(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 424 469**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011** **E 11169599 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2394638**

(54) Título: **Nuevas combinaciones farmacéuticas**

(30) Prioridad:

11.06.2010 TR 201004754

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2013

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAÇ SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
MUTLU, ONUR y
RAMAZANOGLU, GAYE

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 424 469 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

Nuevas combinaciones farmacéuticas

Campo técnico de la invención

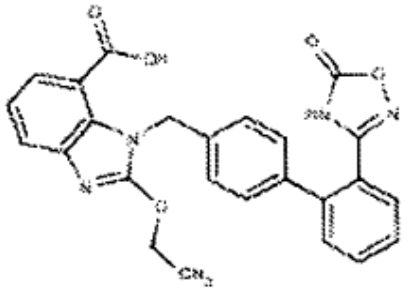
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica novedosa que comprende un compuesto de fórmula I (compuesto I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y a uno o más diuréticos como componentes eficaces, en la que dichos uno o más diuréticos se seleccionan de derivados de tiazida.

Además, la invención se refiere a procedimientos para preparar la composición farmacéutica que comprende el compuesto I y derivados de tiazida y a su uso para prevenir o tratar la hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.

Antecedentes de la invención

La hipertensión afecta aproximadamente a un 20% de la población adulta de los países desarrollados. En la población adulta de 60 años o más, este porcentaje aumenta a aproximadamente un 60 a 70% en general. La hipertensión está también asociada a un riesgo aumentado de otras complicaciones fisiológicas incluyendo apoplejía, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal. Aunque están disponibles una serie de fármacos antihipertensivos en diversas categorías farmacológicas, la eficacia y seguridad de dichos fármacos pueden variar de paciente a paciente, a este respecto, los nuevos tratamientos siguen siendo una cuestión deseada.

El azilsartán, que tiene de nombre químico ácido 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil)-1*H*-bencimidazol-7-carboxílico (de aquí en adelante se hace referencia como “compuesto I”) es un antagonista de receptor de angiotensina II novedoso y su estructura química se muestra en la fórmula I.

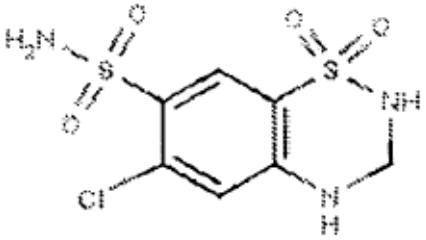


Fórmula I

Los antagonistas de receptor de angiotensina II se usan en la gestión de la hipertensión; pueden tener un papel particular en pacientes que desarrollan tos con inhibidores de ACE. Algunos se usan también en nefropatía diabética y en la gestión de la insuficiencia cardiaca. Actúan principalmente mediante el bloqueo selectivo de los receptores AT1, reduciendo por tanto los efectos vasotensores de la angiotensina II. Son antagonistas de receptor de angiotensina II conocidos de la técnica anterior candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

Los diuréticos se administran por vía oral en el tratamiento de edema e hipertensión. Son diuréticos bien conocidos las tiazidas, que son diuréticos moderadamente potentes conocidos y ejercen su efecto diurético reduciendo la reabsorción de electrolitos de los túbulos renales, aumentando así la excreción de iones de sodio y cloruro, y consiguientemente de agua.

La hidroclorotiazida es un diurético de tiazida y su nombre químico es 6-cloro-3,4-dihidro-1,1-dióxido de 2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamida, que tiene la siguiente estructura (fórmula II).



Fórmula II

Los diuréticos de tiazida se usan en el tratamiento de hipertensión, tanto solos como en combinación con otros antihipertensivos. Se usan también para tratar edema asociado a insuficiencia cardiaca y con trastornos renales y hepáticos. Los diuréticos de tiazida, particularmente hidroclorotiazida, pueden potenciar el efecto de otros antihipertensivos, particularmente la hipotensión de primera dosis que aparece con antagonistas de receptor de angiotensina II.

Es conocido que la administración conjunta de un antagonista de receptor de angiotensina II y un diurético es una terapia eficaz para la prevención o el tratamiento de hipertensión.

Sin embargo, los efectos de una composición farmacéutica que comprende un antagonista de receptor de angiotensina II específico, tal como el compuesto I, y un diurético seleccionado de derivados de tiazida tales como hidroclorotiazida siguen siendo desconocidos.

Los principales retos cuando se combinan dos o más moléculas en la misma forma farmacéutica son (a) garantizar la compatibilidad fisicoquímica entre los diferentes ingredientes activos y/o entre los ingredientes activos y los excipientes usados y (b) asegurar la compatibilidad terapéutica entre los dos ingredientes activos respecto a sus propiedades farmacocinéticas y/o farmacéuticas para que la posología de la composición combinada permita obtener niveles plasmáticos seguros y eficaces de ambos agentes farmacológicos y (c) asegurar una menor incidencia de efectos secundarios.

Considerando esto, se investigaron combinaciones de diversos fármacos y se encontró que una composición farmacéutica que contiene un antagonista de receptor de angiotensina II específico, tal como el compuesto I, y uno o más diuréticos seleccionados de derivados de tiazida tales como hidroclorotiazida, ejerce efectos antihipertensivos excelentes y por tanto es útil como agente preventivo y/o terapéutico para la hipertensión.

Además, es conocido que obtener una uniformidad de contenido adecuada es un asunto importante, especialmente en las composiciones farmacéuticas que comprenden más de un ingrediente activo, debido a que es difícil homogeneizar los ingredientes activos, particularmente si tienen dosis bajas en la forma de dosificación final y pueden aparecer algunas otras dificultades cuando se comprimen durante el proceso de fabricación, y esto puede causar una uniformidad de contenido inadecuada de las formas de dosificación finales. Como resultado de esto, pueden aparecer grandes problemas durante la terapia con estos fármacos.

También es conocido en el campo farmacéutico que, cuando se formula una composición que comprende más de un ingrediente farmacéutico activo para administración a necesitados de terapia, el reto es asegurar una distribución uniforme de los ingredientes farmacéuticamente activos a lo largo de los excipientes farmacéuticos para asegurar una dosificación y homogeneidad apropiadas. Por lo tanto, sería deseable proporcionar procesos mejorados para preparar formas de dosificación orales sólidas que tengan una uniformidad de contenido adecuada, que se dispersen bien tras administración oral y que sean suficientemente robustos para permanecer estables durante su vida útil.

Por lo tanto, existe la necesidad en la materia de composiciones farmacéuticas del compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un diurético de tiazida, particularmente hidroclorotiazida para administración oral, que tengan una uniformidad de contenido adecuada que cause una buena dispersión tras la administración oral y una alta biodisponibilidad con procesos de fabricación y estabilidad mejorados y una forma de dosificación final robusta para su preparación y el uso de las mismas.

Descripción detallada de la invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que comprendan un antagonista de receptor de angiotensina II específico tal como azilsartán, que tiene de nombre químico ácido 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil)-1*H*-bencimidazol-7-carboxílico (de aquí en adelante se hace referencia como “compuesto I”) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más diuréticos tales como derivados de tiazida como componentes eficaces, en el que la composición comprende además un disgregante seleccionado del grupo que comprende crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o mezclas de los mismos que superen los problemas anteriormente descritos en la técnica anterior y tengan ventajas aditivas frente a ellos.

Según el objeto principal, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para la prevención o el tratamiento de hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.

Es otro objeto de la presente invención obtener una uniformidad de contenido adecuada de las formas de dosificación de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más diuréticos seleccionados de derivados de tiazida tales como hidroclorotiazida usando excipientes adecuados.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con hidroclorotiazida que sean suficientemente robustas (por ejemplo, dureza adecuada, baja fragilidad) para procesarse en máquinas de compresión de comprimidos de alta velocidad y transportarse en paquetes de bajo coste.

Es un objeto adicional de esta invención proporcionar composiciones farmacéuticas estables que tengan una alta biodisponibilidad a lo largo de su vida útil.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado que sea sencillo, económico y ahorre tiempo para la preparación de la composición farmacéutica del compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más diuréticos de tiazida tales como hidroclorotiazida.

Según el objeto principal, dichos derivados de tiazida se seleccionan del grupo que comprende hidroclorotiazida, metilclotiazida, bencilhidroclorotiazida, ticlormetiazida, ciclopentiazida, politiazida, etiazida, ciclotiazida, bendroflumetiazida o hidroflumetiazida o mezclas de los mismos, preferiblemente la tiazida es hidroclorotiazida.

Se realizaron por lo tanto investigaciones para proporcionar una combinación de fármaco de dosis fija que comprende un antagonista de receptor de angiotensina II tal como el compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más diuréticos seleccionados de derivados de tiazida tales como hidroclorotiazida. Dicho fármaco de combinación debería exhibir un perfil de liberación de fármaco inmediato combinado con una estabilidad adecuada. Puede prepararse una combinación de dosis fija de fármacos pretendidos para liberación inmediata preparando una mezcla en polvo o bien un granulado conjunto de los dos ingredientes activos con los excipientes necesarios, normalmente manteniendo la formulación básica de la preparación de monofármaco correspondiente y añadiendo simplemente el segundo componente de fármaco.

Según la presente invención, el antagonista de receptor de angiotensina II específico tal como el compuesto I y los diuréticos seleccionados de derivados de tiazida tales como hidroclorotiazida ejercen una mejor eficacia terapéutica mediante administración combinada en lugar de cuando se usan separadamente. Además, las combinaciones de antagonista de receptor de angiotensina II y diuréticos seleccionados de derivados de tiazida tales como hidroclorotiazida son más adecuadas, en términos de seguridad y eficacia, que la administración de un solo producto.

Sin embargo, particularmente con una combinación de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con hidroclorotiazida, este enfoque puede no ser factible debido a dificultades tales como que el compuesto I es difícil de formular y hasta ahora no ha sido posible preparar formulaciones orales en forma de comprimidos de modo homogéneo y robusto.

Se ha encontrado sorprendentemente que la selección de excipientes tiene por lo tanto importancia para obtener una uniformidad de contenido y robustez adecuadas. Por tanto, puede usarse al menos un disgregante con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una uniformidad de contenido adecuada. El disgregante se selecciona del grupo que comprende crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, derivados de almidón y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente el disgregante seleccionado es crospovidona y/o glicolato sódico de almidón.

Por tanto, la crospovidona tiene propiedades físicas y químicas que la hacen ideal para constituir el disgregante apropiado para esta invención, debido a que las partículas de crospovidona tienen una apariencia muy diferente de las de los demás disgregantes. Las partículas de crospovidona parecen consistir en agregados de partículas menores que se fusionan entre sí. Esta agregación da a la crospovidona una apariencia esponjosa altamente porosa y se hincha muy poco, aunque incorpora agua a su red bastante rápidamente. Esto ayuda a disolver la crospovidona fácil y rápidamente en una pequeña cantidad de agua, y hace la velocidad de disgregación mucho más rápida que otros excipientes relacionados

Según esta realización de la invención, la crospovidona está presente en una cantidad de entre 0,10 y 30,0% en peso, preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 20,0% en peso de la formulación total.

En la técnica anterior, las composiciones farmacéuticas de agonistas de receptor de angiotensina II con diuréticos de tiazida tienen mayoritariamente almidón de maíz y manitol, con otros excipientes comunes conocidos. Sin embargo, el almidón no modificado tal como almidón de maíz tiene malas características de flujo y tiende a aumentar la fragilidad del comprimido y al taponamiento si se usa a altas concentraciones.

Se ha encontrado que las formas de dosificación oral sólidas, tales como comprimidos, cuando se preparan con glicolato sódico de almidón, tienen buenas propiedades de almacenamiento. Adicionalmente, las características de flujo y lubricación mejoradas del glicolato sódico de almidón pueden conferir un beneficio adicional a la formulación de manera muy económica. La razón de la selección de glicolato sódico de almidón es principalmente debido a sus altas propiedades disgregantes además de sus propiedades de unión durante la etapa de granulación del proceso de fabricación. Así, pueden usarse ambas propiedades en una etapa.

Como se menciona anteriormente, la selección de excipientes es muy importante para obtener formas de dosificación finales robustas cuando está en forma de comprimido. Según este objeto, se realizaron investigaciones y se encontró que el glicolato sódico de almidón es uno de los mejores excipientes para obtener una robustez adecuada en las formas de dosificación de comprimido finales de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Sorprendentemente, se observa un efecto sinérgico sobre la distribución de las dosis de compuesto I e hidroclorotiazida a lo largo de otros excipientes farmacéuticos cuando se usan crospovidona y glicolato sódico de almidón en una relación

en peso específica en la que la relación en peso de crospovidona a glicolato sódico de almidón está entre 30:1 y 1:100 en peso, preferiblemente es de 20:1 a 1:10 en peso, más preferiblemente es de 10:1 a 1:1 en peso de la composición total. Por tanto, se asegura una dosificación y homogeneidad apropiadas y las formas de dosificaciones finales tienen una uniformidad de contenido alta y adecuada. Según esta realización, la forma de dosificación final de la composición farmacéutica de compuesto I e hidroclorotiazida tiene una uniformidad de contenido menor de un 2,0% de la RSD (desviación relativa estándar), preferiblemente menor de un 1,0% de la RSD.

Según otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticos aceptables que se seleccionan del grupo que comprende cargas y diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento o mezclas de los mismos.

En una realización, se seleccionan las cargas y diluyentes adecuados del grupo que comprende celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, sales inorgánicas, fosfato de calcio dibásico dihidratado y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente la carga y diluyente es celulosa microcristalina.

Además, se ha encontrado que el estearato de magnesio tiene algunas desventajas a pesar de ser un buen lubricante y debido a ello se usa en pequeñas cantidades durante el proceso de fabricación de fármaco. El estearato de magnesio es prácticamente insoluble en agua y, debido a esta característica hidrófoba, puede retardar la disolución de un fármaco de una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o cápsula. La disolución de comprimido, y especialmente de cápsula, es sensible tanto a la cantidad de estearato de magnesio en la formulación como al tiempo de combinación. El tiempo de combinación debería ser limitado. Tiempos de combinación largos pueden dar como resultado la formulación de lechos de polvos hidrófobos que no se dispersan fácilmente y la sobremezcla puede causar problemas de compactación. La velocidad de disolución del comprimido y la resistencia a la trituración se reducían al aumentar el tiempo de combinación, y el estearato de magnesio puede aumentar también la fragilidad del comprimido. Por lo tanto, los tiempos de combinación con estearato de magnesio deberían controlarse cuidadosamente.

Por tanto, se encuentra que el estearilfumarato de sodio es un lubricante extremadamente eficaz y menos hidrófobo que el estearato de magnesio y tiene menos efecto retardante sobre la disolución de comprimido que el estearato de magnesio. El estearilfumarato de sodio tampoco tiene los problemas de sobremezcla observados con el estearato de magnesio.

Según las realizaciones anteriores, la composición farmacéutica de la presente invención está exenta de estearato de magnesio.

Como se menciona anteriormente, uno de los objetos principales de la invención es desarrollar composiciones farmacéuticas que tengan una resistencia mecánica óptima. La presente invención se enfrenta a esta necesidad y da a conocer formulaciones que tienen una buena resistencia mecánica. Estos comprimidos son suficientemente robustos (concretamente, baja fragilidad, dureza adecuada) para ser procesados en máquinas de compresión de comprimidos de alta velocidad y transportarse en paquetes de bajo coste, y al mismo tiempo retienen buenas propiedades de disolución. Estas composiciones farmacéuticas tienen una biodisponibilidad adecuada y son estables a lo largo de la vida útil.

Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando se usan celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio junto con el compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con hidroclorotiazida, las composiciones farmacéuticas de esta invención tienen una mejor estabilidad al almacenamiento y se da como resultado un efecto sinérgico sobre la resistencia mecánica tal como tener una mejor compresibilidad con menos fragilidad. Por tanto, se obtienen formulaciones de comprimido robustas en las formas de dosificación finales cuando la relación en peso de celulosa microcristalina a estearilfumarato de sodio está entre 100:1 y 1:100 en peso, preferiblemente cuando está entre 50:1 y 1:10 en peso, más preferiblemente es de 35:1 a 1:1 en peso de la formulación total; dicha cantidad posibilita mejorar significativamente la compresibilidad y reducir la fragilidad. Cantidades mayores pueden tener una influencia negativa en la resistencia mecánica de la formulación y cantidades menores pueden empeorar la estabilidad.

Según esta realización, las formas de dosificación de comprimido finales tienen una dureza de entre 5 y 300 N, preferiblemente tienen una dureza de entre 20 y 150 N, y la fragilidad de las formas de dosificación de comprimido finales es menor de un 1%. El tiempo de disgregación de las formas de dosificación finales es menor de 2 minutos.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención obtenidas son estables tanto en el proceso de fabricación como durante el almacenamiento, por ejemplo, una vida útil a largo plazo de 24 meses o más a temperatura ambiente y en su envase original, por ejemplo, envases de blíster de aluminio sellados.

En otra realización, se seleccionan aglutinantes adecuados del grupo que comprende almidones tales como pregelatinizado o modificado, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y similares o mezclas de los mismos.

Según las realizaciones descritas anteriormente, se seleccionan los lubricantes adecuados del grupo que comprende estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras, ácido bórico, aceites vegetales hidrogenados, cloruro, benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente el lubricante es estearilfumarato de sodio.

Según una realización, se seleccionan los deslizantes adecuados del grupo que comprende dióxido de silicio coloidal; silicatos tales como de aluminio, calcio y magnesio; talco y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

Según una realización, se seleccionan los agentes colorantes adecuados del grupo que comprende óxido férrico (rojo, amarillo, negro o mezclas) y tintes de alimentos, fármacos y cosméticos y similares o mezclas de los mismos.

Según una realización, se seleccionan los agentes de recubrimiento adecuados del grupo que comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, poli(acetato-ftalato de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, copolímeros de ácido metacrílico y similares o mezclas de los mismos.

En un aspecto, la composición farmacéutica de compuesto I está presente en una cantidad de entre 0,1 y 60,0% en peso, preferiblemente está presente en una cantidad de entre 0,1 y 50,0% en peso de la composición total, y la hidroclorotiazida está presente en una cantidad de 0,1 a 40,0% en peso de la composición total.

En una realización preferida, la composición farmacéutica del compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable está en forma de una sal de medoxomilo.

En la presente invención, el antagonista de receptor de angiotensina II específico, tal como compuesto I, y diuréticos seleccionados de tiazidas tales como hidroclorotiazida, se administran simultáneamente o se administran separada o secuencialmente como se describe anteriormente.

En particular, la forma de dosificación de la presente invención es una forma de dosificación sólida tal como comprimidos, cápsulas, polvos, saquitos, etc. La forma de dosificación preferida es en forma de comprimido o cápsula.

Es todavía un objeto adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que comprende compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables en una capa e hidroclorotiazida en la segunda capa.

Además, la forma de dosificación de comprimido bicapa puede comprender un recubrimiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante tecnología convencional bien conocida por los expertos en la materia tal como granulación en húmedo, granulación en seco y compresión directa y similares.

El proceso de granulación en húmedo de la presente invención preferido para preparar la composición farmacéutica del compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e hidroclorotiazida comprende las siguientes etapas:

a. disolver compuesto I e hidroclorotiazida con la mitad del glicolato sódico de almidón y la mitad de la crospovidona en un disolvente orgánico, formando una solución,

b. mientras se mezcla la solución, añadir celulosa microcristalina y combinarse en un granulador de alta cizalladura formando gránulos,

c. tamizar y secar los gránulos húmedos y moler los gránulos secos,

d. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto de glicolato sódico de almidón y crospovidona y mezclarlos,

e. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

f. comprimir la mezcla combinada formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

Otro proceso de granulación en húmedo de la presente invención preferido para preparar la composición farmacéutica del compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e hidroclorotiazida comprende las siguientes etapas:

a. disolver compuesto I e hidroclorotiazida con celulosa microcristalina, la mitad del glicolato sódico de almidón y la mitad de la crospovidona en un disolvente orgánico, formando una solución en un granulador de lecho fluido,

b. tamizar y secar los gránulos húmedos y moler los gránulos secos,

c. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto del glicolato sódico de almidón y crospovidona y mezclarlos,

d. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

e. comprimir la mezcla combinada formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

El proceso de granulación en seco de la presente invención preferido para preparar la composición farmacéutica de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e hidroclorotiazida comprende las siguientes etapas:

a. mezclar compuesto I e hidroclorotiazida con la mitad de la celulosa microcristalina, la mitad del glicolato sódico de almidón, la mitad de la crospovidona y la mitad del dióxido de silicio coloidal,

b. comprimirlos con la ayuda de un compactador,

c. tamizar esta mezcla en polvo,

d. añadir el resto de celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona y dióxido de silicio coloidal y mezclarlos,

e. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

f. comprimir la mezcla combinada formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

El proceso de compresión directa de la presente invención preferido para preparar la composición farmacéutica de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo e hidroclorotiazida comprende las siguientes etapas:

a. mezclar compuesto I e hidroclorotiazida con celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona y dióxido de silicio coloidal durante 15 a 30 min.

b. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

c. comprimir la mezcla en polvo final formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para prevenir o tratar la hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.

Según el objeto principal de la presente invención de obtener una uniformidad de contenido adecuada con formas de dosificación finales robustas, se ha diseñado esta composición farmacéutica oral compuesta por lo siguiente:

a. de 0,1 a 60,0% de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

b. de 0,1 a 40,0% de hidroclorotiazida

c. de 1,0 a 90,0% de celulosa microcristalina

d. de 0,1 a 30,0% de crospovidona

e. de 0,01 a 50,0% de glicolato sódico de almidón

f. de 0,01 a 20,0% de estearilfumarato de sodio

g. de 0,01 a 15,0% de dióxido de silicio coloidal.

Esta invención se define adicionalmente por referencia al siguiente ejemplo. Aunque el ejemplo no se pretende que limite el alcance de la presente invención, debería considerarse a la vista de la descripción detallada anteriormente. Resultará evidente para los expertos en la materia que pueden practicarse muchas modificaciones, tanto de materiales como de procedimientos, sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

a. 4,0% de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

b. 5,0% de hidroclorotiazida

c. 64,5% de celulosa microcristalina

d. 20,0% de crospovidona

e. 4,0% de glicolato sódico de almidón

f. 2,0% de estearilfumarato de sodio

g. 0,5% de dióxido de silicio coloidal.

La formulación de este ejemplo se fabrica según el proceso descrito anteriormente en la descripción.

Ejemplo 2

a. 4,0% de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

b. 10,0% de hidroclorotiazida

c. 64,0% de celulosa microcristalina

d. 15% de crospovidona

e. 4% de glicolato sódico de almidón

f. 2,0% de estearilfumarato de sodio

g. 1,0% de dióxido de silicio coloidal.

La formulación de este ejemplo se fabrica según el proceso descrito anteriormente en la descripción.

Ejemplo 3

a. 25,0% de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

b. 12,50% de hidroclorotiazida

c. 40,50% de celulosa microcristalina

d. 15% de crospovidona

e. 4% de glicolato sódico de almidón

f. 2,0% de estearilfumarato de sodio

g. 1,0% de dióxido de silicio coloidal.

La formulación de este ejemplo se fabrica según el proceso descrito anteriormente en la descripción.

Ejemplo 4 (ensayo de uniformidad de contenido)

Se ensayó la uniformidad de contenido de la composición farmacéutica de la presente invención (ejemplo 1) frente a un producto de referencia que incluye manitol, almidón de maíz y estearato de magnesio como algunos de los excipientes en lugar de glicolato sódico de almidón, crospovidona, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados del ensayo de uniformidad de contenido (%)

Nº de muestra	***Ejemplo 1*** ***Contenido de compuesto I***	***Ejemplo 1*** ***Contenido de hidroclorotiazida***	***Producto de referencia*** ***Contenido de compuesto I***	***Producto de referencia*** ***Contenido de hidroclorotiazida***
1	101,18	101,53	108,41	104,54
2	99,63	99,52	97,58	89,73
3	100,45	100,08	95,55	102,11
4	98,52	101,09	97,32	96,03
5	100,15	98,95	103,8	93,5
6	99,66	98,75	95,19	96,2
7	99,75	101,25	87,66	91,8
8	98,89	99,89	96,84	97,15
9	98,95	100,05	106,6	100,5
10	101,3	101,07	100,2	96,2
Media	99,848	100,218	98,915	96,776
DE	0,94	0,98	6,10	4,58
% de DER	0,94	0,98	6,17	4,74
Min.	98,52	98,75	87,66	89,73
Máx.	101,3	101,53	108,41	104,54

Producto de referencia: Compuesto I e hidroclorotiazida como ingredientes activos y manitol, almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal como ingredientes inactivos.

Ejemplo 5 (ensayo de perfil de disolución)

Se ensayó el perfil de disolución de la composición farmacéutica de la presente invención (ejemplo 1) en tampón fosfato a pH 7,8 y 37ºC usando un aparato USP 2 que gira a 50 rpm frente al producto de referencia que se menciona en el ejemplo 4. Se muestran a continuación los resultados en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados del ensayo de perfil de disolución (%)

Tiempo (min.)	***Ejemplo 1*** ***Contenido de compuesto I (%)***	***Ejemplo 1*** ***Contenido de hidroclorotiazida (%)***	***Producto de referencia*** ***Contenido de compuesto I (%)***	***Producto de referencia*** ***Contenido de hidroclorotiazida (%)***
5	75	80	51	60
10	85	88	72	78
15	90	92	80	83
20	95	95	85	88
30	97	98	92	94
45	99	100	95	96
60	101	101	98	99

Ejemplo 6 (ensayo de disgregación)

Se ensayó la disgregación de la composición farmacéutica de la presente invención (ejemplos 1, 2 y 3) frente al producto de referencia que se menciona en el ejemplo 4. Se muestran los resultados a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados del ensayo de disgregación (min.)

	Ejemplo 1	***Ejemplo 2***	***Ejemplo 3***	***Producto de referencia***
Tiempo (min.)	1,50	1,60	1,75	3,50

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende ácido 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il)metil)-1*H*-bencimidazol-7-carboxílico (compuesto I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más diuréticos como componentes eficaces, en la que dichos uno o más diuréticos se seleccionan de derivados de tiazida y la composición comprende además un disgregante seleccionado del grupo que comprende crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o mezclas de los mismos.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los derivados de tiazida se seleccionan del grupo que comprende hidroclorotiazida, metilclotiazida, bencilhidroclorotiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, politiazida, etiazida, ciclotiazida, bendroflumetiazida o hidroflumetiazida o mezclas de las mismas, preferiblemente la tiazida es hidroclorotiazida.

3. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 y 2, en la que el compuesto I o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están presentes en una cantidad de entre 0,1 y 60,0% en peso, y la hidroclorotiazida está presente en una cantidad de 0,1 a 40,0% en peso.

4. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I es medoxomilo.

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el disgregante es crospovidona y/o glicolato sódico de almidón.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que está presente crospovidona en una cantidad de entre 0,10 y 30,0% en peso de la composición total.

7. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 6, en la que la relación en peso de crospovidona a glicolato sódico de almidón está entre 30:1 y 1:100 en peso de la composición total.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que uno o más excipientes se seleccionan del grupo que comprende cargas y diluyentes, lubricantes, deslizantes, aglutinantes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento o mezclas de los mismos.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la carga y diluyente se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, lactosa, azúcares, sales inorgánicas, fosfato de calcio dibásico dihidratado y similares o mezclas de los mismos, preferiblemente la carga y diluyente es celulosa microcristalina.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el lubricante se selecciona del grupo que comprende estearilfumarato de sodio, polietilenglicol, ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ácido bórico, aceites vegetales hidrogenados, cloruro, benzoato y acetato de sodio, laurilsulfato de sodio o magnesio y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente el lubricante es estearilfumarato de sodio.

11. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 9 y 10, en la que la relación en peso de celulosa microcristalina a estearilfumarato de sodio está entre 100:1 y 1:100 en peso de la formulación total.

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el deslizante se selecciona del grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, silicatos tales como de aluminio, calcio y magnesio, talco y similares o mezclas de los mismos; preferiblemente el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

13. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, que comprende;

a. de 0,1 a 60,0% de compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo

b. de 0,1 a 40,0% de hidroclorotiazida

c. de 1,0 a 90,0% de celulosa microcristalina

d. de 0,1 a 30,0% de crospovidona

e. de 0,01 a 50,0% de glicolato sódico de almidón

f. de 0,01 a 20,0% de estearilfumarato de sodio

g. de 0,01 a 15,0% de dióxido de silicio coloidal.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica está exenta de estearato de magnesio.

15. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que la forma de dosificación final se administra por vía oral en forma de comprimidos, comprimidos bicapa, cápsulas, polvos o saquitos.

16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la forma de dosificación final es un comprimido.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el comprimido comprende opcionalmente una capa de recubrimiento.

18. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el comprimido está en forma de un comprimido bicapa que tiene el compuesto I o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una capa e hidroclorotiazida en la segunda capa.

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que el comprimido bicapa comprende opcionalmente una capa de recubrimiento.

20. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que la forma de dosificación final es una cápsula.

21. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 20, en la que la forma de dosificación final tiene una uniformidad de contenido menor de 2,0% de DER (desviación estándar relativa), preferiblemente menor de 1,0% de DER.

22. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 19, en la que la dureza del comprimido está entre 5 y 300 N, preferiblemente está entre 20 y 150 N.

23. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 19, en la que la fragilidad del comprimido es menor de un 1%.

24. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, en la que la composición farmacéutica tiene una larga vida útil de 24 meses o más a temperatura ambiente en su envase original.

25. Un proceso de granulación en húmedo para preparar la composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, que comprende las siguientes etapas;

a. disolver compuesto I e hidroclorotiazida con la mitad del glicolato sódico de almidón y la mitad de la crospovidona en un disolvente orgánico, formando una solución,

b. mientras se mezcla la solución, añadir celulosa microcristalina y combinarse en un granulador de alta cizalladura formando gránulos,

c. tamizar y secar los gránulos húmedos y moler los gránulos secos,

d. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto de glicolato sódico de almidón y crospovidona y mezclarlos,

e. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

f. comprimir la mezcla combinada formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

26. Un proceso de granulación en húmedo para preparar la composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, que comprende las siguientes etapas:

a. disolver compuesto I e hidroclorotiazida con celulosa microcristalina, la mitad del glicolato sódico de almidón y la mitad de la crospovidona en un disolvente orgánico, formando una solución en un granulador de lecho fluido,

b. tamizar y secar los gránulos húmedos y moler los gránulos secos,

c. añadir dióxido de silicio coloidal y el resto del glicolato sódico de almidón y crospovidona y mezclarlos,

d. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

e. comprimir la mezcla combinada formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

27. Un proceso de granulación en seco para preparar la composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, que comprende las siguientes etapas:

a. mezclar compuesto I e hidroclorotiazida con la mitad de la celulosa microcristalina, la mitad del glicolato sódico de almidón, la mitad de la crospovidona y la mitad del dióxido de silicio coloidal,

b. comprimirlos con la ayuda de un compactador,

c. tamizar esta mezcla en polvo,

d. añadir el resto de celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona y dióxido de silicio coloidal y mezclarlos,

e. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

f. comprimir la mezcla combinada formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

28. Un proceso de compresión directa para preparar la composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, que comprende las siguientes etapas:

a. mezclar compuesto I e hidroclorotiazida con celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, crospovidona y dióxido de silicio coloidal durante 15 a 30 min.

b. añadir estearilfumarato de sodio a esta mezcla y combinarlos hasta obtener una mezcla en polvo homogénea,

c. comprimir la mezcla en polvo final formando comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla en polvo.

29. La composición farmacéutica según cualquier reivindicación precedente, para prevenir o tratar hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.