recipiente de reacción se añadieron 20,5 g (40 mmoles) de 4'-((1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazol-3'-il)metil)bifenil-2-carboxamida y 20 ml (180 mmol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1:1). La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 125°C y se agitó a esta temperatura durante 28 h. Una muestra de la mezcla de reacción se analizó por el % del área de HPLC (compuesto de partida inferior a 0,1%, telmisartán más del 97%). La mezcla de reacción se enfrió por debajo de 80°C y se añadieron 250 ml de agua. A continuación, se añadieron 200 ml de diclorometano y el valor del pH de la mezcla se ajustó a 5,4 por adición de NaOH 6M. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min y después se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con 136 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (2x136 ml) y después se trataron con carbón activado (5,3 g). Posteriormente, en la fase orgánica se evaporó un residuo aceitoso (26 g). Se añadieron 264 ml de acetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante al menos 6 horas. El producto precipitado se separó y se lavó con acetona fresca y se secó a 65°C a presión reducida durante 3 horas.

Rendimiento: 18,3 g (89%)

% de área de HPLC: 99,80% de telmisartán

### Ejemplo 3: Aislamiento de telmisartán

En un recipiente de reacción se añadieron 7,5 g (15 mmol) de cianotelmisartán, 30 ml de propilenglicol, 0,8 ml de agua y 3 g (45 mmol) de KOH al 85%. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 160°C a 170°C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió por debajo de 80°C a continuación y se añadieron 75 ml de agua. A continuación, se ajustó el valor de pH de la mezcla a 4,8 (mediante la adición de HCl 6 M) y se añadieron a continuación 150 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min y después se separaron las fases. La fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y después se trataron con carbón activado (2 g). Una vez evaporada la fase orgánica hasta un residuo oleoso (9,8 g) se añadieron 100 ml de acetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante por lo menos 6 horas. El producto precipitado se separó y se lavó con acetona fresca y se secó a 65°C a presión reducida durante 3 horas.

Rendimiento: 6,8 g (88%)

% de área de HPLC: 99,60% de telmisartán

### Ejemplo 4: Preparación de cianotelmisartán

En un recipiente de reacción se añadieron 56 ml de acetonitrilo, 0,95 g (14 mmol) de KOH sólido al 85%, 3,04 g

(10 mmol) de 1,7'-dimetil-2'-propil-1H,3'H-2,5'-bibenzo-[d]imidazol y 2,96 g (10,9 mmoles) de 4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C y se filtró. El producto obtenido se lavó con agua y se secó.

5 Rendimiento: 4,18 g (85%)

HPLC: 96,5%

#### 10 **Ejemplo 5: Preparación de cianotelmisartán**

10 En un recipiente de reacción se añadieron 115 g (0,43 mol) de hidrocloreto de 4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de etilo, 91 g (0,86 mol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,64 g (0,0043 mol) de NaI y 690 ml de acetona. Una vez agitada la mezcla durante 2 a 3 horas, se añadieron 116 g (0,43 mol) de 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas, se enfrió a 10-15°C, se agitó durante una hora más y se filtró. El sólido obtenido se secó a 60°C durante 24 horas. Se aisló el producto obtenido 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (172 g, rendimiento 95%).

15 En un recipiente de reacción se añadieron 172 g (0,41 mol) de 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo, 19,6 g (0,49 mol) de NaOH, 8,9 g (0,49 mol) de H<sub>2</sub>O y 172 ml de metanol. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añade 4 mol/l de HCl hasta que el pH está entre 6 y 7, la mezcla se filtró y el producto húmedo se secó a 60°C durante 24 horas. Se aisló el producto obtenido 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (159 g, rendimiento 97%).

20 En un recipiente de reacción se añadieron 159 g (0,375 mol) de ácido 1-((2'-cianobifenil-4-il) metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico, 0,77 ml de dimetilformamida y 636 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, se añadieron 88,5 g (0,75 mol) de SOCl<sub>2</sub> a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 a 8 horas y se concentró a sequedad. A continuación, se añadieron 318 ml de acetato de etilo, la mezcla de reacción se filtró y el producto húmedo se utilizó directamente en la etapa siguiente.

25 En un recipiente de reacción se añadieron 179 g (1,69 mol) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 40 g de NaCl, 636 ml de H<sub>2</sub>O y 636 ml de acetato de etilo. La solución se enfrió a 0-5°C y se añadieron 219 g (1,13 mol) de N-metilbenceno-1,2-diamina. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se enfrió entre -15 y -20°C y después se añadió el producto obtenido en la etapa anterior. Después de agitar durante 30 minutos la temperatura se elevó lentamente a 0-5°C y después de la filtración, el producto obtenido se secó a 60°C durante 24 horas y se aisló (173 g, rendimiento 90%).

30 En un recipiente de reacción se añadieron 173 g (0,317 mol) del producto obtenido en la etapa anterior, 0,97 g (0,015 ml) de H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> y 1304 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 a 5 horas y luego se enfrió a 10-15°C y se agitó durante 2 horas. Después de la filtración, el producto húmedo se secó a 60°C durante 24 horas y se aisló cianotelmisartán (143 g, rendimiento 86%).

35 Se calentaron a reflujo durante 1 hora 100 g del producto en bruto y 200 ml de acetato de etilo, después se enfriaron a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de la filtración, el producto húmedo se secó a 60°C durante 24 horas y a continuación se aisló (95 g, rendimiento 95%).

#### 40 **Ejemplo 6: Preparación de cianotelmisartán**

45 Se añadieron 10 g de hidrocloreto de 4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo y 12,8 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 40 g de dimetilformamida. Una vez agitada la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 11,6 g de 4'-(bromometil)bifenil-2-carbonitrilo. La mezcla se agitó durante 6 a 7 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 200 ml de agua gota a gota a temperaturas de aproximadamente 30°C. La mezcla obtenida se filtró y se lavó con agua. La torta se disgregó con 30 ml de acetona a temperatura de reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 hora, se filtró y se secó a 50°C durante 4 horas. El producto obtenido 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo se aisló en forma de un sólido blanco (14 g, rendimiento 90%).

50 En un recipiente de reacción se añadieron 172 g de 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo, 19,6 g de NaOH, 8,9 g de H<sub>2</sub>O y 138 g de metanol. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 344 g de HCl (1,42 M) hasta que el pH estaba comprendido entre 6 y 7. Después de la filtración, el producto húmedo se secó a 70°C a presión reducida. El producto obtenido ácido 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico se aisló en forma de sólido blanco (159 g, rendimiento 97%).

55 En un recipiente de reacción se añaden 159 g de ácido 1-((2'-cianobifenil-4-il)metil)-4-metil-2-propil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico, 0,75 g de dimetilformamida y 636 g de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, se añadieron a 0°C 88,5 g de SOCl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró a sequedad. A

continuación, se añadieron 285 ml de acetato de etilo, se filtró y el producto húmedo se utilizó directamente en la etapa siguiente.

5 En un recipiente de reacción se añadieron 179 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 636 g de  $\text{H}_2\text{O}$  y 570 g de acetato de etilo. La solución se enfrió a 0-5°C y se añadieron 182 g de N-metilbenzeno-1,2-diamina. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 0 a 5°C, se enfrió a -15 a -20°C y después el producto obtenido en la etapa anterior se añadió a una temperatura inferior a -10°C. Después de agitar durante 30 min la mezcla obtenida se filtró y la torta se lavó con acetato de etilo. La torta se disgregó con 320 g de  $\text{CH}_3\text{OH}$  a temperatura de reflujo durante 0,5 horas cuando se agregan 1200 g de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 0,5 horas con agitación y filtración. El residuo se disgregó con 280 g de acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente 50°C durante 1 hora y después se filtró y se secó a 60°C a presión reducida. El producto era de color gris a sólido blanquecino (170 g, rendimiento 85%).

15 En un recipiente de reacción se añadieron 173 g (0,317 mol) del producto obtenido en la etapa anterior, 0,97 g (0,015 mol) de  $\text{H}_3\text{BO}_3$  y 1304 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 a 5 horas y después se enfrió a 10-15°C y se agitó durante 2 horas. Después de la filtración, el producto húmedo se secó a 60°C durante 24 horas y se aisló cianotelmisartán (143 g, rendimiento 86%). Se calentaron a reflujo durante 1 hora 100 g del producto bruto y 200 ml de acetato de etilo, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de la filtración, el producto húmedo se secó a 60°C durante 24 horas y a continuación se aisló (95 g, rendimiento 95%).

#### Ejemplo 7: Comprimido bicapa - Granulación en seco

Composición del comprimido bicapa que comprende 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de HCTZ:

25

Capa de telmisartán	[mg]
Telmisartán	80,0
Meglumina	24,0
Hidróxido de sodio	6,7
Polividona	24,0
Lactosa monohidratada	120,0
Sorbitol	299,7
Estearato de magnesio	5,6
<b>Capa total de telmisartán</b>	<b>560,0</b>

Capa de HCTZ	[mg]
Hidroclorotiazida	12,5
Manitol	187,5
<b>Capa total de HCTZ</b>	<b>200,0</b>

30 Se disolvieron telmisartán, meglumina, hidróxido de sodio y povidona en c.s. de agua para preparar un líquido de granulación. Se colocó lactosa monohidratada en una máquina de granulación de lecho fluido y se pulverizó con el líquido de granulación. Una vez completada la granulación, el granulado se secó y se mezcló con sorbitol y estearato de magnesio para formar una composición de capa del comprimido lista para la elaboración de comprimidos.

35 Se mezcló hidroclorotiazida (HCTZ) con manitol y se compactó en un aparato de granulación en seco. El compactado obtenido se molió en gránulos que tienen un tamaño medio de partícula (diámetro medio de volumen) inferior a 30  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula se determinó por dispersión de luz láser utilizando un Malvern Mastersizer Apparatus MS 2000 equipado con una unidad de dispersión Hydro S. Como medio de dilución se utilizó aceite vegetal. Por lo tanto, se obtuvo una composición de capa del comprimido que contiene sólo HCTZ y manitol.

40 Se prepararon comprimidos de dos capas que contienen telmisartán y HCTZ introduciendo en primer lugar la composición de la capa del comprimido que contiene telmisartán en la máquina de elaboración de comprimidos, seguida de la composición de la capa de comprimido que contiene HCTZ. Estas dos capas se comprimieron a continuación en una prensa rotativa de comprimidos en un modo de elaboración de comprimidos bicapa.

45 El perfil de disolución del comprimido bicapa acabado se determinó en fluido gástrico simulado (pH 2,0, aparato II de USP, 50 rpm). Los perfiles de disolución obtenidos de este modo se muestran en la Figura 1 (perfil de disolución de telmisartán) y la Figura 2 (perfil de disolución de HCTZ). Los perfiles de disolución son comparables a los de los comprimidos Micardis Plus disponibles en el mercado.

#### Ejemplo 8: Comprimido bicapa - Granulación en lecho fluido

50

La capa de telmisartán fue la misma que en el ejemplo 7.

<b>Capa de HCTZ</b>	<b>A [mg]</b>	<b>B [mg]</b>	<b>C [mg]</b>	<b>D [mg]</b>
Hidroclorotiazida	25,00	25,00	25,00	25,00
Manitol	25,00	119,55	119,55	25,00
Hidroxipropilcelulosa	1,00	2,25		
Povidona K30			2,25	1,00
Manitol	95,80			95,80
Aerosil 200	0,20	0,20	0,20	0,20
Estearato de Magnesio	3,00	3,00	3,00	3,00
<b>Capa total de HCTZ</b>	<b>150,0</b>	<b>150,0</b>	<b>150,0</b>	<b>150,0</b>

5 Se granularon hidroclorotiazida y manitol con hidroxipropil celulosa o polividona disuelta en agua. El granulado obtenido se secó en un secador de lecho fluido. El granulado obtenido se mezcló a continuación con más manitol (si es aplicable), Aerosil 200 y estearato de magnesio para formar la composición final lista para la elaboración de comprimidos.

10 Se prepararon comprimidos bicapa que contienen telmisartán y HCTZ introduciendo en primer lugar la mezcla que contiene telmisartán lista para la elaboración de comprimidos en la máquina de elaboración de comprimidos, seguido de la introducción de la mezcla que contiene HCTZ listo para la elaboración de comprimidos. Estas dos capas se comprimieron a continuación en una prensa de comprimidos rotativa en un modo de elaboración de comprimidos bicapa.

#### **Ejemplo 9: Comprimido bicapa - Compresión directa**

15 La capa de telmisartán fue la misma que en el ejemplo 7.

<b>Capa de HCTZ</b>	<b>A [mg]</b>	<b>B [mg]</b>	<b>C [mg]</b>	<b>D [mg]</b>
Hidroclorotiazida	25,00	25,00	25,00	25,00
Xilitol	166,60	50,00		
Lactosa monohidratada			50,00	
Manitol		116,60	116,60	166,60
Aeroperl 300	0,40	0,40	0,40	0,40
Estearilfumarato de sodio	8,00	8,00	8,00	8,00
<b>Capa total de HCTZ</b>	<b>200,0</b>	<b>200,0</b>	<b>200,0</b>	<b>200,0</b>

20 Se mezcló hidroclorotiazida con xilitol, lactosa monohidratada o manitol, así como junto con Aeroperl 300 y estearil fumarato de sodio para formar una composición final lista para la elaboración de comprimidos por compresión directa.

25 Se prepararon comprimidos bicapa que contienen telmisartán y HCTZ introduciendo en primer lugar la mezcla que contiene telmisartán lista para la elaboración de comprimidos en la máquina de elaboración de comprimidos, seguido de la introducción de la mezcla que contiene HCTZ lista para la elaboración de comprimidos. Estas dos capas se comprimieron a continuación en una prensa de comprimidos rotativa en un modo de elaboración de comprimidos bicapa.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de telmisartán o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas siguientes
- (a) proporcionar una mezcla que comprende un derivado de telmisartán, un ácido y un disolvente, en el que el derivado de telmisartán es el cianotelmisartán o el carboxamidotelmisartán y el ácido es el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 10 (b) calentar la mezcla obtenida,
- (c) convertir opcionalmente el telmisartán en su sal farmacéuticamente aceptable, y
- (d) aislar el telmisartán o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración del derivado de telmisartán en la mezcla de la etapa (a) es superior a 1 mol/l, preferentemente superior a 1,5 moles/l, más preferentemente superior a 1,8 moles/l, tal como 2 moles/l.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la concentración del ácido en la mezcla de la etapa (a) es superior a 3 moles/l, preferentemente superior a 6 moles/l.
- 25 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la etapa (a) la relación molar entre el ácido y el derivado de telmisartán está comprendida entre 2 y 12, más preferentemente entre 3 y 8, y todavía más preferentemente entre 4 y 6.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por DMSO, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, alcoholes, agua y mezclas de los mismos.
- 30 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente comprende más de 90% vol., preferentemente más de 93% vol., más preferentemente más de 95% vol. e incluso más preferentemente más de 97% vol. de agua.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el disolvente es el agua.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la etapa (b) la mezcla se calienta a una temperatura entre 80 y 150°C, preferentemente entre 100 y 140°C, más preferentemente entre 115 y 130°C.
- 40 9. Procedimiento para la preparación de telmisartán, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas siguientes
- (a') proporcionar una mezcla que comprende un derivado de telmisartán, un ácido y un disolvente, en el que el derivado de telmisartán es el cianotelmisartán o el carboxamidotelmisartán y el ácido es el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 45 (a'') calentar la mezcla obtenida,
- (a''') enfriar la mezcla obtenida,
- 50 (b) ajustar el pH,
- (c) extraer el telmisartán con un primer disolvente orgánico,
- (d) eliminar el primer disolvente orgánico,
- 55 (e) cristalizar el telmisartán a partir de un segundo disolvente orgánico, y
- (f) opcionalmente convertir el telmisartán en sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la etapa (a') se lleva a cabo según la etapa (a) del procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.
11. Procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que la etapa (a'') se lleva a cabo según la etapa (b) del procedimiento según la reivindicación 8.
- 65 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que en la etapa (b) el pH se ajusta de 4 a 7, preferentemente de 4,5 a 6, más preferentemente de 5 a 5,5.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el pH se ajusta añadiendo una solución acuosa de bases minerales, ácidos minerales, amoníaco o bases orgánicas, y preferentemente añadiendo una solución acuosa de NaOH o KOH.
- 5
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el primer disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por un éster, un éter, tolueno, un disolvente orgánico halogenado y mezclas de los mismos, y preferentemente es el diclorometano.
- 10
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que el segundo disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo constituido por un alcohol, un éster, una cetona, un éter, un nitrilo y mezclas de los mismos, y preferentemente es la acetona.

Figura 1

Perfil de disolución de telmisartán

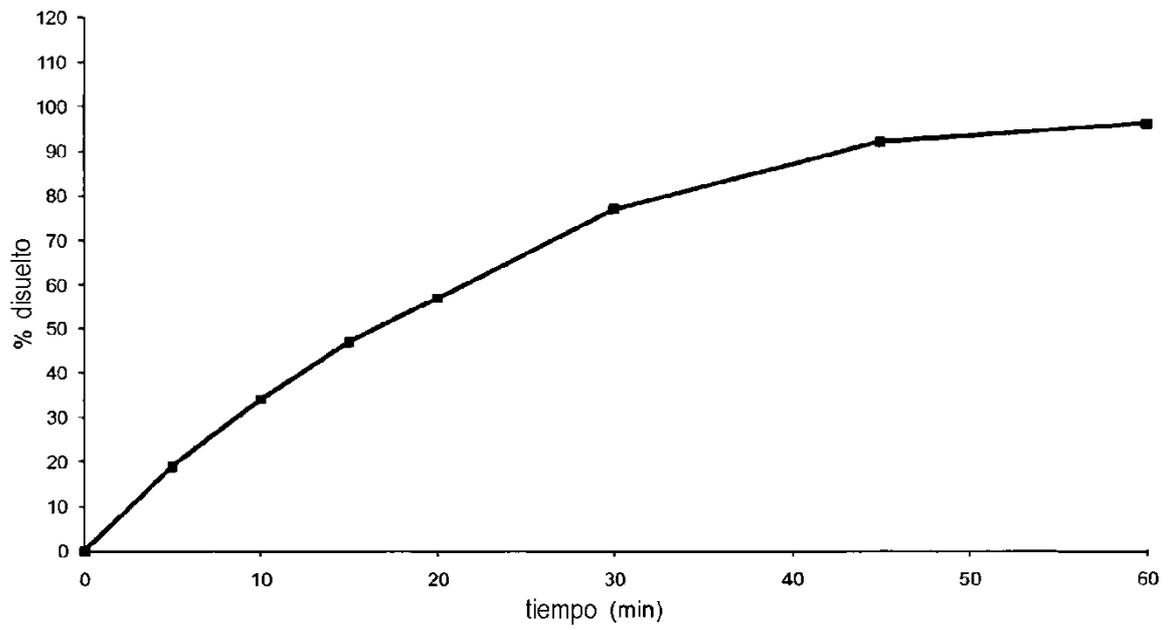


Figura 2

