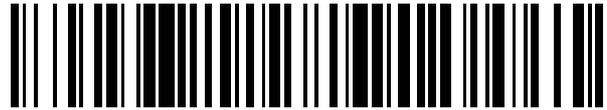


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 041**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2002 E 07115060 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1854454**

54 Título: **Método para la preparación de telmisartán amorfo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRIEDL, THOMAS, DR. y
SCHEPKY, GOTTFRIED, DR.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 041 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

Método para la preparación de telmisartán amorfo

5 Campo de la invención

La presente invención describe una formulación para un comprimido farmacéutico de dos capas que comprende el antagonista del receptor de la angiotensina II telmisartán, y describe un método para la preparación de telmisartán amorfo.

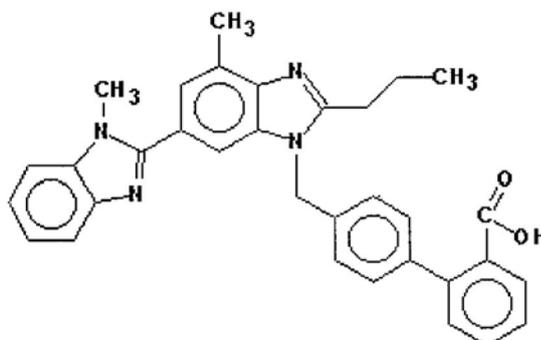
10

Antecedentes de la invención

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

15

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



20 El telmisartán se fabrica y suministra generalmente en la forma de ácido libre. Éste se caracteriza porque es muy poco soluble en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal que tiene un valor de pH entre 1 y 7. Según se describe en los documentos WO 00/43370 y WO 00/27397, el telmisartán puede existir en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión y en una forma amorfa. Bajo la influencia del calor y la humedad, la forma polimórfica B de punto de fusión más bajo se transforma irreversiblemente en la forma polimórfica A de mayor punto de fusión.

25

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención un fármaco que comprende telmisartán se prepara como un comprimido en capas que contiene telmisartán en una forma sustancialmente amorfa en una matriz para comprimido que se disuelve.

30

El comprimido de dos capas proporciona una disolución en gran medida independiente del pH del telmisartán muy poco soluble en agua, con lo que se facilita la disolución del fármaco a un valor de pH fisiológico.

35 La presente invención proporciona un método para la preparación de telmisartán en una forma al menos 90% amorfa, que comprende

- (a) preparar una solución acuosa de telmisartán, al menos en un agente básico y , opcionalmente, un solubilizante y un retardador de la cristalización; y
- 40 (b) secar por pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización.

40

Definiciones

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

45

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

50

Descripción de las realizaciones preferidas

Un comprimido de dos capas puede contener telmisartán en forma sustancialmente amorfa en una matriz para comprimidos que se disuelve.

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

Telmisartán sustancialmente amorfo se prepara mediante el método específico de secado por pulverización descrito más adelante.

15 Se describe un capa del comprimido que contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa dispersa en una matriz para comprimidos que se disuelve que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida). La matriz para comprimidos que se disuelve tiene propiedades de carácter ácido, neutro o básico.

20 La matriz que se disuelve comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua de la matriz del comprimido de carácter básico y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.

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

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

30 Los otros excipientes y/o adyuvantes se seleccionan, por ejemplo, de aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de fluidez, retardadores de la cristalización tal como Povidona, etc., solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes tal como Pluronic (poloxámero), polietilenglicoles, carboximetilcelulosa sódica, aceite de ricino polietoxilado e hidrogenado, etc. Los excipientes y/o adyuvantes para la composición de la primera capa del comprimido se escogen preferiblemente de tal manera que se obtenga una matriz para comprimidos que se disuelva rápidamente y no sea ácida.

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

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

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

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

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

Según la presente invención, al menos el 70% y típicamente al menos el 90% del telmisartán amorfo se disuelve después de 30 min.

- 5 Para conseguir una disolución y propiedades de liberación del fármaco óptimas, el método según la presente invención comprende
- (a) preparar una solución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un retardador de la cristalización;
 - 10 (b) secar mediante pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización; y
 - (c) opcionalmente, añadir otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d).

15 En una realización preferida de este método, se prepara una solución alcalina acuosa de telmisartán disolviendo telmisartán en agua purificada con la ayuda de uno o más agentes básicos como hidróxido sódico y meglumina, y se añade un solubilizante y/o un retardador de recristalización. El contenido de materia seca de la solución acuosa de partida es generalmente de 10 a 40% en peso, preferiblemente de 20 a 30% en peso.

20 La solución acuosa luego se seca mediante pulverización a temperatura ambiente o preferiblemente a temperaturas aumentadas de, por ejemplo entre 50 y 100°C en un secador por pulverización de co-corriente o contracorriente a una presión de pulverización de 1 a 4 bares (1000-4000 hPa). Generalmente hablando, las condiciones de secado por pulverización se escogen preferiblemente de manera que se obtenga un granulado secado por pulverización que tenga una humedad residual de $\leq 5\%$ en peso, preferiblemente $\leq 3,5\%$ en peso, en el ciclón de separación. Con este fin, la temperatura del aire a la salida del secador por pulverización se mantiene preferiblemente a un valor de entre aproximadamente 80 y 90°C, mientras que los otros parámetros de procedimiento tales como presión de pulverización, velocidad de pulverización, temperatura de aire de entrada, etc., se ajustan en forma correspondiente.

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

- 30
- d_{10} : $\leq 20 \mu\text{m}$, preferiblemente $\leq 10 \mu\text{m}$
 - d_{50} : $\leq 80 \mu\text{m}$, preferiblemente 20 a 55 μm
 - d_{90} : $\leq 350 \mu\text{m}$, preferiblemente 50 a 150 μm

35 Después de secar por pulverización, el ingrediente activo (telmisartán) así como los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización están en un estado sustancialmente amorfo no detectándose cristalinidad. Desde el punto de vista físico, el granulado secado por pulverización es una solución solidificada o vidrio que tiene una temperatura de transición vítrea Tg de preferiblemente $> 50^\circ\text{C}$, más preferiblemente $> 80^\circ\text{C}$.

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

Diluyente soluble en agua se puede emplear generalmente en una cantidad de 30 a 95% en peso, preferiblemente de 60 a 80% en peso, basado en el peso de la composición de la capa del comprimido.

45 Lubricante se puede añadir en una cantidad de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente 0,3 a 2% en peso, basado en el peso de la composición de la capa del comprimido.

50 La mezcla se lleva a cabo en dos etapas, es decir, en una primera etapa de mezcla el granulado secado por pulverización y el diluyente se mezclan usando, por ejemplo, un mezclador de alta cizalla o un mezclador de caída libre, y en una segunda etapa de mezcla el lubricante se mezcla con la mezcla previa, preferiblemente también en condiciones de alta cizalla. El método, sin embargo, no se limita a estos procedimientos de mezcla y, generalmente, se pueden emplear procedimientos de mezcla alternativos.

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

60 Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención, se dan los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

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

Preparación:

5

1. Solución de pulverización

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

2. Secado por pulverización

15 La solución se pulveriza en un secador por pulverización adecuado, por ejemplo un Niro P 6,3 equipado con boquillas atomizadoras Schlick de 1,0 mm de diámetro, con un serpentín calefactor mediante flujo conectado aguas arriba del secador, y se seca para dar un granulado fino de color blanco a blanquecino. El modo de pulverización es contracorriente a una presión de pulverización de aproximadamente 3 bares (3000 hPa), una temperatura del aire de entrada de aproximadamente 125°C y un ritmo de pulverización de aproximadamente 11 kg/h, dado lugar, de este modo, a una temperatura del aire de salida de aproximadamente 85°C. La temperatura del baño de agua del serpentín calefactor mediante flujo se fijó a una valor aproximadamente 80°C.

20

3. Tamizado protector

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

El granulado seco por pulverización amorfo de telmisartán resultante se puede transformar adicionalmente en la primera capa de dicha composición para comprimido de dos capas.

30

Ejemplo de Referencia 2

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

*200 mg de granulado SD (secado por pulverización), 64 mg en líquido de granulación de granulado de HCTZ.

35

Preparación:

1. Mezcla final A

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

10 2. Mezcla final B

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

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

20 Parámetros de procedimiento para granulación en húmedo

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

Después de humedecer, el granulado húmedo resultante se secó en un secador de lecho fluido adecuado, por ejemplo, Glatt WSG 120 a una temperatura del aire de entrada de 100°C, un flujo de aire de entrada de 2000-3000 m³/h hasta que se alcanzó una temperatura de producto de aproximadamente 55°C.

25 El granulado seco se tamizó para reducir el tamaño de partículas usando una máquina de tamizado adecuada, por ejemplo una maquina de tamiz Comil equipada con un tamiz raspador de un tamaño de malla de 2 mm. Finalmente, se mezclaron 1,000 kg de estearato de magnesio previamente tamizado con el material granulado tamizado y mezclado en un mezclador de tambor rotatorio adecuado, por ejemplo, un mezclador con punta rotatoria Lermer, durante 30 100 revoluciones a una velocidad de 8-10 rpm.

3. Compresión del comprimido de dos capas

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

Parámetros de procedimiento para la preparación de comprimidos:

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

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

Los comprimidos de dos capas resultantes tienen las siguientes características:

ES 2 445 041 T3

Forma/diámetro	ovalada, ambas caras convexas/14x6,8 mm
Color	primera capa: blanca a blanquecina segunda capa: roja
Peso	440 mg (total) 240 mg (capa 1: con telmisartán) 200 mg (capa 2; con hidroclorotiazida)
Espesor	aproximadamente 5,3 mm
Dureza	aproximadamente 120 N
Tiempo de desintegración	NMT 15 minutos (total)

Ejemplo de Referencia 3

5

	Constituyentes	mg/comprimido 1ª capa	mg/granulado SD	mg/comprimido 2ª capa
(01)	Granulado SD de telmisartán compuesto de (02) a (06)	67,360		
(02)	Telmisartán		40,000	
(03)	Hidróxido sódico		3,360	
(04)	Polividona (Kollidon 25)		12,000	
(05)	Meglumina		12,000	
(06)	Agua purificada		(200,000)	
(07)	Sorbitol P/6	168,640		
(08)	Estearato de magnesio, tamizado	4,000		1,000
(09)	Hidroclorotiazida			25,000
(10)	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)			64,000
(11)	Óxido de hierro amarillo			0,330
(12)	almidón-glicolato sódico			4,000
(13)	monohidrato de lactosa fino, tamizado			105,67
		240,000	67,360	200,000

Fabricación:

10 La fabricación se lleva a cabo como en el Ejemplo 2. En lugar del procedimiento de granulación en húmedo descrito en el Ejemplo 2, la segunda capa se fabrica mezclando en seco (09) a (13) en un mezclador de caída libre adecuado, por ejemplo un mezclador con un recipiente de 1 m³, durante 200 revoluciones a una velocidad de 10 rpm. Luego, se mezcla (08) con la mezcla principal durante otras 50 revoluciones en el mezclador con recipiente. Con el fin de conseguir una distribución homogénea del pigmento de cloro, se puede realizar una mezcla previa adicionar con

15 óxido de hierro amarillo y una parte de la celulosa microcristalina, por ejemplo 2,000 kg, la cual se tamiza manualmente a través de un tamiz de 0,8 mm de malla antes de transferirla a la mezcla principal. Los comprimidos de dos capas resultantes muestran virtualmente las mismas características físicas descritas en el ejemplo 2, excepto para el color.

Ejemplo de Referencia 4

20

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

Ingrediente	40/12,5 mg	80/12,5 mg
Capa de telmisartán		
Telmisartán	40,000	80,000
Hidróxido sódico	3,360	6,720
Povidona	12,000	24,000
Meglumina	12,000	24,000
Agua purificada*	(200,000)	(400,000)
Sorbitol	168,640	337,280

Estearato de magnesio	4,000	480,000
Capa total de telmisartán	240,000	480,000
Capa de hidroclorotiazida		
Hidroclorotiazida	12,500	12,500
Monohidrato de lactosa	112,170	112,170
Celulosa microcristalina	64,000	64,000
Almidón de maíz	6,000	6,000
Óxido de hierro rojo	0,330	0,330
Almidón-glicolato sódico	4,000	4,000
Agua purificada*	(64,000)	(64,000)
Estearato de magnesio	1,000	1,000
Capa total de HCTZ	200,000	200,000
Peso total del comprimido	440,000	680,000

*No aparece en el producto final.

También se describen:

- 5
1. Un comprimido farmacéutico de dos capas que comprende una primera capa que contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa en una matriz de comprimido que se disuelve, y una segunda capa que contiene un diurético en una matriz de comprimido que se desintegra.
 - 10 2. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 1, en donde el diurético se selecciona de al menos uno de hidroclorotiazida, furosemida, clortalidona, piretanida y amilorida.
 3. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 2, en donde el diurético es hidroclorotiazida.
 - 15 4. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la matriz del comprimido que se disuelve tiene características de liberación inmediata.
 - 20 5. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la matriz del comprimido que se disuelve comprende un agente básico, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.
 - 25 6. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 5, en donde el agente básico se selecciona de hidróxidos de metales alcalinos, aminoácidos de carácter básico y meglumina.
 7. Un comprimido farmacéutico de dos capas según las reivindicaciones 5 ó 6, en donde el diluyente soluble en agua se selecciona de carbohidratos tales como monosacáridos como glucosa; oligosacáridos como sacarosa y lactosa; y azúcar-alcoholes como sorbitol, manitol, dulcitol, rubitol y xilitol.
 - 30 8. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan de aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control de fluidez, retardadores de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes.
 - 35 9. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la primera capa del comprimido se ha producido secando por pulverización una solución acuosa que comprende telmisartán y un agente básico para obtener un granulado secado por pulverización, mezclar dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una mezcla previa, mezclar dicha mezcla previa con un lubricante para obtener una mezcla final y comprimir la mezcla final para formar la primera capa del comprimido.
 - 40 10. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la matriz del comprimido desintegrante comprende una carga, un aglutinante, un desintegrante y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes.
 - 45 11. Un comprimido farmacéutico de dos capas según la reivindicación 10, en donde los otros excipientes y adyuvantes se seleccionan de vehículos, diluyentes, lubricantes, agentes de control de fluidez, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control de pH, tensioactivos y emulsionantes.
 - 50 12. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que contiene 10 a 160 mg, preferiblemente 20 a 80 mg de telmisartán y 6,25 a 50 mg, preferiblemente 12,5 a 25 mg de diurético.

13. Un comprimido farmacéutico de dos capas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, envasado en un material para envases a prueba de la humedad tales como envases blíster de lámina de aluminio o tubos de polipropileno y frascos de HDPE.
- 5 14. Un método para producir un comprimido farmacéutico de dos capas, que comprende las etapas de:
 (i) proporcionar una composición para la primera capa del comprimido
 a) preparando una solución acuosa de telmisartán, al menos un agente básico y, opcionalmente, un solubilizante y/o un retardador de la cristalización;
 10 b) secando por pulverización dicha solución acuosa para obtener un granulado secado por pulverización;
 c) mezclando dicho granulado secado por pulverización con un diluyente soluble en agua para obtener una mezcla previa;
 d) mezclando dicha mezcla previa con un lubricante para obtener una mezcla final para la primera capa del comprimido;
 e) opcionalmente, añadiendo otros excipientes y/o adyuvantes en cualquiera de las etapas a) a d);
 15 (ii) proporcionar una composición para la segunda capa del comprimido
 f) mezclando y/o granulando un diurético con los constituyentes de una matriz para comprimido que se desintegra y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes adicionales;
 g) mezclando un lubricante para obtener una mezcla final para la segunda capa del comprimido;
 20 (iii) introducir la composición para la primera o la segunda capa del comprimido en una prensa para comprimidos;
 (iv) comprimir dicha composición para la capa del comprimido para formar una capa del comprimido;
 (v) introducir la otra composición para la capa del comprimido en la prensa para comprimidos; y
 (vi) comprimir ambas composiciones para las capas del comprimido para formar un comprimido de dos capas.
- 25 15. Un método según la reivindicación 14, en el que el secado por pulverización en la etapa b) se lleva a cabo bajo condiciones tales que se obtenga un granulado secado por pulverización que tenga una humedad residual de $\leq 5\%$ en peso, preferiblemente $\leq 3,5\%$ en peso.
- 30 16. Un método según las reivindicaciones 14 ó 15, en el que el secado por pulverización de la etapa b) se realiza a una temperatura del aire a la salida del secador por pulverización de entre aproximadamente 80 y 90°C.
17. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la mezcladura en cualquiera de las etapas c), d), f) y g) se lleva a cabo en un mezclador de alta cizalla o un mezclador de caída libre.
- 35 18. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que la mezcladura en la etapa f) se lleva a cabo en condiciones de mezcladura en seco o, preferiblemente, en condiciones de granulación en húmedo.
- 40 19. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde la relación de la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de la primera capa del comprimido a la fuerza de compresión aplicada durante la compresión de ambas primera y segunda capas del comprimido está comprendida en el intervalo de 1:10 a 1:2.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de telmisartán en una forma al menos 90% amorfa, según se determina por la medida de difracción de rayos X en polvo. que comprende
- 5 a) preparar una solución acuosa que comprende telmisartán y al menos un agente básico, y
b) secar por pulverización dicha solución acuosa a la temperatura ambiente o a temperaturas incrementadas de entre 50°C y 100°C en un secador por pulverización en isocorriente o en contracorriente, y a una presión de pulverización de 1 a 4 bar, para obtener un granulado secado por pulverización que tiene la siguiente distribución del tamaño de partículas:
- 10 $d_{10} : \leq 20 \mu\text{m}$
 $d_{50} : \leq 80 \mu\text{m}$
 $d_{90} : \leq 350 \mu\text{m}$.
2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque, basado en 100 partes en peso de telmisartán, el granulado secado por pulverización comprende 5 a 200 partes en peso de agente básico.
3. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el telmisartán se disuelve en agua con la ayuda de uno o más agentes básicos seleccionados del grupo que consiste en un hidróxido de metal alcalino, un aminoácido básico y meglumina.
- 20 4. El método de la reivindicación 2, caracterizado porque el agente básico es hidróxido de sodio y/o meglumina.
5. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la solución acuosa de telmisartán comprende adicionalmente un poloxámero Pluronic como solubilizante y/o Povidona como un retardador de la cristalización.
- 25 6. El método de la reivindicación 5, caracterizado porque el contenido en materia seca de la solución acuosa de partida es generalmente de 10 a 40% en peso.
7. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque la solución acuosa se seca por pulverización en un secador por pulverización en contracorriente a una presión de pulverización de 3 bar con
- 30
 - una temperatura del aire de entrada de 125°C,
 - el flujo a través del baño de agua del serpentín calefactor ajustado a una temperatura de 80°C y
 - una tasa de pulverización de 11 kg/h
 - dando como resultado una temperatura del aire de salida de aproximadamente 85°C.
- 35 8. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque en un ciclón de separación se obtiene un granulado secado por pulverización que tiene una humedad residual de $\leq 5\%$ en peso.
9. El método de la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura del aire a la salida del secador por pulverización se mantiene en aproximadamente 80°C a 90°C.
- 40 10. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el granulado secado por pulverización es una solución solidificada o vidrio que tiene una temperatura de transición vítrea T_g de $> 50^\circ\text{C}$.
- 45 11. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque telmisartán y los excipientes contenidos en el granulado secado por pulverización están en un estado amorfo sin cristalinidad detectable alguna.