

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 197**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2005** **E 05802257 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 1812422**

54 Título: **Formas polimórficas de Irbesartán**

30 Prioridad:

11.11.2004 SI 200400308

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

09.04.2014

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI**

72 Inventor/es:

ANTONCIC, LJUBOMIR

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 454 197 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

Formas polimórficas de Irbesartán

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con la preparación de nuevas formas de Irbesartán y con mezclas farmacéuticas que lo contienen.

Fundamento de la invención

10 El Irbesartán es un agente antihipertensivo conocido a partir de EP 454511. De EP 708103, la cual divulga su espectro de rayos X, se conocen dos formas polimórficas donde la forma A puede ser producida de un sistema de solvente que contiene menos de 10% de agua, mientras que la forma B puede ser producida de un sistema con más de 10% de agua. La variante morfológica específica de la forma A puede ser preparada teniendo propiedades como se divulga en EP 1089994. En WO 04089938 se ha divulgado una forma adicional. El Irbesartán amorfo es conocido a partir de WO 03050110. Se dice que el Irbesartán producido como se enseña en EP 454511 es un material suave y sedoso con densidades aparente y después de compactación relativamente bajas y características del flujo indeseables, lo cual de modo consecuente tiene propiedades electrostáticas desventajosas, entre ellas una elevada capacidad para adquirir carga como es medido por generación de electricidad estática mediante fricción entre -30 y -40 nanocoulombios/g (10^{-9} As/g). De modo alternativo, el Irbesartán pudo ser preparado mediante procesos complejos empleando la aplicación de ultrasonido y/u oscilaciones de temperatura de acuerdo a EP 1089994, para exhibir una capacidad de adquirir carga como se mide mediante generación de electricidad estática mediante fricción entre -0 y -10 nanocoulombios/g.

20 De acuerdo a EP 454511 se prepara una mezcla sólida en forma de tabletas mezclando el ingrediente activo con un vehículo tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga y similares, y opcionalmente puede estar cubierto. A partir de EP 747050 se conocen mezclas que contienen de 20% a 70% en peso de Irbesartán.

25 El Irbesartán es administrado en una unidad de dosis de hasta 1 g, usualmente como tabletas que contienen desde 75 mg hasta 300 mg o 600 mg del ingrediente activo. Para el cumplimiento y comodidad del paciente es deseable preparar tabletas que son pequeñas y así de fácil deglución, sin embargo tienen que tener también características adecuadas como son características de dureza, friabilidad, desintegración adecuadas requeridas para el propósito de almacenamiento, manipulación y liberación del medicamento.

30 Hasta la fecha, no se ha alcanzado una mezcla farmacéutica que contenga Irbesartán, tal como una tableta, la cual incorporaría una sustancia activa preparada de manera simple, y en la cual la proporción de la sustancia activa fuera tan alta como fuera posible para dar una tableta relativamente pequeña y con fácil deglución.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1a y 1b son fotografías SEM de dos lotes de la nueva forma de Irbesartán

Divulgación de la invención

35 El aspecto de la invención es un producto para la preparación de Irbesartán el cual es 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[[(2'-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona caracterizado por los siguientes pasos:

a) suministrar una solución clara de Irbesartán en un solvente seleccionado de entre el grupo consistente en alcohol alifático C_1 a C_4 , THF y acetona, preferiblemente etanol o propanol, a temperaturas por encima de 45 °C;

40 b) enfriamiento subsiguiente de la solución a una temperatura por debajo de 35 °C de manera que a 40 °C la solución es clara; y

c) subsiguiente aislamiento de los cristales formados de Irbesartán.

En las reivindicaciones 2 a 18 se describen detalladamente las modalidades preferidas.

Puede utilizarse como un medicamento una nueva forma cristalina de Irbesartán.

Ella puede ser usada para la producción de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión. En una modalidad específica, el método comprende además un proceso caracterizado por los siguientes pasos:

- 5 a) formación con agua de gránulos de un primer granulado que consiste en mezcla de Irbesartán, opcionalmente un segundo ingrediente activo, uno o más agentes ligantes, una primera porción de uno o más diluyentes, y uno o más agentes de desintegración;
- b) adición a lo anterior de un agente antiadherente, una segunda porción de uno o más diluyentes y un lubricante y formación de la tableta; y
- c) (opcionalmente) cobertura de las tabletas fabricadas.

- 10 Preferiblemente la cantidad de los ingredientes activos de arriba, respecto al peso de la mezcla será: Irbesartán por encima de 70%; el segundo ingrediente activo opcional, el cual preferiblemente es hidroclorotiazida en una cantidad de 3 a 6%; uno o más diluyentes en primera porción de 2,5 a 7,5%, y en segunda porción de 1 a 8%; uno o más agentes ligantes de 4 a 12%; uno o más agentes de desintegración de 2 a 6%; y uno o más agentes antiadherentes y lubricantes de 1 a 2%.

Descripción detallada de la invención

- 15 Hemos realizado experimentos con la forma A de Irbesartán formulándolo mediante métodos convencionales combinándolo con excipientes tales como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga y nos hemos dado cuenta de que no son posibles elevadas cargas, esto la elevada proporción de la sustancia activa versus la masa total de la mezcla farmacéutica.

- 20 Continuando con nuestra investigación, sorprendentemente nos hemos dado cuenta de que con densidades aparentes y/o densidades después de compactación relativamente bajas y/o características indeseables de flujo (aún por o debido a tener una apariencia sedosa), que sin embargo exhiben una capacidad para ser cargadas y/o hábitos del cristal más favorables, la sustancia activa puede ser formulada dentro de la mezcla farmacéutica en elevados contenidos por encima de 50%, preferiblemente por encima de 70%, más preferiblemente por encima de 75%. El nivel superior de contenido depende de los excipientes empleados y se cree que es de hasta 90%,
25 preferiblemente hasta 85%. La nueva forma de Irbesartán, teniendo la apariencia como se ve por SEM, de agujas o plaquetas o placas interconectadas, entrecruzadas o entrelazadas, puede ser incorporada dentro de una tableta incluso con contenidos más elevados. La mezcla farmacéutica puede incluir por encima de 70% , preferiblemente por encima de 75% y por debajo de 90% en peso del Irbesartán producido de manera simple, el cual no posee una elevada capacidad para ser cargado, donde Irbesartán tiene hábitos de cristal tales que la relación entre la
30 dimensión más larga (longitud) y la más corta (ancho) del cristal es superior a 5, preferiblemente superior a 6, más preferiblemente superior a 10, aún más preferiblemente superior a 11, muy preferiblemente superior a 13.

Son típicas densidades aparentes relativamente bajas, por ejemplo alrededor de 0,2, preferiblemente 0,16 g/mL, mientras que las densidades después de compactación están alrededor de 0,3, 0,28 g/mL y las características indeseables de flujo son pegajosidad y adherencia a las superficies, en este contexto alrededor significa $\pm 0,05$ g/mL.

- 35 De acuerdo con nuestra invención, las formas de Irbesartán incluirán el compuesto 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[[(2'-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona o sus complejos, sales de adición y otras formas que no afectan la biodisponibilidad, tales como clorhidrato o bromhidrato de 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[[(2'-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona.

Nuevas formas de Irbesartán

- 40 Puede prepararse una nueva forma de Irbesartán que tiene un hábito de cristal tal que la relación entre la longitud y el ancho de los cristales es superior a 5:1, preferiblemente superior a 10:1 y teniendo propiedades favorables de capacidad para ser cargado. En una modalidad preferida, más del 50%, preferiblemente más del 65%, más preferiblemente más del 95% de todas las partículas exhibirán el hábito de cristal descrito. El porcentaje se refiere preferiblemente al número de partículas. Él exhibiría preferiblemente el mismo espectro de rayos X que el de la
45 sustancia preparada en EP 454511 y EP 1089994 (forma A como se conoce de la EP 708103). Sin embargo, las propiedades favorables para ser cargado significan que la sustancia de acuerdo con la presente invención no posee una elevada naturaleza electrostática, lo cual en una modalidad significaría que posee una capacidad para ser cargado como se mide mediante generación de electricidad estática mediante fricción entre -10 y -40 nanocoulombios/g, preferiblemente entre -10 y -30, nanocoulombios/g, más preferiblemente entre alrededor de 15 y
50 27 nanocoulombios/g.

- Puede prepararse una nueva forma de Irbesartán a partir de una solución clara caliente de Irbesartán. La solución caliente tendrá una temperatura superior a 40 °C, preferiblemente superior a 45 °C, más preferiblemente superior a 60 °C, muy preferiblemente la temperatura de reflujo de los solventes. Si la solución es enfriada tan lentamente que ella es aún clara a alrededor de 40 °C, se producen cristales con la nueva forma. El proceso es sorprendente en que los cristales de la nueva forma se producirán aún si se agita la solución. La agitación puede ser por ejemplo sacudimiento o agitación esporádicos, por ejemplo con un agitador en forma adecuada de cuchilla a hasta 40 rpm. Después de que la solución ha sido enfriada hasta 40 °C y ella es aún clara, puede acelerarse la formación de cristales añadiendo semillas. Puede continuarse el enfriamiento por debajo de 40 °C, preferiblemente por debajo de 35 °C, más preferiblemente a temperatura ambiente (r. t.).
- 5
- 10 Preferiblemente, el Irbesartán debería ser disuelto completamente en un solvente adecuado, preferiblemente un alcohol alifático C₁ a C₄, éter que contiene 2 a 6 átomos de C, tales como THF o cetonas C₃ a C₄, más preferiblemente en etanol, i-propanol, THF o acetona. En tanto se logre la disolución completa, la concentración puede variar por ejemplo desde 1 g en 5 mL hasta 100 mL, en alcoholes preferiblemente de 1 g en 10 a 25 mL. La parte esencial de la invención es una baja velocidad de enfriamiento de la solución clara, sin exceder en una
- 15 modalidad 20 °C, preferiblemente 10 °C por hora, más preferiblemente incluso más lento y en otra modalidad tomando desde la temperatura de reflujo hasta la temperatura ambiente hasta 10 horas, preferiblemente 2 a 3 horas.
- En otra modalidad de la invención, pueden mejorarse el rendimiento y/o las propiedades físicas favorables (aquellas que permiten una fácil incorporación dentro de una mezcla farmacéutica) donde una pequeña cantidad del cristal preparado en un experimento separado como se describió arriba, es empleado como una semilla para la cristalización del Irbesartán desde una solución.
- 20
- Las nuevas formas del Irbesartán pueden ser producidas de manera sustancialmente pura o en una mezcla con cualquier otra forma. Dependiendo de la característica deseada, por ejemplo propiedades deseadas de disolución, las formas polimórficas sustancialmente puras pueden ser incorporadas en una mezcla farmacéutica en forma pura o de modo alternativo como una mezcla de ellas.
- 25
- Las nuevas formas descritas de Irbesartán, solas o en combinación con otra forma activa, por ejemplo diurético, preferiblemente hidroclorotiazida, tienen una potente actividad antihipertensiva e incorporada dentro de una mezcla farmacéutica puede ser en una forma, adecuada para aplicación peroral o parental. De acuerdo con esta invención, la mezcla farmacéutica puede ser incluida por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, pellas, gránulos y supositorios o sus formas combinadas. Las mezclas farmacéuticas sólidas (formas de dosis) pueden estar blindadas, por ejemplo
- 30 cubiertas, con el objeto de incrementar la capacidad de ser transformadas en pellas o de regular la desintegración o absorción.
- Las formas sólidas de dosificación que incluyen nuevas formas de Irbesartán pueden ser preparadas por un método convencional. Las favorables propiedades electrostáticas y/o el hábito de cristal permiten la formación de una tableta que es conveniente para el paciente. Puesto que el Irbesartán es administrado en dosis de hasta 600 mg por tableta, eso significa que pueden usarse sólo pequeñas cantidades de excipientes (que constituyen un vehículo farmacéuticamente aceptable). Por ejemplo pueden fabricarse tabletas mediante compresión directa, aunque la granulación en húmedo es otra técnica usada comúnmente. En la granulación húmeda, por lo menos uno de los ingredientes puede ser mezclado o puesto en contacto con líquido y procesado adicionalmente para suministrar
- 35 agregados, el líquido puede ser removido parcial o completamente y opcionalmente puede añadirse además otro o más del mismo ingrediente y fabricarse formas sólidas de dosis.
- 40
- Las mezclas para formación de tabletas pueden tener, adicionalmente al ingrediente farmacéutico activo, unos pocos o muchos componentes, dependiendo del método de formación de tableta empleado, de la velocidad de liberación deseada y otros factores. Por ejemplo, las mezclas de la presente invención pueden contener ingredientes inactivos (excipientes) que funcionan como tal, como diferentes materiales de relleno, agentes ligantes, agentes de desintegración, agentes para mejorar la capacidad para fluir, lubricantes, antiadherentes y excipientes que
- 45 incrementan la absorción de la medicina desde el tracto gastrointestinal.
- Los agentes de relleno o diluyentes adecuados pueden ser seleccionados de entre celulosa microcristalina, celulosa en polvo, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, silicato de aluminio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, dextratos, dextrina, maltodextrina, palmitoestearato de glicerina, aceite vegetal hidrogenado, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polimetacrilatos, talco, y otros. Son agentes de relleno preferidos
- 50 celulosa microcristalina y lactosa, con máxima preferencia celulosa microcristalina (opcionalmente silicificada) y monohidrato de lactosa. Pueden ser agentes ligantes adecuados almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido algínico, alginato de sodio, acacia, carbomer, dextrina, etilcelulosa, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, jarabe de glucosa, silicato de magnesio aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos, zeína. Se emplean preferiblemente hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona, con máxima
- 55

preferencia polivinilpirrolidona. Los agentes de desintegración adecuados pueden ser seleccionados de entre almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de sodio entrelazada, carboximetilcelulosa de calcio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona entrelazada, ácido algínico, alginato de sodio, dióxido coloidal de silicona, goma guar, silicato de aluminio magnesio, y otros. Son agentes de desintegración preferidos glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa entrelazada de sodio, croscarmelosa de sodio y polivinilpirrolidona entrelazada, con máxima preferencia croscarmelosa de sodio. Los agentes adecuados para mejorar la capacidad para fluir pueden ser estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, ácido esteárico, ácido palmítico, cetanol, estearol, polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, trisilicato de magnesio, fosfato de calcio, dióxido coloidal de silicona, talco, celulosa en polvo, almidón y otros. Es un agente antiadherente preferido el dióxido coloidal de silicona. Los lubricantes adecuados pueden ser seleccionados de entre ácido esteárico, estearatos de calcio, magnesio, zinc o aluminio, talco siliconizado, monoestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerina, aceite hidrogenado de castor, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, aceite mineral ligero, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, talco y otros. Son lubricantes preferidos estearato de calcio, magnesio y ácido esteárico, con máxima preferencia es estearilfumarato de sodio. Los potenciadores adecuados de absorción pueden ser seleccionados de entre agentes superficialmente activos, ácidos grasos, glicéridos de cadena media, detergentes esteroides (sales de sales biliares), acilcarnitina y alcanoloilcolina (ésteres de carnitina y colina y ácidos grasos con cadena media de cadena larga), derivados de N-acilo de alfa aminoácidos y derivados de N-acilo de aminoácidos no-alfa, quitosanos y otros polímeros mucoadhesivos. Son potenciadores de absorción especialmente adecuados desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, ácido octanoico, docusato de sodio, laurato de sodio, monolaurato de glicéridos, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, monooleato de glicerilo, taurocolato de sodio, ácido etilendiaminotetraacético, edentato de sodio, citrato de sodio, b-ciclodextrina y salicilato de sodio.

Específicamente, la mezcla puede incluir un segundo ingrediente activo, preferiblemente una hidroclorotiazida y un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede incluir uno o más agentes de relleno o diluyentes, agentes ligantes, agentes de desintegración, agentes para mejorar la fluidez o antiadherentes, lubricantes y excipientes que aumenten la absorción de medicamentos.

En modalidad adicional, el agente ligante de arriba es povidona; cada diluyente es seleccionado de entre el grupo consistente en monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina silicificada; el agente de desintegración es croscarmelosa de sodio; el antiadherente es dióxido de silicio coloidal; el lubricante es estearilfumarato de sodio.

De acuerdo con nuestra invención, puede mezclarse Irbesartán con cantidades relativamente bajas de excipientes seleccionados como se describe abajo, preferiblemente de modo que la relación de Irbesartán a excipientes es superior a 5 a 1, preferiblemente por encima de 6 a 1, y de modo subsiguiente con líquido adecuado de granulación transformar la mezcla en granulado. Cualquier líquido de granulación puede ser seleccionado basado en las solubilidades de Irbesartán y excipientes, sin embargo se prefiere agua. De modo sorprendente, después del secado el granulado no exhibe ya características indeseables de flujo y opcionalmente puede ser formulado hasta tabletas, con adición de una pequeña cantidad de cualquier excipiente adicional, sobre el cual puede aplicarse una cobertura. Para la película de cobertura se emplean excipientes estándar que son más adecuados para formulaciones de cobertura por película en agua, tales como hipromelosa e hidroxipropilcelulosa como formadores de película, polietilenglicol como plastificante, lactosa como relleno soluble, dióxido de titanio como agente para impartir coloración blanca y talco como agente anti-aglutinante. Pueden añadirse otros agentes colorantes tales como óxido férrico.

En la modalidad preferida, las tabletas que contienen 300 mg de Irbesartán no pesarán más de 400 mg, y pueden ser preparadas produciendo con agua un primer granulado que consiste en mezcla de Irbesartán, opcionalmente un segundo ingrediente activo, tal como hidroclorotiazida en cantidad aproximada de 3 a 6%; un agente ligante, preferiblemente en cantidad de 2,5 a 7,5%, más preferiblemente aproximadamente 5%; uno o más diluyentes, preferiblemente en cantidad de 4 a 12%, más preferiblemente aproximadamente 8%, un agente de desintegración, preferiblemente en cantidad de 2 a 6%, más preferiblemente aproximadamente 4%. Para dicho primer granulado, excipientes extragranulares: antiadherente en cantidad aproximada de 1%; uno o más diluyentes en cantidad de aproximadamente 1 a 8% de diluyentes y se añade a la mezcla un lubricante en cantidad de aproximadamente 2% y se forma la tableta con la mezcla. De modo análogo, una tableta que contiene 150 mg of Irbesartán no pesará más de 200 mg. Todas las cantidades son porcentajes en peso relacionadas con la masa de la tableta y el término aproximadamente significa una cantidad $\pm 20\%$, preferiblemente $\pm 10\%$ relativa a la cantidad. Preferiblemente la cobertura no será más de aproximadamente 1 a 2 % en peso de la mezcla.

Parte experimental

Se obtuvo el espectro infrarrojo con espectrofotómetro Nicolet Nexus FTIR. Se analizaron muestras en KBr y se les realizó barrido desde 400 a 4000 cm^{-1} con 16 barridos y resolución de 2 cm^{-1} . Se obtuvo el termograma con

calorímetro de barrido diferencial Mettler Toledo DSC822e. Se colocó la muestra en una cápsula de aluminio no sellada, con un hueco y se calentó a 5 °C /min en el rango de temperatura desde 30 °C a 240 °C en el nitrógeno (100 mL/min).

5 Se registró el espectro de difracción de rayos X en polvo de la muestra en el Philips PW1710 con técnica de reflexión: radiación α de CuK, rango de 2° a 37° 2theta, paso de 0.04° 2theta, tiempo de integración 1 sec.

10 A partir de un patrón de difracción de rayos X de una sustancia en polvo, pueden establecerse diferencias entre diferentes redes de cristales, y puede obtenerse información sobre el nivel de orden, es decir la cristalinidad donde una menor cristalinidad causa un aumento en el ancho de los picos. Los valores de difracción para una sustancia cristalina serán sustancialmente independientes del difractómetro empleado, si el difractómetro está calibrado los valores pueden diferir en aproximadamente 0,05° 2theta, teniendo en cuenta que la aproximación de las diferencias en valores está en el orden de $\pm 0,1^\circ$ 2theta, sin embargo las diferentes condiciones de registro o diferencias en la preparación o manipulación de las muestras puede causar las variaciones de los valores reportados por tanto como $\pm 0,2$ 2teta. Las intensidades de cada pico específico de difracción son una función de diferentes factores, donde uno de ellos es un tamaño de partícula y orientación preferida. Las personas entrenadas reconocerán la forma polimórfica a partir de la comparación de patrones totales de rayos X en polvo y específicamente de los picos más fuertes o cualquiera de dos a cinco o más picos distintivos seleccionados de entre los picos listados.

20 Un método de medición de naturaleza electrostática es una generación de electricidad estática mediante fricción, donde se mide la carga relativa de la muestra en polvo con un electrómetro equipado con una taza de Faraday (NanoCoulumb Meter, Model 284, Monroe Electronics, EEUU). Antes de la medición, se genera la carga haciendo vibrar fuertemente la muestra (aproximadamente 3 g) sobre una placa seca de Petri (D= 24 cm) por 2 minutos. Se transfiere entonces la muestra cargada a una taza de Faraday del electrómetro con una cuchara plástica y se mide su carga mediante un electrómetro. Después de la medición de la carga, se pesa la muestra y se calcula la carga relativa. Todas las mediciones son ejecutadas bajo condiciones de atmósfera seca controlada (humedad relativa de 15% y 23 °C). Las sustancias de acuerdo con la presente invención exhiben preferiblemente valores entre alrededor de - 27 en ciertas modalidades y alrededor de - 15 nanocoulombios/g en otras modalidades, comparado con valores de -30 a -40 nanocoulombios/g y 0 a -10 nanocoulombios/g para las formas previamente conocidas.

25 La capacidad para ser cargado así medida es - 26.5 $\pm$ 6 $\cdot 10^{-9}$ As/g para la muestra del Irbesartán acorde con nuestra invención, que corresponde a la figura 1a (1649) y 45.8 $\pm$ 4,9 $\cdot 10^{-9}$ As/g en la figura 1b (3913D) con una magnificación de 500x.

30 La forma de los cristales es determinada mediante un análisis de una imagen, tomada mediante el microscopio de barrido con electrones (SEM), JEOL JXA840A a una magnificación de 500-2000X. La relación longitud/ancho del hábito de cristal es determinada midiendo la longitud y el ancho de una muestra representativa (N=200) de cristales sobre la imagen, empleando el software de análisis de imágenes Olympus DP-Soft, v- 3.2. La relación longitud/ancho es calculada independientemente para cada cristal. Finalmente, se determina el número promedio de la relación y opcionalmente se calcula el histograma.

35 La siguiente tabla muestra las propiedades de diferentes lotes de Irbesartán:

	Solvente desde el cual se cristaliza la sustancia	a (μ m)	b (μ m)	a : b	a : b int. conf. 95%	Capacidad para ser cargado 10^{-9} As/g
1	n-propanol	14.9 $\pm$ 10.1	1.2 $\pm$ 1.4	13 $\pm$ 10	11.25 - 15.15	- 33.7 $\pm$ 15
2	l-propanol	78 $\pm$ 68	6.7 $\pm$ 2.8	13.4 $\pm$ 1.9	11.1 - 15.7	- 32 $\pm$ 4.6
3	Acetona	20.7 $\pm$ 17.4	1.0 $\pm$ 0.5	23.3 $\pm$ 23	18.6 - 27.8	- 45.8 $\pm$ 4.9
4	Metanol	130 $\pm$ 96	7.9 $\pm$ 3.4	17 $\pm$ 12.9	14.6 - 20.4	- 27.5 $\pm$ 5.6
5	Etanol abs.	58 $\pm$ 50	6.4 $\pm$ 1.2	9.5 $\pm$ 8	8.1 - 11.1	- 17.1 $\pm$ 2.9
6	Etanol abs.*	32 $\pm$ 32	1.4 $\pm$ 0.6	22 $\pm$ 18	15.8 - 27.4	- 27.9 $\pm$ 2.8
7	Etanol 96% *	21 $\pm$ 17	2.6 $\pm$ 1.0	13 $\pm$ 9	10.1 - 15.9	- 26.5 $\pm$ 6
*Experimento con inoculación de semillas						

Otros lotes, especialmente cristalizados a partir de THF y acetona tuvieron relaciones a : b por ejemplo 4 ± 3 ; 6.1 ± 3.7 capacidad para ser cargado - 14.2 ± 2 ; - $15.6 \pm 2.3 \times 10^{-9}$ As/g respectivamente.

- 5 En la modalidad preferida, nuestra invención es un proceso donde 15 g de Irbesartán son disueltos completamente en 300 mL de alcohol absoluto calentado a temperatura de reflujo para suministrar una solución clara la cual es enfriada subsecuentemente durante 2 a 3 horas hasta temperatura ambiente. Durante el enfriamiento de la solución, ella es agitada todo el tiempo a 40 rpm. La velocidad de enfriamiento y agitación es preferiblemente tal que mientras la temperatura pasa de 40 °C la solución es clara todavía. Por debajo de la temperatura de 40 °C los cristales comienzan a formarse y opcionalmente puede acelerarse la velocidad de cristalización mediante la siembra de semillas. Los cristales formados son separados mediante filtración o centrifugación y secados, opcionalmente bajo vacío y opcionalmente a temperatura elevada, tal como 55 °C.

- 15 En otra modalidad preferida, se prepara clorhidrato de Irbesartán suministrando una solución clara de aproximadamente 1 g de sal de sodio de Irbesartán en aproximadamente 10 mL de agua dentro de la cual se añade un exceso de ácido clorhídrico, preferiblemente 7,7 mL o más de HCl 1 N y mediante ajuste de pH de aproximadamente 1 a 4, preferiblemente aproximadamente pH alrededor de 2 y evaporación parcial del solvente para dar una solución saturada y enfriamiento, se obtiene clorhidrato de Irbesartán cristalino.

Los siguientes ejemplos explican en detalle la invención. Ellos son suministrados solamente para propósitos de ilustración y no se debe entender que limitan de ninguna manera la invención.

EJEMPLO 1

- 20 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (5 g) en n-propanol (100 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 60°C para obtener 3,6 g de producto.

EJEMPLO 2

- 25 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (5 g) en i-propanol (200 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se filtró la solución y se la enfrió lentamente con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 60°C para obtener 4,16 g de producto.

EJEMPLO 3

- 30 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (5 g) en acetona (500 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se filtró la solución y se la enfrió lentamente con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 60°C para obtener 2,16 g de producto.

EJEMPLO 4

- 35 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (5 g) en metanol (50 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 60°C para obtener 4,2 g de producto.

EJEMPLO 5

- 40 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (5 g) en etanol absoluto (100 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 60°C para obtener 4,11 g de producto.

EJEMPLO 6

- 45 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (15 g) en etanol absoluto (300 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Mientras la solución estaba

aún clara, fue sembrada a una temperatura de aproximadamente 40 °C. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 55°C para obtener 12,28 g de producto.

EJEMPLO 7

- 5 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (15 g) en 96 % etanol (300 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Mientras la solución estaba clara, fue inoculada con semillas a una temperatura de aproximadamente 50 °C. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 55°C para obtener 11,94 g de producto.

EJEMPLO 8

- 10 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (15 g) en n-propanol (174 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 55°C para obtener 12,18 g de producto.

EJEMPLO 9

- 15 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (15 g) en i-propanol (330 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 55°C para obtener 13,50 g de producto.

EJEMPLO 10

- 20 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (15 g) en acetona (1050 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) hasta una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 55°C para obtener 10,20 g de producto.

EJEMPLO 11

- 25 Se calentó una suspensión agitada de Irbesartán (15 g) en tetrahidrofurano (255 mL) a la temperatura de reflujo hasta que se obtuvo una solución clara. Se enfrió lentamente la solución con agitación periódica (o agitación lenta a 40 rpm) a una temperatura de aproximadamente 20°C en un período de 2-3 horas. Se filtró la suspensión cristalina y se secaron los cristales en vacío a una temperatura de 55°C para obtener 11,4 g de producto.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

- 30 Se prepara una tableta como sigue: se prepara el primer granulado mezclando: Irbesartán 300,00 mg y polivinilpirrolidona (K 25) 19,70 mg y lactosa (malla 70-100) 18,74 mg y celulosa microcristalina (Avicel PH 101) 9,85 mg junto con carboximetilcelulosa sódica (AcDiSol) 13,79 mg y realizando granulación con agua. A ella se añade dióxido de silicio (Aerosil 200) 2,36 mg, celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90) 21,67 mg y estearilfumarato de sodio (Pruv) 7,88 mg, y se hacen las tabletas.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

Se prepara una tableta haciendo un primer granulado como se describió arriba, el cual contiene adicionalmente 2,50 mg de hidroclorotiazida. A ella se añade dióxido de silicio (Aerosil 200) 2,36 mg, celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90) 9,17 mg y estearilfumarato de sodio (Pruv) 7,88 mg y se hacen las tabletas.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3

- 40 Se prepara una tableta realizando el granulado con agua del primer granulado, el cual consiste en Irbesartán 150,00 mg, hidroclorotiazida 12,50 mg y polivinilpirrolidona (K 25) 9,85 mg y lactosa (malla 70-100) 3,12 mg y celulosa microcristalina (Avicel PH 101) 4,92 mg junto con carboximetilcelulosa sódica (AcDiSol) 6,90 mg. A ella se añade dióxido de silicio (Aerosil 200) 1,18 mg, celulosa microcristalina (Prosolv HD90) 4.58 mg y estearilfumarato de sodio (Pruv) 3,94 mg y se hacen las tabletas.

Aunque la presente formulación contiene elevado porcentaje de sustancia activa sola o en combinación con otro principio activo, se obtiene una rápida y completa liberación de medicamento.

Los estudios acelerados de estabilidad muestran que la formulación exhibe buena estabilidad en el empaque que protege el producto de la humedad.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar Irbesartán, el cual es 2-n-butil-4-espirociclopentano-1-[[2'-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-2-imidazolin-5-ona **caracterizado por** los siguientes pasos:
 - a) suministro de una solución clara de Irbesartán en un solvente seleccionado de entre el grupo consistente en alcoholes alifáticos de C₁ a C₄, THF y acetona, a una temperatura por encima de 45 °C;
 - b) subsecuente enfriamiento de la solución hasta la temperatura por debajo de 35 °C de una manera que a 40 °C la solución es clara;
 - c) subsecuente aislamiento de los cristales formados de Irbesartán.
2. El proceso de acuerdo a la reivindicación anterior donde en el paso a) el Irbesartán está completamente disuelto en dicho solvente.
3. El proceso acorde con la reivindicación anterior donde la solución del paso b) es enfriada lentamente a una velocidad que no excede 10 °C por hora.
4. El proceso acorde con las dos reivindicaciones anteriores donde la solución del paso a) es sembrada.
5. El proceso acorde con la reivindicación anterior donde la concentración de una solución clara es de 1 g de Irbesartán en 5 mL a 100 mL de solvente.
6. El proceso acorde con la reivindicación anterior donde la concentración de una solución clara es de 1 g de Irbesartán en 10 mL a 25 mL de solvente, donde el solvente es seleccionado de entre etanol o propanol o una mezcla de ellos.
7. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde durante el enfriamiento en el paso b) se mezcla la solución mediante agitación, donde la agitación no excede 40 rpm.
8. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde los cristales aislados de Irbesartán exhiben espectros de rayos X de forma A.
9. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde los cristales aislados de Irbesartán tienen una capacidad de ser cargados como se mide mediante generación de electricidad estática por fricción, entre -15 y -27 nanocoulombios/g.
10. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde los cristales aislados de Irbesartán tienen hábito de cristal tal que la relación promedio entre la dimensión más grande y la más pequeña del cristal es superior a 10:1.
11. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 donde los cristales aislados de Irbesartán tienen hábito de cristal tal que en la relación promedio entre la dimensión más grande y la más pequeña es superior a 11:1.
12. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los cristales aislados de Irbesartán tienen apariencia, como se ve mediante SEM, de agujas interconectadas, entrecruzadas o entrelazadas.
13. El proceso acorde con una reivindicación previa donde los cristales aislados de Irbesartán tienen la apariencia, como se ve mediante SEM, según la figura 1.
14. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde los cristales aislados de Irbesartán tienen una densidad aparente aproximada de 0,2 g/mL.
15. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde los cristales aislados de Irbesartán, después de compactación tienen una densidad de aproximadamente 0,3 g/mL.
16. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende además la preparación de una mezcla farmacéutica que incluye una forma cristalina de Irbesartán.
17. El proceso acorde con la reivindicación 16, donde la cantidad de Irbesartán en la mezcla farmacéutica es superior a 75% en peso.

18. El proceso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, donde la preparación de la mezcla farmacéutica **se caracteriza** por estos pasos:

- 5 a) producción por granulación con agua de un primer granulado que consiste en una mezcla de una forma cristalina de Irbesartán, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, opcionalmente un segundo ingrediente activo, uno o más agentes ligantes, una primera porción de uno o más diluyentes, y uno o más agentes de desintegración;
- b) adición allí de un antiadherente, de una segunda porción de uno o más diluyentes y un lubricante, y formación de la tableta;
- c) opcionalmente cobertura de las tabletas fabricadas.

10

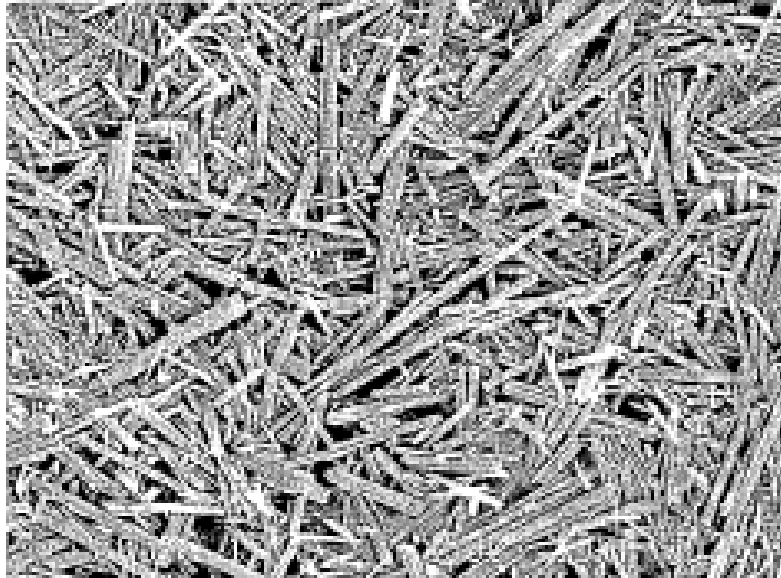


Figura 1a

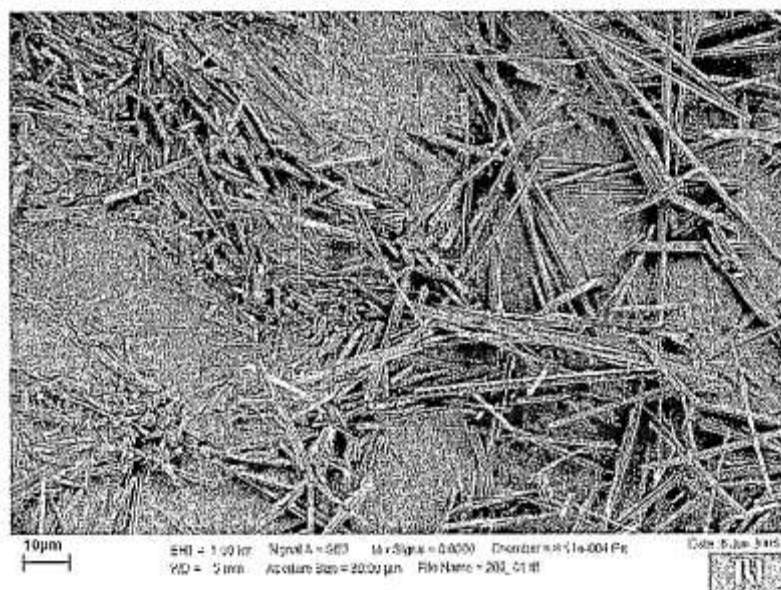
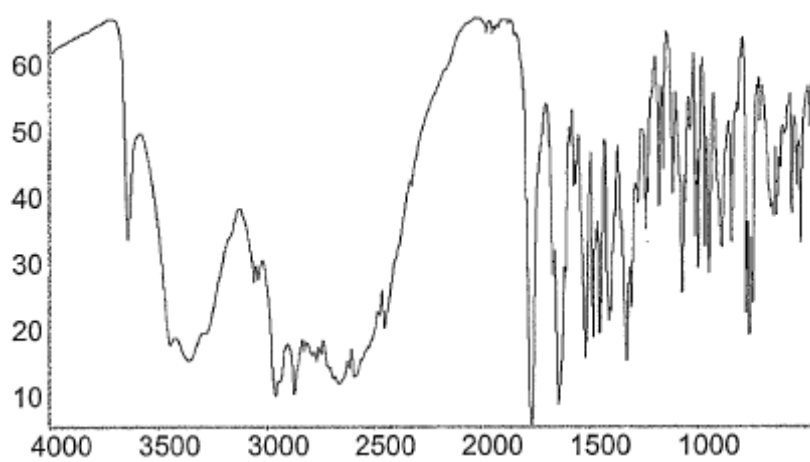


Figura 1b

% de transmitancia



Números de onda (cm⁻¹)

Figura 2

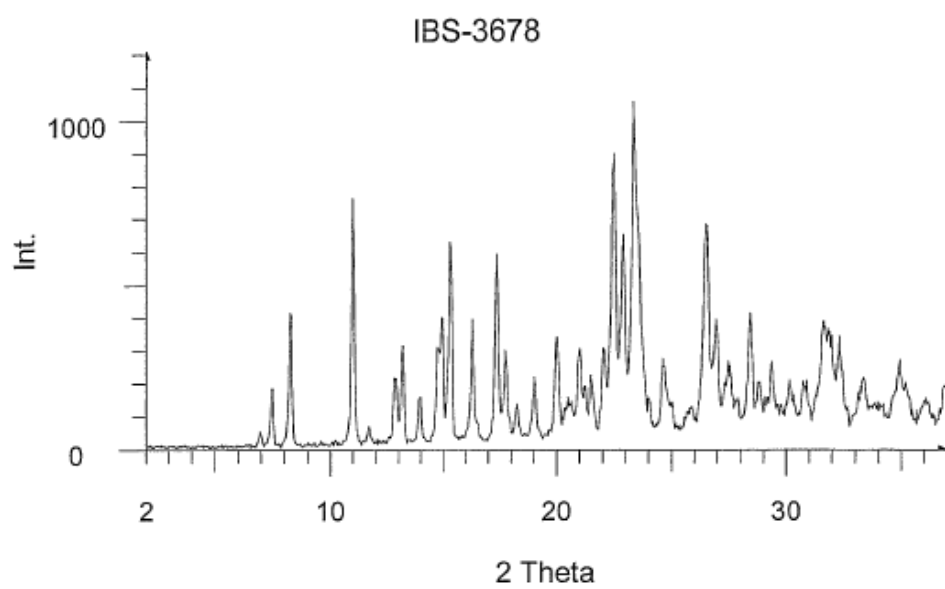


Figura 3

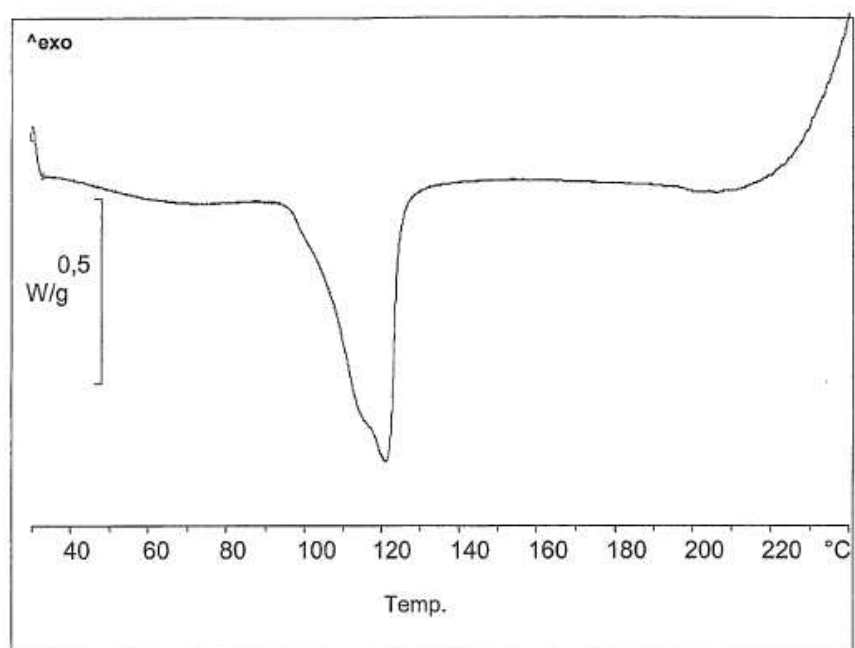


Figura 4