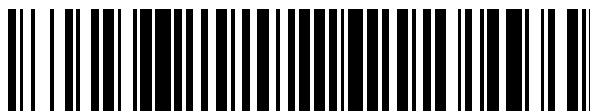


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 486**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2007 E 07847376 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2099431**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida estabilizada de candesartán cilexetilo**

30 Prioridad:

28.11.2006 ES 200603089
25.01.2007 US 886608 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2013

73 Titular/es:

LABORATORIOS LICONSA, S.A. (100.0%)
GRAN VIA CARLES III 98 ED. TRADE
08028 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:

JURADO SÁNCHEZ, FRANCISCO;
MORENO RUEDA, JUAN;
JOHANSSON, MONA;
ARROYO HIDALGO, SERGIO;
DEL CURA MEDINA, ESTÍBALIZ y
CONDE AGUILAR, SUSANA

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 426 486 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica sólida estabilizada de candesartán cilexetilo

5 Campo de la técnica

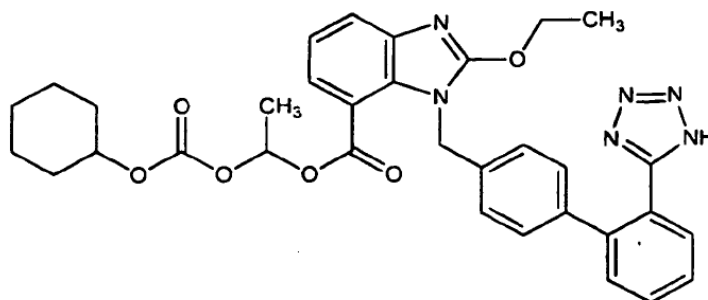
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden candesartán cilexetilo, que presentan una buena estabilidad del principio activo. La invención también se refiere al uso de las mismas en la preparación de formas de dosificación oral sólidas de candesartán cilexetilo.

10

Estado de la técnica anterior

El candesartán cilexetilo es la DCI (Denominación Común Internacional) del éster 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilico del ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico, que tiene la siguiente estructura química:

15



20 El candesartán cilexetilo es un principio activo que fue descrito por primera vez en la solicitud de patente europea EP-A-0459136. Dada su capacidad de actuar como antagonista de los receptores de angiotensina II, se emplea como agente antihipertensivo.

25 La solicitud de patente EP-A-0546358 describe que las composiciones sólidas que incluyen como principio activo un antagonista de los receptores de angiotensina II, como por ejemplo el candesartán cilexetilo, presentan una disminución en el contenido de principio activo con el paso del tiempo debido a la deformación de los cristales, causada, por ejemplo, por la presión, la abrasión o el calor aplicados durante la etapa de granulación o de compresión.

30 En EP-A-0546358 también se describe que dichas composiciones presentan una mayor estabilidad si incorporan en la formulación una sustancia oleosa seleccionada entre el grupo formado por hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes de cadena larga, ésteres de un ácido graso y un alcohol polihidroxílico, éteres de un alcohol de cadena larga y un alcohol polihidroxílico y polímeros o copolímeros de óxido de alquileo.

35 La solicitud de patente WO-A-2005/070398 describe que la incorporación de co-solventes en las formulaciones de candesartán cilexetilo también contribuye a la estabilización de dicho principio activo. Entre los co-solventes se describen: propilenglicol, polietilenglicol, etanol, glicerol, ésteres de propilenglicol y ésteres de polietilenglicol.

40 La solicitud de patente WO-A-2005/079751 describe otra solución técnica para mejorar la estabilidad de las composiciones de candesartán cilexetilo que consiste en la incorporación de lípidos y fosfolípidos. Entre los lípidos se describen ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, en particular, ésteres de ácidos grasos y glicerol. Entre los fosfolípidos se describen los fosfoglicéridos y los esfingolípidos.

45 La solicitud de patente WO-A-2005/084648 se describen composiciones farmacéuticas de candesartán cilexetilo estabilizadas con polímeros hidrosolubles, como por ejemplo, la goma xantana, el alcohol polivinílico, y la maltodextrina.

Dentro del estado de la técnica relevante se incluye también el documento EP1468683.

50 Por tanto, existe la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas alternativas de candesartán cilexetilo que presenten una buena estabilidad del principio activo.

Basándose en numerosos estudios, los presentes inventores han descubierto un grupo de agentes estabilizantes que permite la preparación de composiciones farmacéuticas de candesartán cilexetilo en las que el principio activo

presenta una buena estabilidad a lo largo del tiempo a pesar de haber sido sometido a un proceso de granulación y/o compresión.

Resumen de la invención

5 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica sólida que comprende candesartán cilexetilo, como principio activo, y un agente estabilizante.

10 También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica.

También se proporciona el uso de dicha composición para la preparación de formas de dosificación oral sólidas de candesartán cilexetilo.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un comprimido que contiene candesartán cilexetilo que comprende la composición farmacéutica de la invención.

Descripción de la invención

20 El objeto de la invención es una composición farmacéutica sólida para uso oral que comprende:

- a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de candesartán cilexetilo, y
- b) un agente estabilizante seleccionado entre el grupo formado por:
 - éteres de alcoholes C₁-C₄ monohidroxílicos y alcoholes C₂-C₉ polihidroxílicos,
 - sales alcalinas de ácidos grasos saturados, y
 - pantenol.

25 El principio activo

30 El principio activo de la composición de la invención es candesartán cilexetilo, que se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente EP-A-0459136.

35 En la composición de la invención se puede utilizar cualquier forma cristalina o amorfa del principio activo. Preferiblemente se usa una forma cristalina estable como la descrita en el Ejemplo Experimental 1 del documento EP-A-0459136.

El agente estabilizante

40 El agente estabilizante utilizado de acuerdo con la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en éteres de alcoholes C₁-C₄ monohidroxílicos y alcoholes C₂-C₉ polihidroxílicos, sales alcalinas de ácidos grasos saturados, y pantenol.

En la composición de la invención también se pueden utilizarse mezclas de los agentes estabilizantes mencionados.

45 A efectos de la presente invención, el término "ácidos grasos saturados" se refiere a aquellos ácidos grasos que tienen una cadena de átomos de carbono igual o superior a C₆, que no tienen insaturaciones del tipo doble o triple enlace en la cadena hidrocarbonada y que tienen un único grupo carboxílico. Dichos ácidos grasos pueden ser, por ejemplo, ácido caproico (C₆), ácido caprílico (C₈), ácido cáprico (C₁₀), ácido láurico (C₁₂), ácido mirístico (C₁₄), ácido palmítico (C₁₆), ácido esteárico (C₁₈), ácido araquídico (C₂₀), ácido behénico (C₂₂), y ácido lignocérico (C₂₄). También se incluyen mezclas de ácidos carboxílicos saturados procedentes de la hidrogenación y desdoblamiento de aceites y grasas naturales, como por ejemplo, ácidos grasos de coco hidrogenados, ácidos grasos de palma hidrogenados, ácidos grasos de colza hidrogenados, ácidos grasos de sebo hidrogenados, ácidos grasos de aceite de ricino hidrogenados. También se incluyen los ácidos carboxílicos que tienen una cadena de átomos de carbono igual o superior a C₆ y donde la cadena hidrocarbonada está ramificada, por ejemplo: ácido 2-etilhexanoico (C₈ ramificado), y ácido isoesteárico (C₁₈ ramificado).

55 Los alcoholes monohidroxílicos son aquellos alcoholes que tienen un único grupo hidroxilo. Entre ellos se incluyen: metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, n-pentanol, alcohol láurico (C₁₂), alcohol mirístico (C₁₄), alcohol palmítico (C₁₆), alcohol esteárico (C₁₈), alcohol behenílico (C₂₂). En el contexto de la presente invención, el término "alcoholes monohidroxílicos" también se refiere a aquellos alcoholes donde la cadena hidrocarbonada está ramificada, como por ejemplo isopropanol, isobutanol, sec-butanol, 2-etilhexanol (C₈ ramificado), alcohol isododecílico (C₁₂ ramificado), alcohol isotridecílico (C₁₃ ramificado), alcohol isoesteárico (C₁₈ ramificado), y alcohol 2-octildodecílico (C₂₀ ramificado).

Los ácidos hidroxycarboxílicos son ácidos carboxílicos o policarboxílicos que incluyen uno o más grupos hidroxilo en su estructura, tales como ácido glicólico (ácido hidroxietanoico), ácido láctico (ácido 2-hidroxiopropanoico), ácido glicérico (ácido 2,3-dihidroxiopropanoico), ácido tartrónico (ácido hidroxipropanodioico), ácido málico (ácido hidroxibutanodioico), ácido cítrico (ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico).

5 En el contexto de la presente invención, el término "alcoholes C₂-C₉ polihidroxicos" son aquellos alcoholes que tienen dos o más grupos hidroxilo en la molécula, por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, glicerina, diglicerina, triglicerina, sorbitol, y sorbitán.

10 Las sales alcalinas de ácidos grasos saturados, denominadas también jabones, están constituidas por un anión carboxilato procedente de la cadena de ácido graso saturada y por un catión de un metal alcalino, por ejemplo, litio, sodio o potasio. Entre otras se pueden mencionar: palmitato sódico, estearato sódico, estearato potásico, palmitato potásico y miristato sódico.

15 El pantenol es la denominación común de la 2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxi-propil)-3,3-dimethylbutanamida, que también se denomina provitamina B5. El compuesto tiene un centro quiral y tanto la forma racémica (DL-pantenol), como el producto ópticamente activo D-pantenol están disponibles en el mercado. Cualquiera de ellos es apropiado para ser utilizado en la composición de la invención como agente estabilizante del candesartán cilexetilo.

20 Entre los ésteres de ácidos grasos saturados y alcoholes monohidroxicos se incluyen, por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de n-butilo, palmitato de 2-etilhexilo, estearato de 2-etilhexilo, miristato de 2-octildodecilo, isoestearato de 2-etilhexilo, isoestearato de isoestearilo, isononanoato de isononilo. Ésteres de este tipo están disponibles en el mercado, por ejemplo, bajo los nombres comerciales PRISORINE® y PRIOLUBE® de Uniqema, o WAGLINOL® y LASEMUL® de Industrial Química Lasem.

25 En general, los ésteres denominados estearatos contienen una mezcla de los ácidos C₁₆ (palmítico) y C₁₈ (esteárico), en los que éste último es el componente mayoritario, si bien también se comercializan estearatos con un contenido en ácido esteárico próximo al 100%.

30 Éteres de alcoholes C₁-C₄ monohidroxicos y alcoholes C₂-C₉ polihidroxicos pueden incluir, por ejemplo, monoetil éter de dietilenglicol, monobutil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monobutil éter de trietilenglicol, monoetil éter de trietilenglicol, monometil éter de etilenglicol y mono-n-propil éter de dietilenglicol. Dichos éteres están disponibles en el mercado, por ejemplo, bajo los nombres comerciales de DOWANOL®, CELLOSOLVE® y CARBITOL® de Dow.

35 Preferiblemente el agente estabilizante se selecciona entre ésteres de ácidos hidroxycarboxílicos y alcoholes C₁-C₄ monohidroxicos y éteres de alcoholes C₁-C₄ monohidroxicos y alcoholes C₂-C₉ polihidroxicos.

40 Preferiblemente el agente estabilizante es un éter de un alcohol C₁-C₄ monohidroxico y un alcohol C₂-C₉ polihidroxico, más preferiblemente es el éter etílico del dietilenglicol.

Procedimiento de preparación

45 También forma parte de la invención un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica sólida de candesartán cilexetilo, que comprende mezclar el principio activo con el agente estabilizante y moldear la mezcla.

Preferiblemente el moldeo de la mezcla se lleva a cabo mediante granulación o por compresión a presión elevada, de manera que se puedan preparar gránulos o comprimidos.

50 Por ejemplo si el agente estabilizante es un producto sólido se puede añadir directamente sobre el principio activo, y la mezcla se puede moldear por compresión. También se puede añadir un disolvente y efectuar una etapa de granulación y un secado posterior. Si el agente estabilizante es un producto líquido también se puede añadir directamente por pulverización sobre el principio activo, seguido de amasado y granulación. Si el agente estabilizante es un producto con un punto de fusión comprendido aproximadamente entre 30° C y 90° C se puede añadir en estado fundido. También se pueden preparar sendas disoluciones o dispersiones del agente estabilizante y del principio activo y pulverizarlas sobre un excipiente inerte sólido pulverulento, y seguidamente se puede proceder al amasado, granulación y secado convencionales de la composición. En el caso de emplear un disolvente, el disolvente no debe ejercer ningún efecto perjudicial sobre el principio activo, tal como por ejemplo, agua, etanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno o dimetilformamida.

60 La incorporación del agente estabilizante a la composición sólida de la invención permite estabilizar el principio activo en los procesos de amasado, granulación y compresión.

Como es bien conocido por el experto en la materia, en el procedimiento de preparación de las composiciones sólidas de la invención se pueden emplear diversos agentes auxiliares que se pueden añadir en la etapa apropiada para dar las propiedades mecánicas y de liberación apropiadas. Preferiblemente, el agente auxiliar de la presente invención se utiliza durante la etapa de moldeo.

5 Formas sólidas para administración oral

Forma parte también de la invención el uso de las composiciones de la invención para la preparación de formas de dosificación sólidas de candesartán cilexetilo para administración oral.

10 Preferiblemente las formas farmacéuticas sólidas de candesartán cilexetilo para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados o pellets, que pueden eventualmente estar recubiertos con una o varias capas funcionales y/o no funcionales. Los comprimidos son formas de dosificación preferidas.

15 También forma parte del objeto de la invención un comprimido de candesartán cilexetilo que comprende una cantidad de la composición de la invención que sea suficiente como para proporcionar una dosis unitaria efectiva de candesartán cilexetilo y al menos un agente auxiliar.

20 Como ya se ha mencionado anteriormente, el candesartán cilexetilo es un principio activo efectivo para el tratamiento de la hipertensión. Para efectuar dicho tratamiento, el candesartán cilexetilo se puede administrar en forma de comprimidos por vía oral.

La dosis unitaria efectiva de candesartán cilexetilo puede estar comprendida entre 1 mg y 50 mg por día, preferiblemente entre 2 mg y 30 mg por día.

25 El agente auxiliar se puede seleccionar entre el grupo que consiste en: diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, antiadherentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes, y/o mezclas de los mismos.

30 Los diluyentes son excipientes inertes que facilitan la compresión de materiales pulverulentos y dotan de resistencia a los comprimidos. Entre los diluyentes se incluyen almidón de maíz, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa silicada, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, sacarosa, fructosa, dextrosa, y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente se emplean almidón de maíz y manitol.

35 Los agentes aglutinantes son compuestos capaces de impartir propiedades cohesivas a los materiales pulverulentos, de modo que se mejoran las características de fluidez de la composición. El agente aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente se emplea hidroxipropilcelulosa.

40 Los agentes disgregantes son excipientes que promueven una rápida rotura del comprimido cuando éste se introduce en medio acuoso, y también una rápida disgregación de los gránulos de manera que se produce una liberación del principio activo más rápida. Los disgregantes se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, crospovidona, croscarmelosa sódica y/o mezclas de los mismos. Dichos agentes disgregantes pueden incorporarse a la fase intragranular y/o en la fase extragranular.

50 Los lubricantes y antiadherentes son excipientes que reducen las tensiones interparticulares, impiden la adhesión de las partículas, y mejoran la fluidez de las composiciones granuladas o pulverulentas. Los lubricantes se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en talco, sales alcalinotérricas del ácido esteárico, especialmente los estearatos magnésico y cálcico, ácido esteárico, palmitoestearato de glicerina, fumarato de estearilo, y/o mezclas de los mismos. La sílice coloidal es el agente antiadherente más preferido.

55 Las composiciones de esta invención pueden contener además edulcorantes, aromatizantes, con el objeto de conseguir unas características organolépticas (aroma y sabor) adecuadas que sean aceptables por los pacientes. Entre los edulcorantes se incluyen sacarina sódica, aspartamo, manitol, xilitol, sacarosa, sorbitol y glicirricinato amónico. Entre los aromatizantes se incluyen aromas de frutas y plantas, por ejemplo naranja, anís, menta, etc.

Los agentes colorantes adecuados que se pueden incorporar a los comprimidos de la invención se pueden seleccionar entre aquellos que están aprobados para su uso oral.

60 El recubrimiento de los comprimidos puede realizarse por métodos bien conocidos por el experto en la materia, como los descritos en el libro Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 [ISBN 0 683 306472]. Entre los agentes formadores de películas empleados

para recubrir los comprimidos se incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol sólido, y alcohol polivinílico. Entre los agentes auxiliares adecuados se incluyen pigmentos, plastificantes, y tensioactivos.

5 En manuales de consulta accesibles para el experto en la materia, como el libro Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition, London, Pharmaceutical Press, 2003 [ISBN 0 85369 472 9], se encuentra información sobre las características de los agentes auxiliares, donde, además se incluyen los nombres comerciales de agentes auxiliares disponibles en el mercado.

10 En las formas farmacéuticas sólidas de la invención, como son los granulados y los comprimidos, el candesartán cilexetilo está habitualmente en una concentración que varía de un 0,5% a un 35% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente de un 1% a un 15% en peso, aún más preferiblemente de un 2% a un 10%. El agente estabilizante puede estar en una concentración que varía de un 0,1% a un 20% en peso respecto al peso total de la composición, más preferiblemente de un 0,5% a un 10% en peso, aún más preferiblemente de un 1% a un 5% en peso.

La forma de dosificación farmacéutica sólida (por ejemplo los comprimidos) puede incluir otro principio activo seleccionado entre el grupo que consiste en diuréticos, vasodilatadores e inhibidores de la ACE. Entre los agentes diuréticos se incluyen, por ejemplo, acetazolamida, alipamida, benzolamide, clopamida, furosemida e hidrocortiazida. Entre los vasodilatadores se incluyen, por ejemplo, felodipino, nicardipino y nifedipino. Entre los inhibidores de la ACE se incluyen, por ejemplo, perindopril, lisinopril y ramipril. Preferiblemente comprende un agente diurético, más preferiblemente hidrocortiazida.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención es un comprimido de candesartán cilexetilo que comprende:

- 25 a) de un 1% a un 15% en peso de candesartán cilexetilo
- b) de un 1% a un 10% en peso de aglutinante
- c) de un 1% a un 6% en peso de agente estabilizante seleccionado entre el grupo que consiste en éter monoetilico de dietilenglicol, DL-pantenol y palmitato potásico.
- 30 d) de un 47% a un 96,9% en peso de diluyente,
- e) de un 0,1% a un 2% en peso de lubricante, y
- f) de un 0% a un 20% de un principio activo diurético.

Preferiblemente el agente aglutinante es hidroxipropilcelulosa, el agente diluyente se selecciona entre el grupo que consiste en manitol, lactosa, almidón de maíz y/o una mezcla de los mismos, y el agente lubricante es estearato magnésico.

Una realización preferida es un comprimido que comprende hidrocortiazida como principio activo diurético, y más preferiblemente entre un 6% y un 10% en peso.

El porcentaje en peso se refiere respecto al peso total de la composición.

Sorprendentemente se ha observado que las composiciones sólidas de candesartán cilexetilo que contienen un agente estabilizante seleccionado entre el grupo descrito anteriormente presentan una buena estabilidad en los ensayos de estabilidad acelerada a 40° C y 75% de humedad relativa, y también a 50° C de temperatura. Dichos ensayos indican que el contenido de productos de degradación en dichas composiciones era significativamente inferior al de los valores obtenidos en composiciones sin el agente estabilizante.

Por otra parte, este porcentaje en una composición similar sin agente estabilizante pasa del 0,28% al 1,84% después de 28 días a 50° C.

Los ejemplos que siguen a continuación se proporcionan para ilustrar la invención de forma suficientemente completa.

55 Ejemplos

Ejemplo 1 comparativo Preparación de comprimidos que contienen 4 mg de candesartán cilexetilo y citrato de trietil como agente estabilizante

60 Todos los porcentajes que se indican en los ejemplos son porcentajes en peso respecto al peso total de la composición.

En un recipiente se mezclaron 15,4 g (3,1%) de candesartán cilexetilo, 345,5 g (69,1%) de lactosa, y 77,5 g (15,5%) de almidón de maíz.

5 La mezcla se granuló con una solución acuosa de 40 g (8%) de hidroxipropilcelulosa y 20 g (4%) de citrato de trietilo como agente estabilizante.

El granulado resultante se secó en una estufa a una temperatura de 50° C hasta una humedad inferior al 3%.

10 Los gránulos se tamizaron, se añadieron 1,5 g (0,3%) de estearato magnésico, y se mezclaron.

El granulado lubricado se comprimió a razón de 130 mg con un punzón de 7 mm de diámetro en una comprimadora (Fette 1021i).

15 Se obtuvieron comprimidos de 130 mg de peso, cada uno de los cuales contenía 4 mg de candesartán cilexetilo.

Ejemplos 2 a 8 Preparación de comprimidos conteniendo 4 mg de can-desartán cilexetilo y diferentes agentes estabilizantes

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se prepararon comprimidos de 130 mg de peso que contenían 4 mg de candesartán cilexetilo y los agentes estabilizantes descritos en la Tabla I:

TABLA I

| Ejemplo | Agente estabilizante | Cantidad (% en peso) |
|---------------|---------------------------------|----------------------|
| 2 comparativo | Miristato de 2-octildodecilo | 4 |
| 3 comparativo | Isoestearato de isoestearilo | 4 |
| 4 | Monoetil éter de dietilenglicol | 4 |
| 5 comparativo | Estearato de butilo | 4 |
| 6 | DL-pantenol | 4 |
| 7 | Palmitato potásico | 4 |
| 8 comparativo | Citrato de trietilo | 1 |

25 Ejemplo 9 Preparación de comprimidos que contienen 8 mg de candesartán cilexetilo, 12,5 mg de hidroclorotiazida, y citrato de trietilo como agente estabilizante

30 En un recipiente se mezclaron 24,2 g (4,8%) de candesartán ci-lexetilo, 37,8 g (7,6%) de hidroclorotiazida, 316,6 g (63,3%) de lactosa, y 72,4 g (14,5%) de almidón de maíz.

35 La mezcla se granuló con una solución acuosa de 37,2 g (7,5%) de hidroxipropilcelulosa y 10 g (2%) de citrato de trietilo como agente estabili-zante.

El granulado obtenido se secó en una estufa a una temperatura de 50° C hasta una humedad inferior al 3%.

Los gránulos se tamizaron, se añadieron 1,5 g (0,3%) de estearato magnésico, y se mezclaron.

El granulado lubricado se comprimió a razón de 165 mg con un punzón de 7 mm de diámetro en una comprimadora (Fette 1021i).

40 Se obtuvieron comprimidos de 165 mg de peso, cada uno de los cuales contenía 8 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

45 Ejemplo comparativo Preparación de comprimidos que contienen 4 mg de candesartán cilexetilo y sin agente estabilizante

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se prepararon comprimidos de 130 mg de peso que no contenían agente estabilizante.

Ejemplo 10 Ensayo de estabilidad

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 1 a 8 y en el Ejemplo comparativo se sometieron a un ensayo de estabilidad acelerada en estufa bajo dos condiciones distintas:

- 5 - 40° C y 75% de humedad relativa (HR), y
- 50° C

Mediante análisis por HPLC se determinó el contenido de impurezas en los comprimidos al inicio del ensayo y después de haber permanecido 14 días y 28 días en las condiciones mencionadas.

10 Para preparar las muestras se transfirieron 10 comprimidos a un matraz aforado de 25 ml. Se añadieron aproximadamente 3 ml de metanol y se sumergió el matraz en un baño de ultrasonidos hasta completar la disgregación de los comprimidos. A continuación se añadieron aproximadamente 5 ml de acetonitrilo, y se sumergió el matraz nuevamente en el baño de ultrasonidos durante 15 minutos. Se enrasó el matraz con acetonitrilo y se mezcló. La suspensión obtenida se filtró, y la solución resultante se empleó para analizar el contenido en impurezas por HPLC.

20 El equipo de HPLC consistió en un sistema Waters Alliance con detección UV a 254 nm, columna del tipo L1 (según especificaciones USP), a una temperatura de 25° C, con un caudal de 1 ml/min y un volumen de inyección de 10 µl.

La fase móvil estaba constituida por una mezcla de una solución A (v/v) (tampón acuoso de ácido trifluoroacético al 0,1% en volumen/volumen) y de acetonitrilo.

25 Durante el análisis la fase móvil empleada tenía un 45% de solución A y un 55% de acetonitrilo, excepto en el período comprendido entre los minutos 15 y 25, en el que se empleó una mezcla formada por un 5% de solución A y un 95% de acetonitrilo.

30 En la Tabla II se presentan los resultados de la estabilidad expresados como el porcentaje de productos de degradación con respecto al principio activo que se encontraron en los comprimidos en el inicio del ensayo de estabilidad y tras los ensayos de estabilidad acelerada:

TABLA II

| Ejemplo | Inicio | 14 días 40° C 75% HR | 28 días 40° C 75% HR | 14 días 50° C | 28 días 50° C |
|---------------|--------|----------------------------|----------------------------|------------------|------------------|
| 1 comparativo | 0,30 | 0,31 | 0,31 | 0,37 | 0,45 |
| 2 comparativo | 0,26 | 0,51 | 0,41 | 0,53 | 0,57 |
| 3 comparativo | 0,25 | 0,39 | 0,39 | 0,50 | 0,56 |
| 4 | 0,24 | 0,31 | 0,26 | 0,40 | 0,40 |
| 5 comparativo | 0,24 | 0,27 | 0,34 | 0,33 | 0,47 |
| 6 | 0,26 | 0,32 | 0,42 | 0,45 | 0,69 |
| 7 | 0,28 | 0,39 | 0,54 | 0,57 | 1,00 |
| 8 comparativo | 0,22 | 0,28 | 0,33 | 0,38 | 0,48 |
| Comparativo | 0,28 | 0,83 | 1,13 | 1,39 | 1,84 |

35 Se puede observar que el contenido de los productos de degradación en las muestras de los comprimidos preparados a partir de las composiciones de la invención es significativamente inferior al de la muestra de los comprimidos preparados a partir de formulaciones que no contienen un agente estabilizante.

Por tanto, se puede concluir que las composiciones de candesartán cilexetilo de la invención presentan una buena estabilidad del principio activo.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica sólida para uso oral que comprende:
- a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de candesartán cilexetilo, y
 - b) un agente estabilizante seleccionado entre el grupo que consiste en:
 - i) éteres de alcoholes C₁-C₄ monohidroxílicos y alcoholes C₂-C₉ polihidroxílicos,
 - ii) sales alcalinas de ácidos grasos saturados, y
 - iii) pantenol.
- 2.- La composición según la reivindicación 1 caracterizada porque el agente estabilizante se selecciona entre éteres de alcoholes C₁-C₄ monohidroxílicos y alcoholes C₂-C₉ polihidroxílicos.
- 3.- La composición según la reivindicación 2 caracterizada porque el agente estabilizante es el éter etílico del dietilenglicol.
- 4.- Un procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende mezclar el candesartán cilexetilo con el agente estabilizante y moldear la mezcla.
- 5.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de formas de dosificación oral sólidas de candesartán cilexetilo.
- 6.- Un comprimido de candesartán cilexetilo que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis unitaria efectiva de candesartán cilexetilo y al menos un agente auxiliar.
- 7.- El comprimido según la reivindicación 6 caracterizado porque el contenido de agente estabilizante es de un 0,5% a un 10% en peso respecto al peso total de la composición.
- 8.- El comprimido según la reivindicación 7 caracterizado porque el contenido de agente estabilizante es de un 1% a un 5% en peso respecto al peso total de la composición.
- 9.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizado porque el contenido de candesartán cilexetilo es de un 1% a un 15% en peso respecto al peso total de la composición.
- 10.- El comprimido según la reivindicación 9 caracterizado porque el contenido de candesartán cilexetilo es de un 2% a un 10% en peso respecto al peso total de la composición.
- 11.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 caracterizado porque comprende otro principio activo seleccionado entre el grupo que consiste en diuréticos, vasodilatadores e inhibidores de la ACE.
12. Un comprimido de candesartán cilexetilo caracterizado porque comprende:
- a) de un 1% a un 15% en peso de candesartán cilexetilo
 - b) de un 1% a un 10% en peso de aglutinante
 - c) de un 1% a un 6% en peso de agente estabilizante seleccionado entre el grupo que consiste en éter monoetílico de dietilenglicol, DL-pantenol y palmitato potásico.
 - d) de un 47% a un 96,9% en peso de diluyente,
 - e) de un 0,1% a un 2% en peso de lubricante, y
 - f) de un 0% a un 20% de un principio activo diurético.
- 13.- Un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 caracterizado porque comprende hidroclorotiazida.