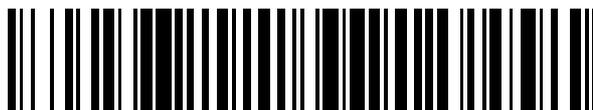


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 941**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/10** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2006 E 10156812 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2210888**

54 Título: **Candesartán cilexetilo micronizado estable y métodos para preparar el mismo**

30 Prioridad:

**10.05.2005 US 679952 P**

**11.05.2005 US 680115 P**

**24.05.2005 US 684455 P**

**10.08.2005 US 707417 P**

**19.08.2005 US 709954 P**

**13.09.2005 US 716995 P**

**29.09.2005 US 722388 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.11.2013**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.**  
**(100.0%)**  
**5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190**  
**49131 PETAH TIQVA, IL**

72 Inventor/es:

**KURGAN, ZIV y**  
**PESACHOVICH, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 429 941 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

Candesartán cilexetilo micronizado estable y métodos para preparar el mismo

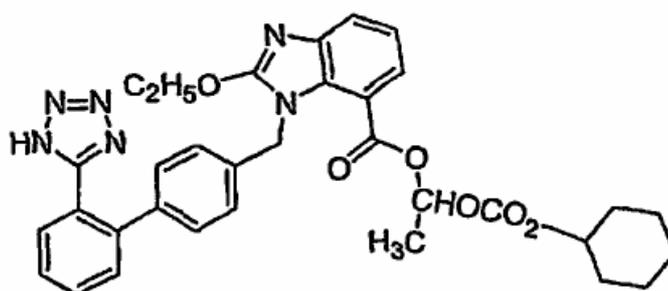
5 **Campo de la invención**

La presente invención abarca candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas del mismo.

10 **Antecedentes de la invención**

El candesartán (CNS) es un antagonista del receptor de angiotensina II, subtipo AT<sub>1</sub>, potente, de acción prolongada y selectivo. El candesartán es un agente terapéutico útil para tratar enfermedades del sistema circulatorio tales como enfermedades hipertensivas, enfermedades cardíacas (por ejemplo hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, etc.), accidentes cerebrovasculares, apoplejía cerebral y nefritis, entre otros. El candesartán cumple el requisito de potencia alta pero se absorbe escasamente cuando se administra por vía oral. Por tanto, se desarrolló el profármaco candesartán cilexetilo. Durante la absorción a partir del tracto gastrointestinal, el candesartán cilexetilo se hidroliza rápida y completamente en candesartán. El nombre químico para el candesartán es: ácido 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxílico. El nombre químico para el candesartán cilexetilo es 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'bifenil]-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilato de (±)-1-[[ciclohexiloxi]carbonil]oxi]etilo.

El candesartán cilexetilo es un polvo de color blanco a blanquecino y es moderadamente soluble en agua y en metanol. Aunque el candesartán cilexetilo contiene un centro asimétrico en la parte éster de la molécula, se vende como mezcla racémica.



Candesartán cilexetilo

La angiotensina II se forma a partir de angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, cininasa II). La angiotensina II es el principal agente hipertensor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. La angiotensina II ayuda a mantener la presión sanguínea constante a pesar de fluctuaciones en el estado de hidratación, ingesta de sodio y otras variables fisiológicas de una persona. La angiotensina II también realiza las tareas reguladoras de inhibir la excreción de sodio por los riñones, inhibir la recaptación de norepinefrina y estimular la biosíntesis de aldosterona. El candesartán bloquea los efectos vasoconstrictor y de secreción de aldosterona de la angiotensina II bloqueando selectivamente la unión de angiotensina II al receptor AT<sub>1</sub> en muchos tejidos, tales como músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Al inhibir la unión de la angiotensina II a receptores AT<sub>1</sub>, el candesartán interrumpe la vasoconstricción mediada por receptores AT<sub>1</sub>. Se ha encontrado que el bloqueo de la vasoconstricción mediante angiotensina II es beneficioso para pacientes con hipertensión. La Food and Drug Administration de los Estados Unidos ha aprobado el candesartán para el tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensores.

La patente estadounidense n.º 5.196.444 (la patente '444) se refiere a una forma cristalina de candesartán cilexetilo, el cristal de tipo C, que tiene los siguientes espaciados reticulares: 3,5, 3,7, 3,8, 4,0, 4,1, 4,3, 4,4, 4,6, 4,8, 5,1, 5,2, 6,9, 7,6, 8,8, 9,0 y 15,9 Å, con intensidades de pico variables. Los cristales de tipo C reivindicados por el documento US'444, se dice que son estables al calentamiento, pero no se aportan datos que lo apoyen.

Esta forma cristalina también se menciona en Chem. Pharm. Bull., 47 (2), 182-186 (1999), en donde se denomina forma I, y muestra la misma caracterización de rayos X que los cristales de tipo C de la patente '444.

El comprimido comercial Atacand® parece contener el principio activo en tamaños de partícula reducidos. El tamaño de partículas pequeño se logra habitualmente mediante molienda o micronización. La reducción del tamaño de partícula de candesartán cilexetilo, sin embargo, mostró que tenía un efecto adverso sobre su estabilidad química.

En vista de lo anterior, existe una necesidad para producir un candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino.

## 5 Sumario de la invención

En una realización, la presente invención barca candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino tal como se define en la reivindicación 1. Se ha observado sorprendentemente que el desetil-candesartán (desetil-CNS) dentro del candesartán cilexetilo estable no aumenta a más de aproximadamente el 0,1% p/p determinado mediante HPLC en relación con la cantidad inicial de candesartán cilexetilo, cuando el candesartán cilexetilo estable se mantiene a una temperatura de aproximadamente 55°C durante al menos 2 semanas.

El candesartán cilexetilo es la forma I cristalina, caracterizado por difractograma de rayos X que tiene picos a aproximadamente 5,6, 9,8, 17,0, 18,5, y  $22,2 \pm 0,2$  grados dos-theta. Este candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino puede caracterizarse adicionalmente por un termograma de DSC que tiene una endoterma con una temperatura pico de al menos aproximadamente 158,0°C seguido por un pico exotérmico provocado por descomposición.

Otra realización de la invención abarca un procedimiento para la preparación de candesartán cilexetilo micronizado estable de tamaño de partícula fino tal como se define en la reivindicación 1, que comprende suspender una muestra de candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino en un disolvente adecuado durante una cantidad de tiempo adecuada y recuperar el candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino, en el que el desetil-candesartán (desetil-CNS) dentro del candesartán cilexetilo estable no aumenta a más de aproximadamente el 0,1% p/p determinado mediante HPLC en relación con la cantidad inicial de candesartán cilexetilo, cuando el candesartán cilexetilo estable se mantiene a una temperatura de aproximadamente 55°C durante al menos 2 semanas.

El disolvente es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y más preferiblemente metanol o etanol. La suspensión se realiza a una temperatura de al menos aproximadamente 15°C. También puede usarse este procedimiento con el fin de estabilizar adicionalmente el candesartán cilexetilo.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino tal como se define en la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable y métodos de tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio usando el mismo. El candesartán cilexetilo es la forma I.

## Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra el patrón de difracción de rayos X de polvo para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino.

La figura 2 ilustra el patrón de difracción de rayos X de polvo para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino tras suspensión en el disolvente adecuado.

La figura 3 ilustra el termograma de DSC para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino.

La figura 4 ilustra el termograma de DSC para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino obtenido tras suspensión.

## Descripción detallada de la invención

El tamaño de partícula puede afectar a las propiedades de solubilidad de un compuesto, como el candesartán cilexetilo. La reducción del tamaño de partícula es un método de formulación de materiales que tienen solubilidad baja, como el candesartán cilexetilo. La reducción del tamaño de partícula también puede aumentar la velocidad de disolución de un compuesto, y por tanto, su biodisponibilidad. Sin querer limitarse a la teoría, la velocidad de disolución potenciada se logra con el incremento en el área superficial como resultado de la reducción del tamaño de partícula. En ocasiones, la velocidad de disolución de un fármaco escasamente soluble es el factor limitante de velocidad en su velocidad de absorción por el cuerpo. Sin embargo, estos fármacos pueden estar biodisponibles más fácilmente si se administran en estado finamente dividido.

El tamaño de partícula también puede afectar a cómo de libremente fluirán pasando entre sí cristales o una forma pulverizada de un fármaco, lo que tiene consecuencias en el procedimiento de producción de productos farmacéuticos que contienen el fármaco.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tamaño de partícula fino" se refiere a una muestra que comprende partículas que tienen un diámetro máximo de no más de aproximadamente 20 µm.

Tal como se usa en el presente documento, el término “estable” en referencia a candesartán cilexetilo significa candesartán cilexetilo en el que el nivel de la impureza de desetil-candesartán (desetil-CNS) no aumenta a más de aproximadamente el 0,1% p/p determinado mediante HPLC, en relación con el candesartán cilexetilo, cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente 55°C durante al menos 2 semanas.

5 La presente invención proporciona candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino tal como se define en la reivindicación 1. El candesartán cilexetilo es la forma I cristalina.

10 El candesartán cilexetilo de forma I puede caracterizarse mediante picos de difracción de rayos X principales a aproximadamente 5,6, 9,8, 17,0, 18,5 y  $22,2 \pm 0,2$  grados dos-theta. La forma I se representa sustancialmente en la figura 2. Este candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino se caracteriza adicionalmente por un termograma de DSC que tiene una endotermia con una temperatura pico de al menos aproximadamente 158,0°C seguida por un pico exotérmico provocado por descomposición, sustancialmente tal como se representa en la figura 4.

15 La presente invención también abarca procedimientos para la preparación de candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino tal como se define en la reivindicación 1. Los procedimientos comprenden:

- 20 a) proporcionar una muestra de candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino;
- b) suspender la muestra en al menos un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> durante de aproximadamente 16 a aproximadamente 48 horas;
- 25 c) recuperar candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino.

Preferiblemente, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es metanol o etanol. Preferiblemente, la suspensión en la etapa b) se realiza a una temperatura de al menos aproximadamente 15°C, más preferiblemente, a una temperatura de entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 50°C, y lo más preferiblemente, a una temperatura de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 35°C. Preferiblemente, la muestra se suspende durante de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 horas.

30 El candesartán cilexetilo estable de tamaño de partícula fino tal como se define en la reivindicación 1 puede recuperarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como enfriar la muestra, eliminar por filtración el disolvente, lavar las partículas, preferiblemente con el disolvente añadido en la etapa a) y secar las partículas, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60°C a presión reducida.

35 El candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino proporcionado en la etapa a) puede obtenerse directamente a partir de la síntesis de candesartán cilexetilo o triturando una muestra de candesartán cilexetilo con el fin de disminuir su tamaño hasta un diámetro máximo de no más de aproximadamente 20 µm.

40 La trituración del candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino puede realizarse mediante cualquier método conocido de reducción del tamaño de partícula empezando con cristales, agregados de polvo y polvo grueso de candesartán cilexetilo o bien cristalino o bien amorfo. Las operaciones principales de reducción de tamaño convencional son molienda de un material de materia prima y clasificación del material molido por tamaño.

45 Un molino de energía de fluido, o micronizador, es un tipo especialmente preferido de molino por su capacidad para producir partículas de pequeño tamaño en una distribución de tamaño estrecha. La materia prima debe proporcionarse en un intervalo de tamaño medio de partícula de aproximadamente 12 a 20 µm que puede lograrse usando un molino de bolas, rodillos o martillos convencional si es necesario. Como los expertos en la técnica conocen, los molinos de energía de fluido usan la energía cinética de colisión entre partículas suspendidas en una corriente de fluido que se mueve rápidamente (normalmente aire) para escindir las partículas. Las partículas suspendidas se inyectan a presión en una corriente de gas que recircula. Las partículas menores se llevan por el aire dentro del molino y se arrastran al interior de un conducto de ventilación y se recogen. El conducto de ventilación puede estar conectado a un clasificador de tamaño de partícula tal como un ciclón. Los molinos de energía de fluido están diseñados de manera que las partículas se clasifican por su masa. Sólo las partículas con un momento en un determinado intervalo entrarán en el conducto de ventilación y se recogerán. Las fuerzas centrífugas sirven para clasificar las partículas en un molino de energía de fluido. Cuando se muele en otro tipo de molino, puede producirse una composición de polvo según esta invención usando técnicas de separación ciclónicas o de centrifugación.

50 Se suspendieron muestras de candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino tal como se describió anteriormente. Se estudiaron la temperatura pico y la estabilidad de la muestra suspendida durante dos semanas. Los resultados se resumen en la tabla 1. Los valores se notifican como porcentaje en peso (% p/p) tal como se determinaron mediante HPLC.

65 Tabla 1: Correlación entre resultados de estabilidad de muestras de candesartán cilexetilo y su temperatura pico

(medida mediante DSC)

| Preparación                                    | Temperatura pico [°C] | Tiempo    | desetil-CNS | 1-N-etil-CNS | 2-N-etil-CNS |
|--|-----------------------|-----------|-------------|--------------|--------------|
| Tamaño de partícula fino                       | 153,9                 | T=0       | 0,24        | 0,04         | 0,17         |
|  |                       | 2 semanas | 0,41        | 0,08         | 0,29         |
| Muestra suspendida de tamaño de partícula fino | 158,9                 | T=0       | 0,08        | 0,02         | 0,06         |
|  |                       | 2 semanas | 0,10        | 0,02         | 0,07         |
| Tamaño de partícula fino                       | 155,7                 | T=0       | 0,04        | LTDL         | LTDL         |
|  |                       | 2 semanas | 0,14        | LTDL         | 0,09         |
| Muestra suspendida de tamaño de partícula fino | 158,4                 | T=0       | 0,03        | LTDL         | LTDL         |
|  |                       | 2 semanas | 0,06        | LTDL         | LTDL         |

Los resultados en la tabla 1 demuestran que la temperatura pico y la estabilidad de las muestras de tamaño de partícula fino aumentan significativamente tras la suspensión.

5 La duración de la suspensión también es un factor importante para la estabilidad de candesartán cilexetilo, tal como se muestra en la tabla 2. Los valores se notifican como porcentaje en peso (% p/p) tal como se determinó mediante HPLC.

10 Tabla 2a: Correlación entre tiempo de suspensión y temperatura pico de candesartán cilexetilo, medida mediante DSC y estabilidad

| Tiempo de suspensión [h] | Temperatura pico [°C] | Tiempo    | desetil-CNS |
|--------------------------|-----------------------|-----------|-------------|
| 2                        | 157,3                 | T=0       | 0,03        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,07        |
| 20                       | 160,2                 | T=0       | LTDL        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,03        |

Tabla 2b: Correlación entre tiempo de suspensión y temperatura pico de candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino, medida mediante DSC y estabilidad

| Tiempo de suspensión [h] | Temperatura pico [°C] | Tiempo    | desetil-CNS |
|--------------------------|-----------------------|-----------|-------------|
| 3                        | 159,6                 | T=0       | 0,07        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,10        |
| 6                        | 160,2                 | T=0       | 0,06        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,07        |
| 9                        | 160,5                 | T=0       | 0,05        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,06        |
| 13                       | 161,2                 | T=0       | 0,05        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,06        |
| 23                       | 161,3                 | T=0       | 0,04        |
|                          |                       | 2 semanas | 0,05        |

15 Los resultados en las tablas 2 (a) y (b) demuestran que aumentando el tiempo de suspensión, la estabilidad de la muestra, medida mediante temperatura pico y nivel de desetil-CNS, aumenta.

20 El tamaño de partículas de candesartán cilexetilo de la presente invención puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como difracción de rayos láser, análisis granulométrico, observación microscópica, sedimentación, etc.

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende candesartán

cilexetilo estable de tamaño de partícula fino y un excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio usando la misma. El candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino estable en la composición farmacéutica proporciona una composición farmacéutica estable. Preferiblemente, el candesartán cilexetilo es la forma I cristalina.

5 La composición farmacéutica que comprende el candesartán cilexetilo de tamaño de partícula fino estable de la

10 invención puede prepararse usando un diluyente o un excipiente tal como portadores, cargas, productos de relleno, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, agentes tensioactivos, lubricantes y similares. La composición farmacéutica puede incluir al menos un diluyente o excipiente. Para las composiciones farmacéuticas, pueden seleccionarse diversos tipos de formas unitarias de administración dependiendo del fin terapéutico, por ejemplo comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, preparaciones para inyección (disoluciones y suspensiones) y similares. Puede usarse cualquier excipiente comúnmente conocido y usado ampliamente en la técnica en la composición farmacéutica. Los portadores incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico. Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, propanol, jarabe simple, disoluciones de glucosa, disoluciones de almidón, disoluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona. Los agentes disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminalia en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa. Los inhibidores de la disgregación incluyen, pero no se limitan a, azúcar blanco, estearina, mantequilla de coco y aceites hidrogenados. Los aceleradores de la absorción incluyen, pero no se limitan a, base de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio. Los agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, glicerina y almidón. Los agentes de adsorción incluyen, pero no se limitan a, almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal. Los lubricantes usados incluyen, pero no se limitan a, talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. Los comprimidos pueden recubrirse adicionalmente con materiales de recubrimiento comúnmente conocidos tales como comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película de gelatina, comprimidos recubiertos con recubrimientos entéricos, comprimidos recubiertos con películas, comprimidos de doble capa y comprimidos de múltiples capas.

20 Cuando la composición farmacéutica se prepara en comprimidos, puede usarse cualquier excipiente comúnmente conocido usado en la técnica. Por ejemplo, los portadores incluyen, pero no se limitan a, lactosa, almidón, mantequilla de coco, aceites vegetales endurecidos, caolín y talco. Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga en polvo, goma de tragacanto en polvo, gelatina y etanol. Los agentes disgregantes incluyen, pero no se limitan a, agar y laminalia.

30 Para el fin de conformar la composición farmacéutica en forma de supositorios, puede usarse cualquier excipiente comúnmente conocido usado en la técnica. Por ejemplo, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles, mantequilla de coco, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintetizados.

40 Cuando se preparan composiciones farmacéuticas inyectables, se esterilizan disoluciones y suspensiones y preferiblemente se hacen isotónicas con respecto a la sangre. Las preparaciones para inyección pueden usar portadores comúnmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los portadores para preparaciones inyectables incluyen, pero no se limitan a, agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano. Un experto habitual en la técnica puede determinar fácilmente con poca o ninguna experimentación la cantidad de cloruro de sodio, glucosa o glicerina necesaria para obtener la preparación inyectable isotónica. Pueden añadirse componentes adicionales, tales como agentes de disolución, agentes tampón y agentes analgésicos. Si es necesario, también pueden añadirse agentes colorantes, conservantes, perfumes, agentes de condimentación, agentes edulcorantes y otros medicamentos a las preparaciones deseadas durante el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio.

50 Los métodos de administración de una composición farmacéutica para tratar enfermedades del sistema circulatorio de la presente invención no están restringidos específicamente, y puede administrarse en diversas preparaciones dependiendo de la edad, el sexo y los síntomas del paciente. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas pueden administrarse por vía oral. Las preparaciones para inyección pueden administrarse individualmente o mezcladas con transfusiones de inyección tales como disoluciones de glucosa y disoluciones de aminoácido por vía intravenosa. Si es necesario, las preparaciones para inyección se administran individualmente por vía intramuscular, por vía intracutánea, por vía subcutánea o por vía intraperitoneal. Los supositorios pueden administrarse por el recto.

60 La cantidad de candesartán cilexetilo contenido en una composición farmacéutica para tratar enfermedades del sistema circulatorio según la presente invención no está restringida específicamente, sin embargo, la dosis debe ser suficiente para tratar, aliviar o reducir los síntomas asociados con la enfermedad del sistema circulatorio. La dosificación de una composición farmacéutica para tratar enfermedades del sistema circulatorio según la presente invención dependerá del método de uso, la edad, el sexo y el estado del paciente. Normalmente, aproximadamente de 4 mg a 32 mg de candesartán cilexetilo pueden contenerse en una unidad de forma de administración.

Habiendo descrito la invención con referencia a determinadas realizaciones preferidas, otras realizaciones resultarán evidentes para el experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle los cristales y procedimientos para obtener los cristales de la invención. Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto en cuanto a materiales como a métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

**Ejemplos**

Se identificaron cristales de candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino usando un difractor de rayos X de polvo Scintag modelo X'TRA, detector de estado sólido en tubo de Cu. El portamuestras era un portamuestras de aluminio convencional redondo con placa de cuarzo de fondo de rugosidad cero con una cavidad de 25 (diámetro)\*0,5 mm (profundidad). Los parámetros de exploración fueron oscilaron entre: 2 y 40 y en algunos casos 2 y 30 grados dos-theta; modo de exploración: exploración continua; valor de incremento: 0,05°; y una velocidad de 3°/min.

Se realizó el análisis de DSC en un aparato 821 Star e de Mettler. El peso de las muestras era de aproximadamente 5 mg; se exploraron las muestras a una velocidad de 10°C/min. desde 30°C hasta 130°C y a una velocidad de 1°C/min. desde 130°C hasta 180°C. Se purgó el horno constantemente con gas nitrógeno a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Se usaron crisoles de aluminio de 40 µl convencionales cubiertos por tapas con 3 agujeros.

Se realizaron las mediciones de tamaño de partícula en un instrumento Mastersizer S de Malvern. Se usó el disolvente de fluido de silicio Silicaid F-10 para las mediciones. La cantidad de muestra era de aproximadamente 0,1 g. Se preparó la suspensión agitando con vórtex durante 10 segundos y sonicando durante 2 minutos. Se realizaron las mediciones tras 15 segundos de recirculación a una tasa de velocidad de 2500 rpm.

**Método de HPLC:**

|                       |   |                 |                 |
|-----------------------|---|-----------------|-----------------|
| Columna y relleno:    | RP18 150*4,6 mm, 5 µ  |                 |                 |
| Tampón:               | Trietilamina al 0,10% (v/v) en agua ajustada a pH 3,5 con H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> al 85% |                 |                 |
| Eluyente A:           | Tampón  |                 |                 |
| Eluyente B:           | Acetonitrilo  |                 |                 |
| Gradiente             | Tiempo  | % de eluyente A | % de eluyente B |
|                       | Tiempo inicial  | 30%             | 70%             |
|                       | 10 min.   | 30%             | 70%             |
|                       | 15 min.   | 10%             | 90%             |
|                       | 30 min.   | 5%              | 95%             |
| Tiempo de equilibrio: | 10 min.   |                 |                 |
| Volumen de muestra:   | 10 µl   |                 |                 |
| Velocidad de flujo:   | 1,0 ml/min.   |                 |                 |
| Detector:             | 215 nm  |                 |                 |
| Diluyente             | Acetonitrilo  |                 |                 |

El límite de detección era del 0,02%. Se llevó a cabo una preparación de disolución muestra ejemplo preparando de manera exacta una disolución de 0,8 mg/ml de candesartán.

Ejemplo 1: Preparación de candesartán cilexetilo

Se sometió a reflujo una disolución de tritol-candesartán cilexetilo (TCS, 1000 g, 1172 mmol), tolueno (3000 ml), metanol (6000 ml) y agua (50 ml) durante aproximadamente 3-4 h (control de HPLC), se evaporaron los disolventes a 50°C a presión reducida dando un residuo como un aceite viscoso. Se disolvió el residuo a 50°C en una mezcla de tolueno/metanol (2960 g, 95:5, p/p). Entonces se enfrió la mezcla hasta de (-5)°C a (5)°C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 12 h. Se separaron por filtración los sólidos precipitados, se lavaron en el filtro con tolueno frío (1000 ml) y entonces se secaron a 60°C a presión reducida dando candesartán cilexetilo de forma I en bruto (~600 g LD = 17%).

Ejemplo 2: Preparación de candesartán cilexetilo de forma I

5 Se suspendieron 601 g de CNS-en bruto con LD<15% a 20-30 °C en etanol absoluto (3174 ml 6 V) durante 20-30 horas. Se separaron por filtración los sólidos precipitados, se lavaron con etanol absoluto frío (550 ml) dando 644 g de material húmedo (LD=30-40% ~80%), de los cuales 429 g se secaron a 60°C a presión reducida dando candesartán cilexetilo de forma I (~274,5 g LD=0,12%).

Ejemplo 3: Preparación de candesartán cilexetilo de forma I estable de tamaño de partícula fino

10 Se suspendieron 75 g de CNS-cristalino micronizado a 25°C en etanol absoluto (500 ml 6 V) durante 24 horas. Se separaron por filtración los sólidos precipitados y entonces se secaron a 60°C a presión reducida dando candesartán cilexetilo de forma I estable. Desetil-CNS: 0,08%.

15 Se sometió a prueba la estabilidad del material de partida manteniendo una muestra que contenía CNS-cristalino micronizado en un horno a 55°C durante 2 semanas, tras las que el nivel de desetil-CNS aumentó desde el 0,24% hasta el 0,41% p/p determinado mediante HPLC.

De manera similar, se sometió a prueba la estabilidad del producto obtenido y el nivel de desetil-CNS aumentó hasta el 0,10% p/p determinado mediante HPLC.

20 Ejemplo 4: Preparación de candesartán cilexetilo de forma I estable de tamaño de partícula fino

25 Se suspendieron 5,8 kg de CNS-en bruto seco (LD<15%) a 15-25°C en etanol absoluto (30 l 6 V) durante 2-3 horas. Entonces se enfrió la suspensión a (-5) - (5)°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2-3 h, se separaron por filtración los sólidos precipitados, se lavaron con etanol absoluto frío (5 l) y entonces se secaron a 50°C a presión reducida dando candesartán cilexetilo de forma I (~4,15 kg LD=0,76%). Desetil-CNS: 0,03% por área de HPLC. Manteniendo el producto seco durante 2 semanas aumentó el nivel de desetil-CNS hasta el 0,07% p/p determinado mediante HPLC.

30 Se micronizaron 1,75 kg del material obtenido dando 1,55 kg de material micronizado. Desetil-CNS: 0,04% p/p determinado mediante HPLC. Manteniendo el producto micronizado durante 2 semanas aumentó el nivel de desetil-CNS hasta el 0,14% p/p determinado mediante HPLC.

35 Se suspendieron 1,36 kg del material micronizado a 25°C en etanol absoluto (8,1 l 6 V) durante 44 horas. Se separaron por filtración los sólidos precipitados y se secaron a 60°C a presión reducida dando candesartán de forma I micronizado estable (~1,24 kg LD=0,10%). Desetil-CNS: 0,03% p/p determinado mediante HPLC. Manteniendo el producto micronizado durante 2 semanas aumentó el nivel de desetil-CNS hasta el 0,06% de área determinado mediante HPLC.

40 Ejemplo 5:

45 Se suspendió candesartán micronizado (70 g, muestra 1) a 50°C en etanol absoluto (420 ml, 6 vol.) durante 31 horas. Tras esto, se recogieron los sólidos precipitados por filtración y se secaron a 60°C a presión reducida proporcionando candesartán micronizado (producto) que tenía desetil-CNS al 0,05% p/p determinado mediante HPLC.

Se sometieron a prueba el candesartán micronizado de partida y el candesartán producto para determinar la estabilidad en un horno a 55°C durante 2 semanas. La tabla 3 a continuación resume los resultados. Los valores se notifican como porcentaje en peso (% p/p) tal como se determinó mediante HPLC.

50 Tabla 3. Prueba de estabilidad de candesartán micronizado

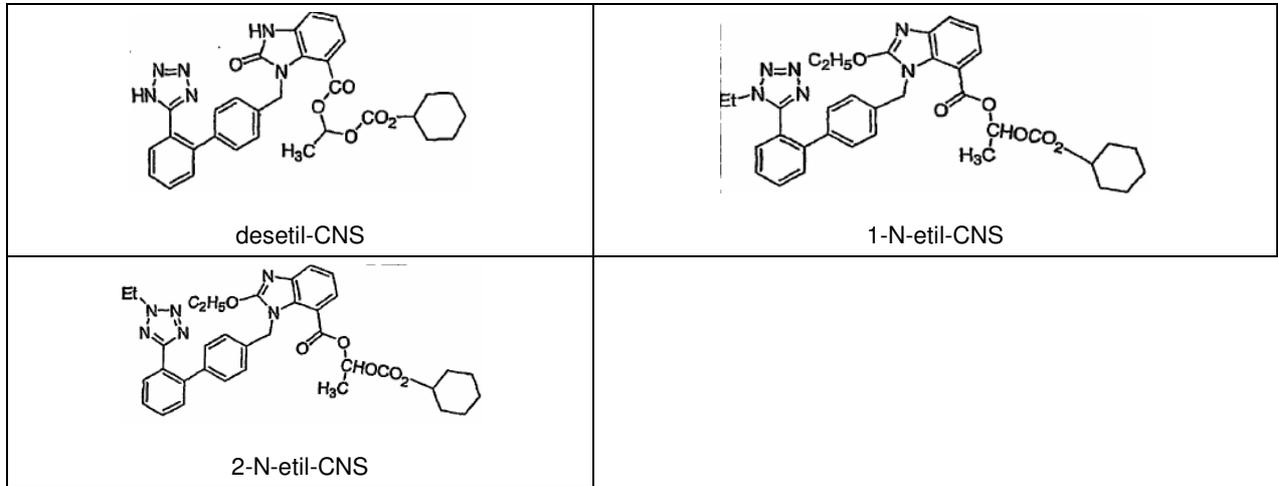
| Muestra    | Descripción                           | desetil-CNS | 1-N-etil-CNS | 2-N-etil-CNS |
|------------|---------------------------------------|-------------|--------------|--------------|
| Muestra 1  | Material de partida micronizado       | 0,04        | LTDL         | LTDL         |
| Muestra 1B | Muestra 1 tras 2 semanas a 55°C       | 0,20        | 0,04         | 0,15         |
| Producto   | Tras resuspensión a 50°C durante 31 h | 0,05        | LTDL         | 0,03         |
| Producto B | Producto tras 2 semanas a 55°C        | 0,05        | LTDL         | 0,03         |

La tabla 4 ilustra que el candesartán micronizado de partida se descompuso parcialmente en los productos 1N-Et y 2N-Et.

55 Ejemplo comparativo 6:

Un estudio de estabilidad acelerado muestra que el principio activo del comprimido Atacand® disponible

comercialmente no es estable. Se sometió una muestra de Atacand® a un estudio de estabilidad. Tras 2 semanas a 55°C, el nivel de impureza de los comprimidos, concretamente el desetil-CNS (1-N-etil-CNS y 2-N-etil-CNS) aumentó significativamente. Las estructuras de las siguientes impurezas son tal como sigue:



5 Los resultados se resumen en la tabla 4, los valores en la tabla son en porcentaje en peso (% p/p) tal como se determinó mediante HPLC.

Tabla 4: Resultados de estabilidad de comprimidos de Atacand® 32 mg (n.º de lote 5289) a 55°C

| Tiempo    | desetil-CNS | 1-N-etil-CNS | 2-N-etil-CNS |
|-----------|-------------|--------------|--------------|
| T=0       | 0,11        | LTDL         | 0,06         |
| 2 semanas | 0,22        | 0,07         | 0,21         |

10 \*LTDL significa menos del límite de detección

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Candesarán cilexetilo de tamaño de partícula fino que tiene un diámetro máximo de no más de 20  $\mu\text{m}$  tal como se mide mediante un instrumento Mastersizer S de Malvern, estando el candesarán cilexetilo micronizado y no aumentando el nivel de 1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)(1,1'-bifenil)-4-il]metil]-1H-bencimidazol-2-ona-7-carboxilato de (+)-1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo (desetil-candesarán) a más del 0,1% p/p determinado mediante HPLC en relación con la cantidad inicial de candesarán cilexetilo, cuando dicho candesarán cilexetilo se mantiene a una temperatura de 55°C durante al menos 2 semanas, llevándose a cabo el análisis de HPLC usando:

|                       |   |                 |                 |
|-----------------------|---|-----------------|-----------------|
| Columna y relleno:    | RP18 150*4,6 mm, 5 $\mu$  |                 |                 |
| Tampón:               | Trietilamina al 0,10% (v/v) en agua ajustada a pH 3,5 con H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> al 85% |                 |                 |
| Eluyente A:           | Tampón  |                 |                 |
| Eluyente B:           | Acetonitrilo  |                 |                 |
| Gradiente             | Tiempo  | % de eluyente A | % de eluyente B |
|                       | Tiempo inicial  | 30%             | 70%             |
|                       | 10 min.   | 30%             | 70%             |
|                       | 15 min.   | 10%             | 90%             |
|                       | 30 min.   | 5%              | 95%             |
| Tiempo de equilibrio: | 10 min.   |                 |                 |
| Volumen de muestra:   | 10 $\mu\text{l}$  |                 |                 |
| Velocidad de flujo:   | 1,0 ml/min.   |                 |                 |
| Detector:             | 215 nm  |                 |                 |
| Diluyente             | Acetonitrilo  |                 |                 |

- 10 estando el candesarán cilexetilo caracterizado por picos de difracción de rayos X a 5,6, 9,8, 17,0, 18,5 y 22,2  $\pm$  0,2 grados dos-theta, tal como se mide usando un difractor de rayos X de polvo Scintag modelo X'TRA, detector de estado sólido en tubo de Cu.

- 15 2. Candesarán cilexetilo según la reivindicación 1, caracterizado por un termograma de DSC que tiene una endotermia con una temperatura pico de al menos 158,0°C, en el que el análisis de DSC se realiza en un aparato 821 Star e de Mettler, peso de muestra de 5 mg en crisoles de aluminio de 40  $\mu\text{l}$  cubiertos por tapas con 3 agujeros, velocidad de barrido de 10°C/min. desde 30°C hasta 130°C y a una velocidad de 1°C/min. desde 130°C hasta 180°C con purgado constante con gas nitrógeno a una velocidad de flujo de 40 ml/min.

- 20 3. Procedimiento para la preparación del candesarán cilexetilo tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende:

25 a) proporcionar candesarán cilexetilo micronizado de tamaño de partícula fino que tiene un diámetro máximo de no más de 20  $\mu\text{m}$ ;

b) suspender la muestra en al menos un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> durante de 16 a 48 horas;

30 c) recuperar el candesarán cilexetilo.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es metanol o etanol.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en el que la etapa b) se realiza a una temperatura de al menos 15°C.

35 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la temperatura es de entre 15°C y 50°C.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la temperatura es de entre 25°C y 35°C.

- 40 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que la etapa b) se realiza durante de 20 a 30 horas.

9. Composición farmacéutica que comprende candesarán cilexetilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y

un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Uso de candesartán cilexetilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio.

5 11. Candesartán cilexetilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio.

Patrón de difracción de rayos X de polvo para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino

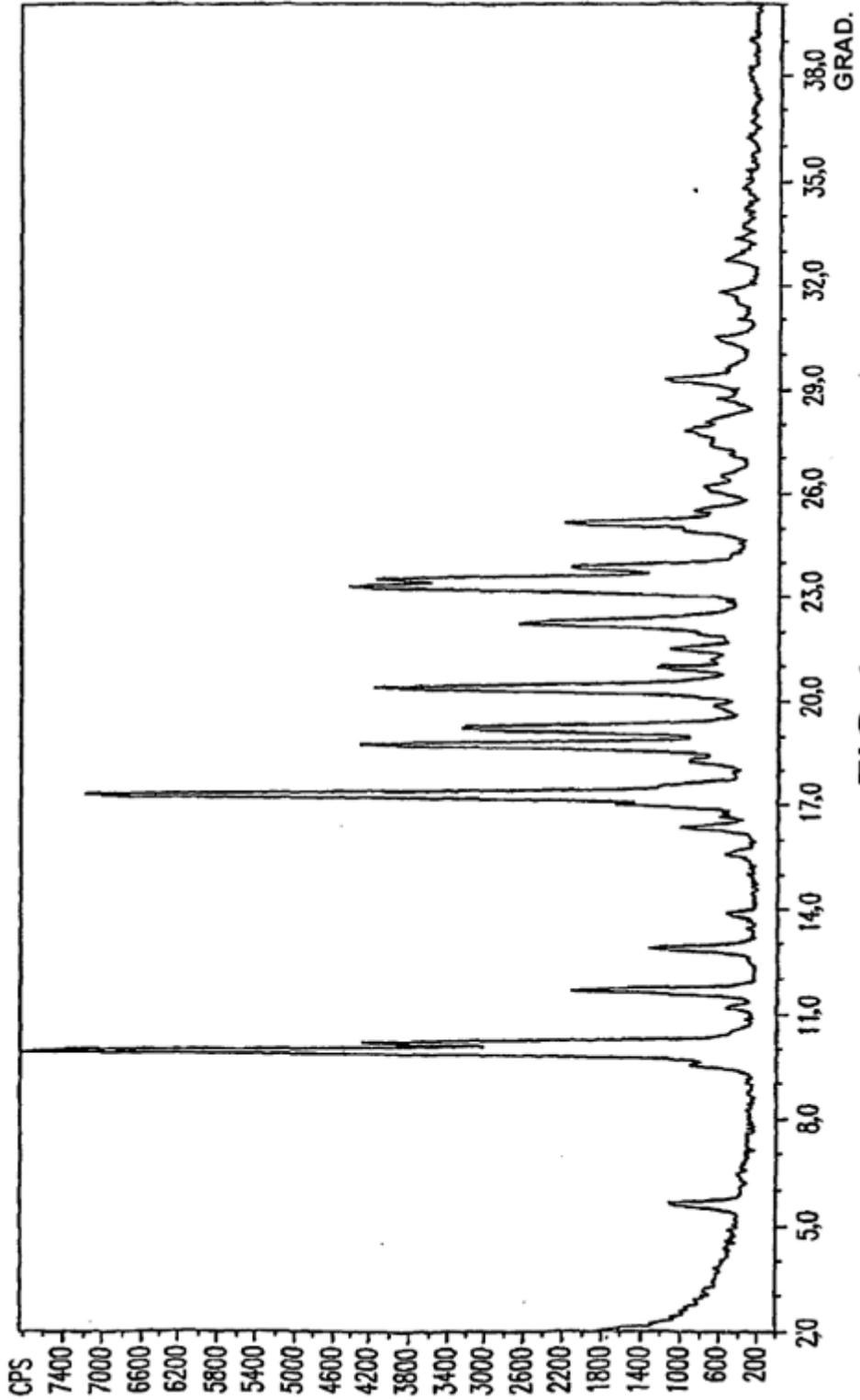


FIG.1

Patrón de difracción de rayos X de polvo para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino tras suspensión en un disolvente adecuado

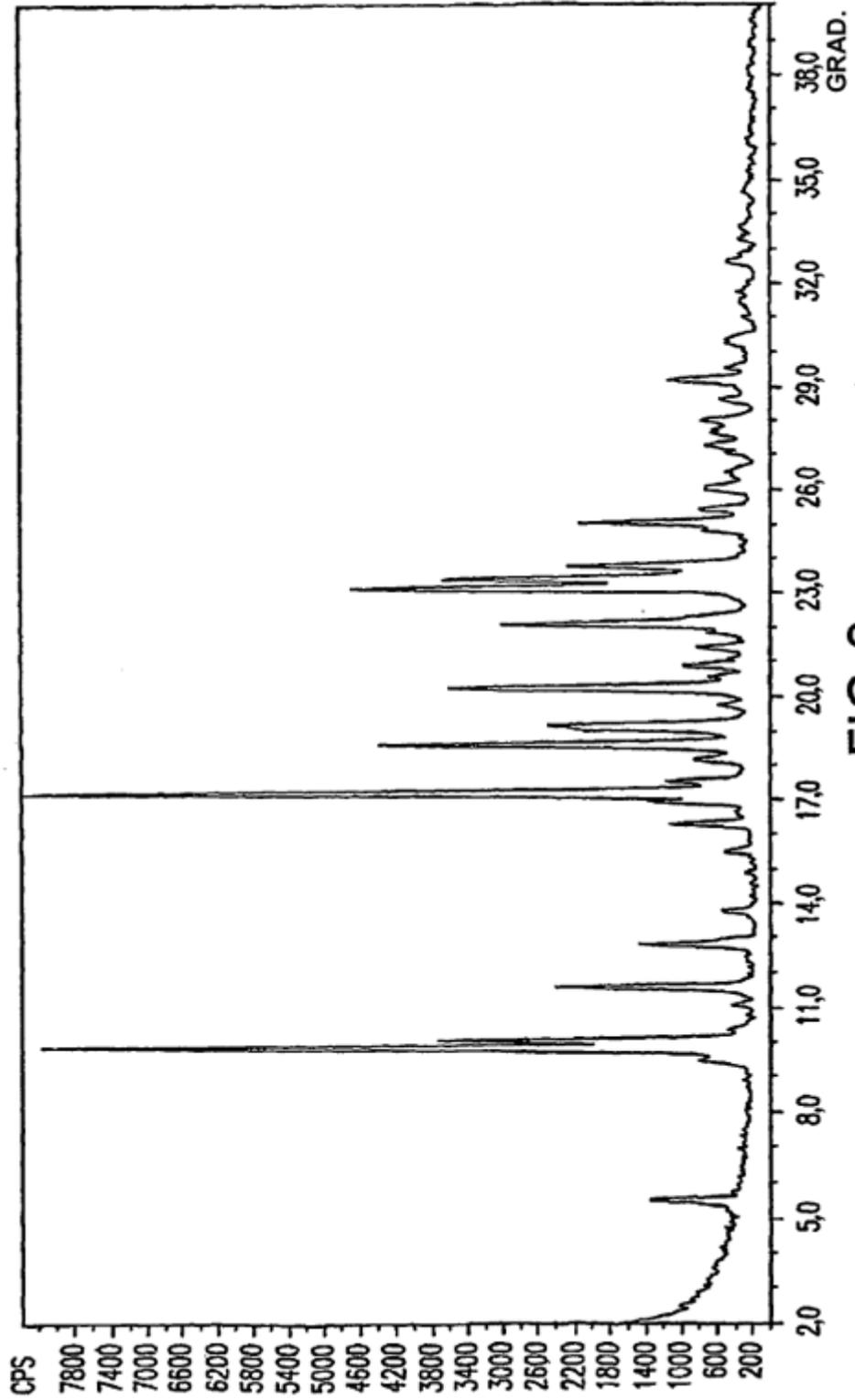


FIG.2

Termograma de DSC para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino.

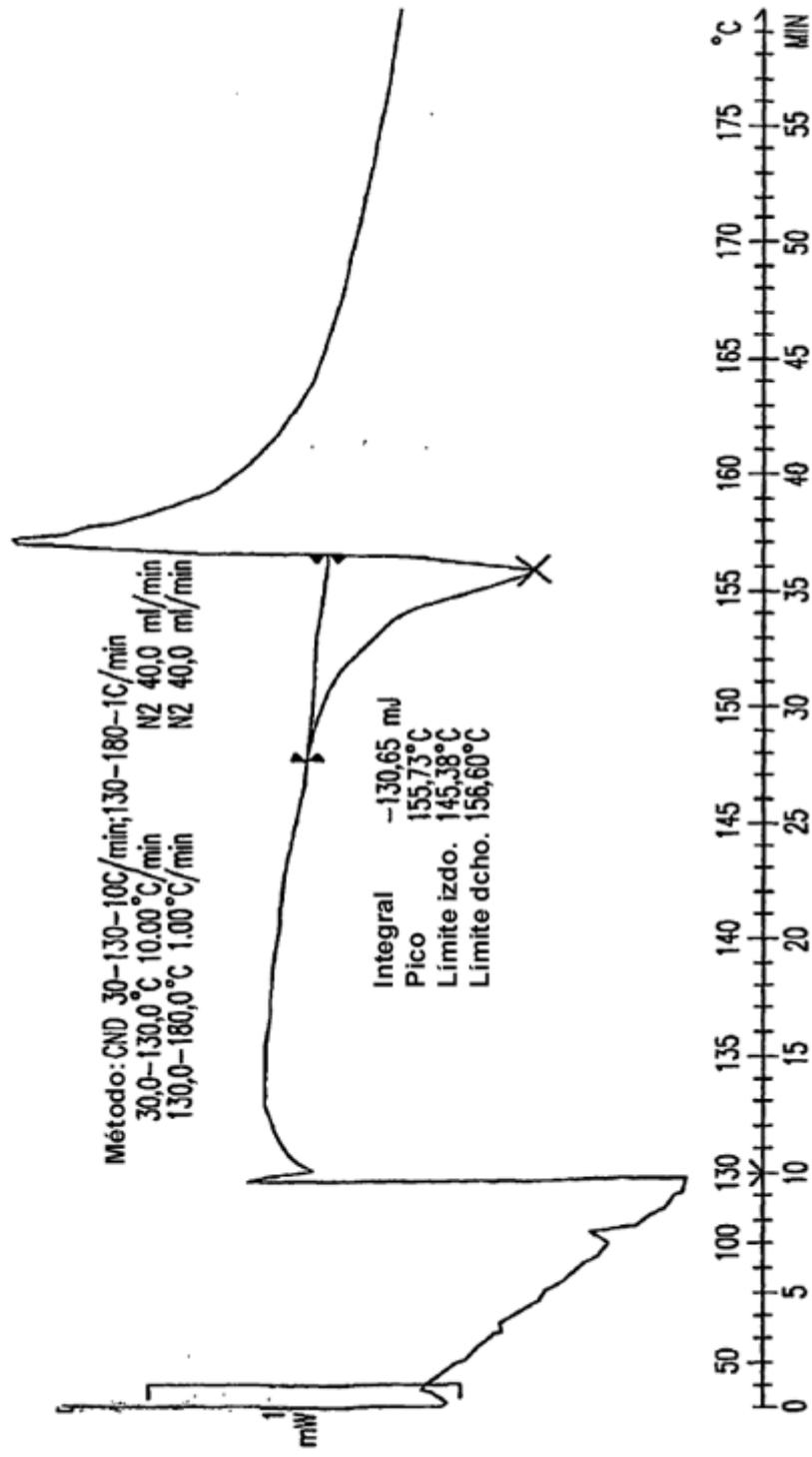


FIG.3

Termograma de DSC para candesartán cilexetilo de forma I de tamaño de partícula fino  
 $\hat{c}_{exo}$  obtenido tras suspensión.

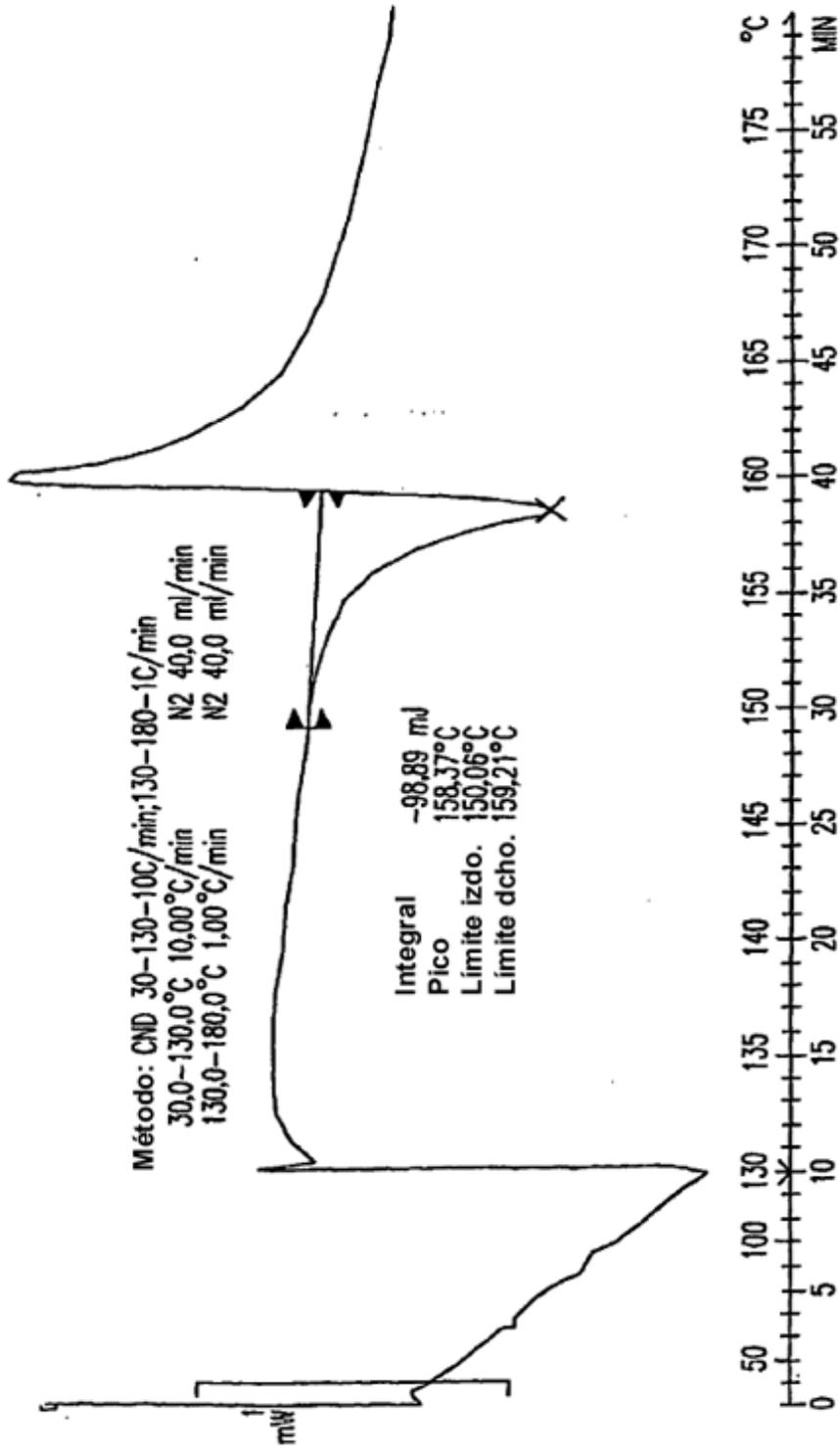


FIG.4