

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 729**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2007 E 10184115 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2269583**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende hidroclorotiazida y telmisartán**

30 Prioridad:

16.06.2006 EP 06012381

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

01.12.2014

73 Titular/es:

**LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
Verovskova 57
1526 Ljubljana, SI**

72 Inventor/es:

**BESO, ADNAN;
LEGEN, IGOR y
REVEN, SEBASTJAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 523 729 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende hidroclorotiazida y telmisartán

Campo de la invención

5 La presente invención desde el campo de la industria farmacéutica revela una composición farmacéutica que comprende una combinación de dos ingredientes farmacéuticos activos, de los cuales uno es alcalino, o en medio alcalino y el otro es lábil en medio alcalino y, específicamente, se refiere al telmisartán o su sal alcalina y la hidroclorotiazida.

Antecedentes de la Invención

10 La 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido conocida como hidroclorotiazida y abreviada HCT se ha utilizado durante mucho tiempo como un ingrediente farmacéutico activo para tratar la hipertensión. El Telmisartán en forma ácida o como un alcalino, preferiblemente la sal de sodio, es otro ingrediente farmacéutico activo y puede ser usado como un antagonista de la angiotensina II. Químicamente el Telmisartán es un ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico. El Telmisartán por sí mismo tiene un pH neutro poco soluble. Es decir, no se disuelve más de 2 mg por ml de solución reguladora de fosfato de pH 6.8. Con el fin de aumentar su biodisponibilidad, normalmente se administra como una sal alcalina, tal como sal de sodio o se incorpora en una composición que por sí misma suministra un pH alcalino. Es ventajoso administrar ambos fármacos de forma concomitante o incluso más para la fabricación de una composición que comprende ambos para tratar la hipertensión. Tal composición se conoce de WO 03/059327, sin embargo se utilizó la tecnología específica en esta para evitar la degradación de la hidroclorotiazida, que inevitablemente se produce cuando esta sustancia se expone a medios alcalinos. El principal producto de degradación de la hidroclorotiazida es la 4-amino-6-cloro-1,3-bencenodisulfonamida (DSA).

25 SC Porter ("Coating of pharmaceutical dosage forms", in REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Vol. 20, 2000, page 894) por lo general menciona que los recubrimientos protegen un fármaco a partir de sus entornos circundantes, y menciona que los recubrimientos pueden ser usados para reducir el riesgo de interacción entre los componentes incompatibles. En WO 2005/039639 A2, se mencionan diversas posibilidades para la separación de dos o más agentes activos entre sí, a saber, la provisión de capas planas separadas del comprimido, capas concéntricas u otros de tipo de capas, perlas o granulados recubiertos (que pueden ser incorporados en el comprimido o en una cápsula), y/o mediante el uso de solución reguladora. El propio documento se centra en una combinación fija de eprosartán y moxonidina, y, en el único ejemplo relacionado se elige un diseño de composición donde un agente activo se coloca en un componente intragranular mientras que el otro agente activo está incluido en una fase extragranular. Además, US 6 479 551 B1 revela, en el contexto de metoclopramida sensible al ácido y un analgésico ácido (naproxeno), comprimidos bicapas con los diferentes fármacos en diferentes mitades de comprimidos o, alternativamente, como comprimido de capa concéntrica. Además, US 2005/013863 A1 se refiere a comprimidos de fármacos que incluyen un núcleo de liberación prolongada y una capa de liberación inmediata de la cubierta preparada con una capa de barrera delgada de polímero libre de fármacos formados en el medio.

40 Al proporcionar dicha hidroclorotiazida y otra sustancia activa alcalina, en unidades separadas, se podría preparar una composición farmacéutica estable. La separación de hidroclorotiazida, que se degrada en condiciones alcalinas de otra sustancia activa alcalina requiere de maquinaria especial para la fabricación de la composición farmacéutica. El hecho de que ambas sustancias activas necesiten ser liberadas de la composición sustancialmente de manera conjunta representa una dificultad adicional.

45 La invención provee una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1. Aún más, la invención provee el uso de polivinilpirrolidona de acuerdo con la reivindicación 10. También, se provee un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica según la reivindicación 12. Las modalidades preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Una composición farmacéutica para la liberación inmediata comprende como una sustancia activa la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido junto con uno o más activos alcalinos o ingredientes inactivos (excipientes).

50 Generalmente, la composición farmacéutica, preferiblemente para administración oral, comprende al menos una primera unidad, seleccionada de gránulos, pellets, o núcleos de comprimidos; en donde dicha primera unidad comprende el primer ingrediente farmacéutico activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y

al menos un recubrimiento que comprende un segundo ingrediente farmacéutico activo aplicado sobre dicha primera unidad,

donde el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido y la unidad que comprende el otro ingrediente farmacéutico activo se caracteriza porque dicha unidad solo confiere un pH por encima de 8 al 1% en peso de la dispersión o la solución acuosa de la otra unidad indicada en la que dicha unidad comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo como el otro ingrediente farmacéutico activo.

Específicamente una composición farmacéutica comprende al menos una primera unidad, seleccionada de gránulos, pellets, o núcleos de comprimidos; en donde dicha primera unidad comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y al menos un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido aplicada sobre dicha primera unidad.

En otra modalidad, una composición farmacéutica comprende al menos una primera unidad, preferiblemente seleccionada de gránulos, pellets, y núcleos de comprimidos, que comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo, con recubrimiento opcional aplicado a dicha unidad, en donde dicho recubrimiento comprende un polímero apropiado para el recubrimiento convencional con película; y un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido aplicada sobre dicha primera unidad, preferiblemente dicha primera unidad es un núcleo de comprimido.

La composición farmacéutica también se puede fabricar de la primera y segunda unidades como se describe anteriormente, en donde una o más primeras unidades comprenden de 1 a 50% de telmisartán; de 1 a 50% del aglutinante, de 1 a 80% del diluyente soluble, y de 1 a 12% del agente alcalinizante en peso con respecto al peso de dichas primeras unidades, preferiblemente en donde dichas primeras unidades representan de 10 a 95%, preferiblemente de 25 a 95%, más preferiblemente de 33 a 66% en peso de dicha composición farmacéutica, preferiblemente en la que dichas primeras unidades se preparan en primer lugar mediante la preparación de un granulado, preferiblemente por medio de granulación en húmedo, y comprimiendo dicho granulado con uno o más diluyentes, aglutinantes y lubricantes adicionales en comprimidos; o comprimido en forma de tabletas mediante compresión en seco o formulado en pellets por extrusión y esferonización.

Una modalidad importante es una composición farmacéutica que comprende una primera unidad que es un núcleo de comprimido que comprende de 1 a 40% de telmisartán; de 1 a 40% del aglutinante, de 1 a 50% del diluyente soluble, y de 1 a 10% del agente alcalinizante en peso con respecto al peso de la composición; y un recubrimiento que comprende del 10 al 40% de hidrocortiazida y de 10 a 40% de dióxido de silicio coloidal, de 20 a 60% de polivinilpirrolidona, de 5 a 50% de plastificante y opcionalmente hasta 10% del agente acidificante en peso con respecto al peso de recubrimiento y el recubrimiento constituye de aproximadamente 3 a aproximadamente 25% en peso de la composición terminada.

Un recubrimiento de separación que constituye de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% en peso de la composición terminada se puede aplicar sobre una o más de dichas primeras unidades, que comprende preferiblemente uno o más polímeros seleccionados de derivados de celulosa, polietilenglicoles y polivinilpirrolidona.

Debido a sus propiedades de estabilización la polivinilpirrolidona se puede utilizar como un aglutinante en la fabricación de la composición farmacéutica que comprende telmisartán en una o más primeras unidades, seleccionadas de gránulos, pellets, aglomerados o comprimidos, y la hidrocortiazida en una o más segundas unidades en un recubrimiento aplicado sobre dichas primeras unidades, en donde la polivinilpirrolidona se incorpora en dichas segundas unidades o dicho recubrimiento, preferiblemente en donde la polivinilpirrolidona se incorpora en dichas segundas unidades o dicho recubrimiento en una proporción por encima de 0.5, preferiblemente por encima de 1 en peso con la hidrocortiazida. Una composición farmacéutica se puede fabricar, mediante un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica caracterizado porque se fabrican las primeras unidades que comprenden el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o su sal; sobre esas unidades se aplica un recubrimiento opcional de separación; y se aplica a estas un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido.

Se puede utilizar otro proceso de fabricación para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende las siguientes etapas: preparación de un núcleo de comprimido que comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o su sal; aplicar opcionalmente un recubrimiento opcional a la misma; y la aplicación de un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido.

El núcleo del comprimido preferiblemente se prepara por medio de un procedimiento que comprende: la granulación en húmedo de la mezcla que comprende en peso con respecto al peso del núcleo del comprimido de 5 al 33% del ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o su sal; hasta 10% de un agente alcalinizante, preferiblemente un alcalino o hidróxido alcalinotérreo o sal alcalina; de 4 a 20% del aglutinante, preferiblemente polivinilpirrolidona; de 10 a 50% de diluyentes solubles, preferiblemente lactosa con

líquido de granulación, preferiblemente seleccionado de un alcohol y/o agua; y comprimiendo el granulado así formado en el núcleo del comprimido, tal núcleo del comprimido será alcalino, que tiene un pH por encima de 8, preferiblemente por encima de 9 o 10.

5 Dicho recubrimiento opcional es preferiblemente un recubrimiento de película y comprende polímero acrílico y/o polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona y/o éteres de celulosa, y preferiblemente comprende un agente acidificante.

10 Dicho recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido comprende preferiblemente de 10 a 40% de hidrocortiazida y 10 a 40% de la sustancia con propiedades de estabilización de la suspensión, preferiblemente dióxido de silicio coloidal, 20 a 60% de un aglutinante, preferiblemente polivinilpirrolidona, 5 a 50% de plastificante y opcionalmente hasta 10% del agente acidificante en peso del recubrimiento.

Descripción detallada de la invención

15 Para los comprimidos bicapas descritos en WO 03/059327 se requiere una maquinaria especial de formación de comprimidos. Por lo tanto, es deseable un proceso para la fabricación de una combinación estable del primer fármaco alcalino y el segundo fármaco, que no es estable en medio alcalino, en particular, el telmisartán y la hidrocortiazida utilizando un equipo convencional, lo que, no obstante, supera el efecto adverso sobre la estabilidad de dicho segundo fármaco, en particular la hidrocortiazida, causada por el ingrediente activo alcalino (primer fármaco) o los ingredientes inactivos en la composición farmacéutica.

20 En el desarrollo de tecnologías alternativas se observó que en una modalidad la estabilidad de la hidrocortiazida en la formulación de combinación con el telmisartán se puede mejorar significativamente por medio de una composición de recubrimiento que comprende telmisartán en al menos una unidad e hidrocortiazida fuera de dicha unidad, en donde la hidrocortiazida podría ser aplicada como constituyente de un recubrimiento, que es una capa aplicada sobre dicha al menos una unidad, preferiblemente un recubrimiento con película o un recubrimiento con azúcar.

25 Alternativamente también hemos observado que se puede conseguir una composición estable de telmisartán e hidrocortiazida en otra modalidad, mediante una simple mezcla de la parte de telmisartán de la composición que está en la forma de unidades y una parte de hidrocortiazida de la formulación que también está en la forma de unidades junto con el portador apropiado, seguido por la compresión en forma de comprimidos.

30 Las unidades mencionadas anteriormente son componentes o agregados de un ingrediente farmacéutico activo con ingredientes inactivos, preferiblemente compactados (por ejemplo, mediante granulación, extrusión y opcionalmente esferonización) o comprimidos juntos, o molidos a partir de trozos más grandes y tienen un diámetro de 0,3 a 15 mm, y se seleccionan preferiblemente a partir de gránulos que incluyen aglomerados, donde su diámetro es preferiblemente de 0,3 a 1,2 mm, los pellets donde su diámetro es preferiblemente de 0,5 a 2 mm o núcleos de comprimidos, donde su diámetro es preferiblemente de 2 a 15 mm. Es evidente que para la segunda modalidad, las unidades serán más pequeñas que para la primera y para la segunda modalidad se proponen gránulos o pellets, mientras que para la primera, núcleos de comprimidos.

35 Por lo tanto, una modalidad de la invención es: comprimidos recubiertos, que contienen un núcleo del comprimido como primera unidad que comprende telmisartán; y recubrimiento que comprende hidrocortiazida sobre los comprimidos.

40 La estabilidad de la formulación se puede mejorar, además, mediante un recubrimiento de separación aplicado sobre las unidades que contienen telmisartán y/o mediante la incorporación a la parte de hidrocortiazida de la formulación de combinación de uno o más componentes de ácido o una combinación de componentes ácidos, que se caracteriza en que su 1% (p/v) de la dispersión o solución acuosa tiene un pH <6, preferiblemente pH <5. Opcionalmente, los componentes ácidos también se pueden incorporar en el recubrimiento de separación.

45 De acuerdo con ambas modalidades, hemos preparado composiciones farmacéuticas que comprenden telmisartán e hidrocortiazida, se expusieron a las pruebas de estrés de estabilidad a 60 °C, durante 14 días y a 40 °C con una humedad relativa del 75% durante un mes y se comparó la cantidad de productos de degradación formados. Hemos seguido por un lado la cantidad de todas las impurezas (que surgen de telmisartán y la hidrocortiazida), así como específicamente la cantidad de DSA. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Ejemplo	Tiempo y condiciones de la prueba	Total de impurezas [%]	DSA [%]
1	inicio	0.19	0.06
	14 días, 60 °C	4.05	2.99
	1 mes, 40 °C	0.92	0.81
2 *	inicio	0.21	0.05
	14 días, 60 °C	1.79	1.04
	1 mes, 40 °C	0.20	0.14
3	inicio	0.16	0.09
	14 días, 60 °C	0.85	0.73
4	inicio	0.18	0.11
	14 días, 60 °C	0.35	0.28
5 **	inicio	0.61	0.08
	14 días, 60 °C	0.86	0.36
6 **	inicio	1.58	1.40
	14 días, 60 °C	17.41	17.35
7 **	inicio	4.50	4.40
	14 días, 60 °C	23.88	22.97
<1> * no de acuerdo con la invención <2> ** ejemplo comparativo			

5 En general hemos observado que la estabilidad de la hidroclorotiazida es satisfactoria cuando se provee una capa de separación y/o la incorporación de una sustancia acidificante en la parte que contiene la hidroclorotiazida de la composición.

Los resultados muestran que se logra una buena estabilidad de la hidroclorotiazida, mediante la incorporación de la polivinilpirrolidona como un aglutinante en unidades que comprenden telmisartán y también en la parte de la composición que contiene la hidroclorotiazida.

10 También se observa una buena estabilidad cuando se forman dos granulados diferentes, uno que contiene telmisartán y los otros hidroclorotiazida, y su compresión en forma de comprimidos (Ejemplo 2). Se podría utilizar cualquier polímero apropiado para la dispersión sólida (por ejemplo, derivados de celulosa, acrilatos, agar), para la preparación del granulado de hidroclorotiazida. Opcionalmente, se podrían adicionar excipientes ácidos tales como ácidos orgánicos, dióxido de silicio coloidal y similares, para granular.

15 En particular, la presencia de polivinilpirrolidona y dióxido de silicio coloidal en la parte de la formulación que contiene hidroclorotiazida reduce la degradación de la hidroclorotiazida en la composición farmacéutica (Ejemplo 3).

La sustancia hidroclorotiazida se puede estabilizar adicionalmente mediante la presencia de un ingrediente ácido, tal como ácido cítrico y/o una capa intermedia (Ejemplo 4).

Comparando con el Ejemplo 5 se ve que todas esas modalidades proveen un efecto estabilizador similar.

Comparativamente la compresión directa convencional (Ejemplo 6), de los mismos constituyentes que en el Ejemplo 2 dio como resultado la disminución de la estabilidad de la hidroclorotiazida. Sorprendentemente, la adición del componente ácido no aumentó la estabilidad como se ve en el Ejemplo 7 con los mismos constituyentes que en el Ejemplo 1. Estos dos ejemplos comparativos muestran que la estabilidad de la composición depende más del proceso utilizado que de la elección cuidadosa de los excipientes.

Así, somos capaces de fabricar una composición estable que comprende telmisartán e hidroclorotiazida, primero mediante la preparación de unidades, que pueden ser gránulos, pellets, núcleos de comprimidos y están en la primera modalidad preferida los núcleos de comprimidos y en la segunda modalidad preferida los gránulos que comprenden de 1 a 40%, preferiblemente 5-33%, más preferiblemente 7-20% de telmisartán; 1 a 40% del aglutinante, preferiblemente de 4 a 20%, que se selecciona preferiblemente de polivinilpirrolidona, HPC (hidroxipropil celulosa), LHPC, HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), más preferiblemente polivinilpirrolidona; 1 a 75%, preferiblemente 10 a 50%, más preferiblemente 20-40% del diluyente soluble, que es preferiblemente uno o más de sacáridos o polioles, tales como lactosa o sorbitol; y de 1 a 20%, preferiblemente 1 a 10% de un agente alcalinizante, que es preferiblemente NaOH o meglumina o una mezcla de los mismos.

Dichas unidades en 1% (p/v) de suspensión o solución acuosa tendrán un pH superior a 8, preferiblemente por encima de 9; y en donde el % se refiere al % en peso de la composición terminada.

Para aquellas unidades en una modalidad se aplica un recubrimiento de separación opcional, que comprende cualquier polímero apropiado para el recubrimiento convencional con película (como éteres de celulosa, polímeros acrílicos, polivinilpirrolidona, PEG), donde dicho recubrimiento de separación a aproximadamente 20%, preferiblemente de 0,1 a aproximadamente 2% en peso de la composición terminada.

A este se le aplica una capa posterior que comprende de 10 a 40% de hidroclorotiazida y 10 a 40% de sustancia con propiedades estabilizantes de suspensión, preferiblemente dióxido de silicio coloidal; 20 a 60% del aglutinante apropiado, preferiblemente polivinilpirrolidona; 5 a 50%, preferiblemente 10 a 35% de plastificante, que puede ser preferiblemente PEG (polietilenglicol), ácido cítrico y sus derivados y opcionalmente hasta 10% del agente acidificante; y en donde el % se refiere al % en peso del recubrimiento y el recubrimiento constituye de aproximadamente 3 a aproximadamente 33%, preferiblemente alrededor de 5 a 15% en peso de la composición terminada.

Alternativamente, en otra modalidad dichas primeras unidades que comprenden telmisartán se combinan con segundas unidades, y con un portador apropiado.

Las segundas unidades son preferiblemente pellets o gránulos y comprenden preferiblemente de 2 a 20%, preferiblemente de 5 - 10% de hidroclorotiazida; 10 a 95%, preferiblemente 50 - 90%, de diluyente soluble como se cita anteriormente; 1 a 10% de dióxido de silicio coloidal; 2 a 20%, preferiblemente de 5 - 15% del aglutinante, que es más preferiblemente polivinilpirrolidona y opcionalmente hasta un 10% del agente acidificante como se cita anteriormente y en donde el % se refiere al % en peso de dichas segundas unidades;

Un portador apropiado comprende sustancialmente uno o más diluyentes, pero también aglutinantes y lubricantes, que pueden ser derivados de celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, polímeros acrílicos, polivinilpirrolidona, PEG, estearato de magnesio. Las relaciones en peso de dichas primeras unidades, segundas unidades y portador pueden ser 1 - 10:1 - 5:1 - 5., preferiblemente alrededor de 2: 1,5: 1.

El especial efecto estabilizador de la polivinilpirrolidona como un aglutinante es evidente y por lo tanto nuestra invención se realiza en una composición farmacéutica que comprende hidroclorotiazida y telmisartán, separadas preferiblemente de estar en contacto directo caracterizado porque la polivinilpirrolidona se incorpora en la parte de la composición que contiene hidroclorotiazida.

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1 024T004A

ES 2 523 729 T3

		por compri. recubierto [mg]	%	
NÚCLEO DEL COMPRIMIDO		480,00		
RECUBRIMIENTO INTERMEDIO				
1 ^(a)	HPMC	19,96	81,00%	polímero formador de película
2 ^(b)	HIDROXIPROPILCELULOSA	0,04	18,00%	polímero formador de película
3	PIGMENTO	0,04	1,00%	pigmento
4*	ETANOL 96%	36,00		diluyente
5*	AGUA DESMINERALIZADA	4,00		diluyente
masa de capa interior =		5,00	100,00%	
RECUBRIMIENTO CON HTC				
1	HIDROCLOROTIAZIDA	12,50	35,71%	ingrediente farmacéuticamente activo
2 ^(a)	HPMC	12,00	34,29%	polímero formador de película
3 ^(b)	HIDROXIPROPILCELULOSA	2,50	7,14%	polímero formador de película
4	POLISORBATO 80 V	0,50	1,43%	solubilizante
5	POLYPLASDONE XL	7,45	21,29%	desintegrante
6	PIGMENTO ROJO 30 E172	0,05	0,14%	pigmento
7*	ETANOL 96%	385,56		diluyente
8*	AGUA DESMINERALIZADA	114,44		diluyente
masa de recubrimiento con HTC =		35,00	100,00%	
masa de comprimido recubierto =		520,00		

* No presente en el comprimido

^(a) grado de sustitución 2910

^(b) Mw = 80.000

5 Los núcleos de comprimidos de Telmisartán preparados por compresión de una mezcla que contiene por comprimido telmisartán (80 mg), NaOH (6,72 mg), meglumina (24 mg), polivinilpirrolidona (24 mg), ludipress (80 mg) [granulado 1 del Ejemplo 2], con 237 mg por comprimido de lactosa anhidra y 4 mg por comprimido de estearato de magnesio, se recubren primero para producir el recubrimiento intermedio y, posteriormente, para producir el recubrimiento con HCT por medio de la tecnología de recubrimiento convencional con película, usando un equipo convencional apropiado para recubrimiento con azúcar y/o con película.

Ejemplo 2 (201A)

ES 2 523 729 T3

		por compri. [mg]	% en gran.	% por compri.	
GRANULADO 1					
1	TELMISARTÁN	80,00	37,26%	15,38%	Ingrediente farmacéutico activo
2	NaOH	6,72	3,13%	1,29%	agente alcalinizante
3	MEGLUMINA	24,00	11,18%	4,62%	agente alcalinizante
4	POLIVINILPIRROLIDONA	24,00	11,18%	4,62%	aglutinante, polímero formador de matriz
5	LUDIPRESS (1)	80,00	37,26%	18,71%	carga soluble
6 *	AGUA DESMINERALIZADA	168,00			solvente
7 *	ETANOL 96%	40,00			solvente
GRANULADO 2					
1	HIDROCLOROTIAZIDA	12,50	6,68%	2,31%	Ingrediente farmacéutico activo, aglutinante
2	POLIVINILPIRROLIDONA	12,50	6,68%	2,31%	aglutinante, polímero formador de matriz
3	LACTOSA, ANHIDRA	160,00	85,56%	29,63%	carga soluble
4	SiO ₂ COLOIDAL	2,00	1,07%	0,37%	estabilizador de emulsión, agente acidificante,
5 *	ETANOL ABSOLUTO	470,00			solvente
1	GRANULADO SECO 1	214,72		39,76%	
2	GRANULADO SECO 2	187,00		34,63%	
3	CELULOSA, (Silic. Microcrist.)	130,28		24,13%	agente de separación de carga seca
4	Estearato de magnesio	8,00		1,48%	lubricante
	masa del comprimido =	540,00		100,00%	

* No presente en el comprimido

(1) Excipiente co-procesado hecha de lactosa, polivinilpirrolidona, y crospovidona

5 El granulado 1 se prepara por pulverización de la dispersión de telmisartán con PVP, NaOH, meglumina en partículas de Ludipress y el granulado 2 por pulverización de la dispersión de hidroclorotiazida con PVP, dióxido de silicona coloidal en partículas de lactosa. Ambos granulados secos se mezclan con MCC silicificada y estearato de Mg y se comprimen en forma de comprimidos.

10 El pH del Granulado 1 disperso en aproximadamente 250 ml de agua es aproximadamente 10 (solución acuosa al 1%). Comparativamente el pH = 9,75 se midió cuando el comprimido fabricado por compresión de un granulado que consiste: de 80 mg de TLS, 6,72 mg de NaOH, 24 mg de meglumina, 24 mg de polivinilpirrolidona y 97 mg de Ludipress junto con 140 mg de Pharmaburst y 140 mg de Prosolv y 8 mg de estearato de Mg, se disolvió en 250 ml de agua (2% de solución ac. Relativo al comprimido total). El reemplazo de la parte del Prosolv o Pharmaburst con polivinilpirrolidona produjo un pH = 9,8. Comparativamente reemplazando la meglumina con Prosolv Pharmaburst se produjeron los comprimidos que tienen pH = 8,1 en dispersión acuosa al 2%.

Ejemplo 3 (PL2J006B)

		por compr. recubierto [mg]		
NÚCLEO del Ejemplo 1		480,00		
RECUBRIMIENTO CON HCT				
1	HIDROCLOROTIAZIDA	12,50	17,86%	Ingrediente farmacéutico activo
2	SiO ₂ COLOIDAL	12,50	17,86%	estabilizador de emulsión, agente acidificante, agente desintegrante de la película
3	ÁCIDO CÍTRICO	1,26	1,80%	agente acidificante
4	POLIVINILPIRROLIDONA	43,70	62,42%	película / polímero que forma la matriz, estabilizador HCT
5	PIGMENTO ROJO 30 E172	0,04	0,06%	pigmento
6	ETANOL 96%	192,78		solvente
7	AGUA DESMINERALIZADA	57,22		solvente
masa de recubrimiento HCT =		50,00	100,00%	
masa de comprimido recubierto =		550,00		

* No presente en el comprimido

5 Los núcleos de comprimidos de Telmisartán preparados como en el ejemplo 1, se recubren para producir el recubrimiento con HCT, mediante la tecnología convencional de recubrimiento con película, usando un equipo convencional apropiado para recubrimiento con azúcar y/o con película.

Ejemplo 4 PL2J006C

		por compr. Recubierto [mg]		
NÚCLEO del Ejemplo 1		480,00		
RECUBRIMIENTO INTERMEDIO				
1	POLIVINILPIRROLIDONA	19,96	99,80%	polímero formador de película
2	PIGMENTO	0,04	0,20%	pigmento
3	ETANOL 96%	192,78		solvente
4	AGUA DESMINERALIZADA	57,22		solvente
masa de capa interna =		20,00	100,00 %	
RECUBRIMIENTO CON HCT				
1	HIDROCLOROTIAZIDA	12,50	25,00%	Ingrediente farmacéutico activo

(continuación)

		por compr. Recubierto [mg]		
2	SiO ₂ COLOIDAL	12,50	25,00%	estabilizador de emulsión, agente acidificante, agente desintegrante de la película
3	ÁCIDO CÍTRICO	1,26	2,52%	agente acidificante
4	POLIVINILPIRROLIDONA	23,70	47,40%	polímero que forma película/matriz, estabilizador HCT
5	PIGMENTO ROJO 30 E172	0,04	0,08%	pigmento
6	ETANOL 96%	385,56		solvente
7	AGUA DESMINERALIZADA	114,44		solvente
	masa de recubrimiento HCT =	50,00	100,00%	
	masa de comprimido recubierto =	550,00		

* No presente en el comprimido

5 Los núcleos de comprimidos de Telmisartán preparados como en el ejemplo 1, se recubren primero para producir el recubrimiento intermedio y, posteriormente, para producir el recubrimiento HCT mediante la tecnología convencional de recubrimiento de película usando un equipo convencional apropiado para recubrimiento con azúcar y/o con película.

Ejemplo 5 comprimidos bicapas correspondientes a WO 03/059327)

componente	contenido [mg /comprimido]		
TELMISARTÁN	80,00	80,00	ingrediente farmacéutico activo
HIDRÓXIDO DE SODIO	3,36	6,72	agente modificador del pH
MEGLUMINA	12,00	24,00	agente modificador del pH
POLIVINILPIRROLIDONA	12,00	24,00	aglutinante, molde matriz
SORBITOL	168,64	337,28	carga soluble
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,00	8,00	lubricante
masa de la primera mezcla [mg]	240,00	480,00	
HIDROCLOROTIAZIDA	12,50	12,50	Ingrediente farmacéutico activo
LACTOSA MONOHIDRATO	112,17	112,17	carga soluble
CELULOSA MICROCRISTALINA	64,00	64,00	relleno, aglutinante, desintegrante
ALMIDÓN DE MAÍZ	6,00	6,00	relleno, aglutinante, desintegrante, lubricante
OXIDO DE HIERRO	0,33	0,33	pigmento

(continuación)

componente	contenido [mg /comprimido]		
GLICOLATO SÓDICO DE ALMIDÓN	4,00	4,00	Desintegrante
ESTEARATO DE MAGNESIO	1,00	1,00	lubricante
masa de la segunda mezcla [mg]	200,00	200,00	

5 Dos mezclas separadas, una que contiene telmisartán y la segunda que contiene hidroclorotiazida se comprimen en forma de comprimidos bicapa.

Ejemplo 6 Comprimidos preparados por compresión directa

componente	contenido [mg /comprimido]		
TELMISARTÁN	80,00	80,00	ingrediente farmacéutico activo
HIDROCLOROTIAZIDA	12,50		
HIDRÓXIDO DE SODIO	6,72	6,72	agente modificador del pH
SiO ₂ COLOIDAL	2,00		
LACTOSA MONOHIDRATO	160,00		
LUDIPRESS	80,00		
MEGLUMINA	24,00	24,00	agente modificador del pH
POLIVINILPIRROLIDONA	36,50	24,00	aglutinante, molde matriz
SORBITOL	168,64	337,28	carga soluble
CELULOSA (Silic. Microcrist.)	130,28		
ESTEARATO DE MAGNESIO	8,00	8,00	lubricante
masa de mezcla [mg]	540,00	480,00	

Ejemplo 7 Comprimidos preparados por compresión directa incluyendo componente ácido

componente	contenido [mg /comprimido]		
TELMISARTÁN	40,00	80,00	ingrediente farmacéutico activo
HIDROCLOROTIAZIDA	12,50		
BETA LACTOSA	237,28		
ÁCIDO CÍTRICO	1,26		
HPC	3,40		

ES 2 523 729 T3

(continuación)

componente	contenido [mg /comprimido]		
LUDIPRESS	80,00		
MEGLUMINA	24,00		
ESTEARATO DE MAGNESIO	4,00		
HIDRÓXIDO DE SODIO	6,72	6,72	agente modificador del pH
HPMC	16,05		
POLIVINILPIRROLIDONA	48,00		
POLISORBATO 80 V	0,50		
POLYPLASDONE XL	7,45		
masa de mezcla [mg]	521,16	480,00	

Las mezclas se comprimen en forma de comprimidos.

- 5 Los productos de degradación se analizan por HPLC detectados por UV a $\lambda = 228$ nm utilizando el siguiente procedimiento: 50 μ l de las muestras fueron eluidas a 30 °C en la columna Hypersil BDS C18, 5 μ m, de 250 X 4.6 mm a una velocidad de flujo de 1.5 ml/min usando el siguiente gradiente: hasta 25 min: 90% de A - 10% de B, a partir de 25 min a 45 min 50% de A - 50% de B y después de 45 min 20% de A - 80% de B, donde A es una solución de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Et}_3\text{N}$ con pH 3.5, y B es una solución de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Et}_3\text{N}$ con pH 3.5 y acetonitrilo 1:4. Todas las impurezas que eluyeron dentro de los 25 minutos, incluyendo DSA representan la cantidad total de las impurezas de la hidrocortiazida. Las impurezas eluidas después de esto se asignan al telmisartán. Las impurezas totales presentadas en la tabla son la suma de las impurezas de hidrocortiazida y telmisartán calculadas de la siguiente manera:

a) para la sustancia eluida en 25 minutos

$$\frac{M_s \cdot A_{v_T} \cdot M \cdot C}{M_v \cdot A_s \cdot D \cdot 400} = \% \text{ de Sustancia Relacionada}$$

- 15 M_v = masa inicial de la sustancia a ensayar en mg

M_s = masa inicial del estándar de trabajo en la solución de referencia en mg

A_v = área del pico de la impureza en el cromatograma de la solución de ensayo

A_s = área del pico de la sustancia hidrocortiazida en el cromatograma de la solución de referencia

M = masa media de los comprimidos

- 20 D = contenido declarado de hidrocortiazida en el comprimido

C = contenido de hidrocortiazida en la norma de trabajo en%

400 = factor de dilución de la solución madre de referencia para hacer la solución de referencia,

b) para la sustancia eluida después de 25 minutos relacionada con el telmisartán:

$$\frac{M_s * A_{v_T} * M * C}{M_v * A_s * D * 400} = \% \text{ de Sustancia Relacionada}$$

M_v = masa inicial de la sustancia a ensayar en mg

M_s = masa inicial del estándar de trabajo de telmisartán en la solución de referencia en mg

A_v = área del pico de la sustancia relacionada en el cromatograma de la solución de ensayo

5 M = masa media de los comprimidos

D = contenido declarado de telmisartán en el comprimido

A_s = área del pico de telmisartán en el cromatograma de la solución de referencia

C = contenido de telmisartán en el estándar de trabajo en %

400 = factor de dilución de la solución madre de referencia para hacer la solución de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos una primera unidad, seleccionada de gránulos, pellets, o núcleos de comprimidos; en donde dicha primera unidad comprende un primer ingrediente farmacéutico activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y
- 5 al menos un recubrimiento que comprende un segundo ingrediente farmacéutico activo aplicado sobre dicha primera unidad,
- donde el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido y la unidad que comprende el otro ingrediente farmacéutico activo se caracteriza porque dicha unidad solo confiere un pH por encima de 8 al 1% en peso de la dispersión o solución acuosa de otra unidad
- 10 indicada, en donde dicha unidad comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo como el otro ingrediente farmacéutico activo.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una o más primeras unidades comprenden de 1 a 50% del ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo; 1 a 50% del aglutinante, 1 a 80% del diluyente soluble, y 1 a 12% del agente alcalinizante en peso con respecto al peso de dichas primeras unidades.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende al menos una primera unidad seleccionada de gránulos, pellets o núcleos de comprimidos que comprenden el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil] fenil] benzoico o una sal del mismo, con un recubrimiento opcional aplicado a dicha unidad, en donde dicho recubrimiento comprende un polímero apropiado para el
- 20 recubrimiento convencional con película; y
- un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido aplicado sobre dicha primera unidad.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la primera unidad es un núcleo de comprimido.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior que comprende una primera unidad que es un núcleo de comprimido que comprende de 1 a 40% del ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzolmidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo; 1 a 40% del aglutinante, 1 a 50% del diluyente soluble, y 1 a 10% del agente alcalinizante en peso con respecto al peso de la composición; y un recubrimiento que comprende de 10 al 40% de la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido y de 10 a 40%
- 30 de una sustancia con propiedades de estabilización de la suspensión, 20 a 60% de un aglutinante, 5 a 50% de plastificante y opcionalmente hasta 10% del agente acidificante en peso con respecto al peso del recubrimiento.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde la sustancia con propiedades de estabilización de la suspensión es el dióxido de silicio coloidal, el aglutinante es la polivinilpirrolidona.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde un recubrimiento de separación que constituye de 0.1 a 10% en peso de la composición terminada se aplica sobre una o más de dicha primera unidad.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el recubrimiento de separación comprende polímero acrílico y/o polietileno glicoles y/o polivinilpirrolidona y/o éteres de celulosa.
- 40 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde el recubrimiento de separación comprende un agente acidificante.
10. El uso de la polivinilpirrolidona en la fabricación de la composición farmacéutica que comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o una sal del mismo en una o más primeras unidades, seleccionadas de gránulos, pellets, aglomerados y comprimidos
- 45 y en recubrimiento 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido aplicado sobre dichas primeras unidades, caracterizado porque la polivinilpirrolidona se incorpora en dicho recubrimiento.
11. El uso de la polivinilpirrolidona de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la polivinilpirrolidona se incorpora en dicho recubrimiento en una proporción por encima de 0.5 en peso con la hidrocortizida.

12. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, caracterizado porque se fabrican las primeras unidades que comprenden el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o su sal;

sobre esas unidades se aplica un recubrimiento de separación opcional; y

5 se aplica a este, un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido.

13. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende las siguientes etapas:

10 a) preparar un núcleo de comprimido que comprende el ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propil-benzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o su sal;

b) opcionalmente, aplicar a este un recubrimiento de separación;

c) aplicar un recubrimiento que comprende la 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dioxido.

15 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde el procedimiento comprende la granulación húmeda de la mezcla que comprende en peso con respecto al peso del núcleo de comprimido de 5 al 33% del ácido 2-[4-[[4-metil-6-(1-metilbenzoimidazol-2-il)-2-propilbenzoimidazol-1-il]metil]fenil] benzoico o su sal; hasta 10% de un agente alcalinizante, de 4 a 20% del aglutinante, de 10 al 50% del diluyentes solubles, con líquido de granulación, y compresión del granulado así formado en el núcleo del comprimido.