

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 138**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011 E 11181153 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2428202**

54 Título: **Composiciones que se disgregan por vía oral**

30 Prioridad:

14.09.2010 TR 201007508

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

02.10.2015

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
ŞİRKETİ (100.0%)
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul, TR**

72 Inventor/es:

**ÇİFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALİ;
MUTLU, ONUR y
RAMAZANOĞLU, GAYE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 547 138 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

Composiciones que se disgregan por vía oral

Aspecto técnico

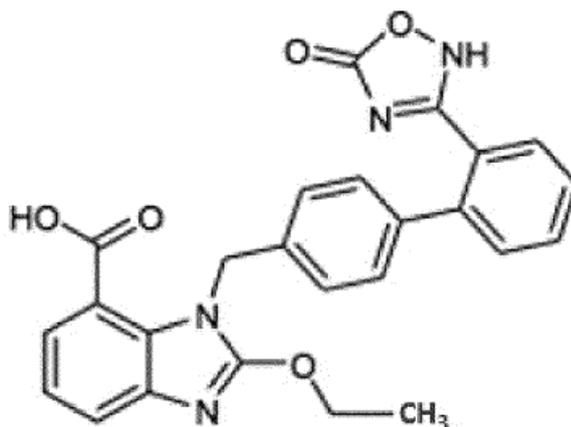
5 La presente invención se refiere a una composición que se disgrega por vía oral que comprende un compuesto de fórmula I (compuesto I) o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además, la invención se refiere a métodos para preparar las composiciones que se disgregan por vía oral que comprenden el compuesto I y a su uso para prevenir y/o tratar la hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La hipertensión afecta a aproximadamente el 20% de la población adulta en países desarrollados. En la población adulta de 60 años de edad o mayor, este porcentaje aumenta hasta aproximadamente del 60% al 70% en general. La hipertensión también está asociada con un riesgo aumentado de otras complicaciones fisiológicas incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal. Aunque se dispone de varios fármacos antihipertensores en diversas categorías farmacológicas, la eficacia y seguridad de tales fármacos puede variar de un paciente a otro; a este respecto todavía se desean nuevos tratamientos.

20 El azilsartán, que tiene como nombre químico ácido 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bifenil-4-il)metil)-1H-benzimidazol-7-carboxílico (a continuación en el presente documento denominado "compuesto I") es un antagonista del receptor de angiotensina II y su estructura química se muestra en la fórmula I.



Fórmula I

25 Los antagonistas del receptor de angiotensina II se usan en el tratamiento de la hipertensión; pueden tener un papel particular en pacientes que desarrollan tos con inhibidores de la ACE. Algunos también se usan en nefropatía diabética y en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Actúan principalmente mediante el bloqueo selectivo de receptores de AT1 reduciendo así los efectos hipertensores de la angiotensina II. Antagonistas conocidos del receptor de angiotensina II de la técnica anterior son candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

30 En técnica anterior, hay también varias patentes que dan a conocer composiciones que se disgregan por vía oral pero ninguna de ellas incluye el compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 Ya se conocen diversas formulaciones y métodos para la preparación de formulaciones que se disgregan por vía oral. Sin embargo, las formulaciones que se disgregan por vía oral están convirtiéndose en un asunto cada vez más importante en el área de un mejor cumplimiento del paciente en comparación con las formas de dosificación sólidas convencionales para administración oral tales como cápsulas y comprimidos. En particular, los pacientes pediátricos y geriátricos frecuentemente tienen dificultad para tragar las formas de dosificación sólidas convencionales. Además, para muchos medicamentos, el acto de tragar el medicamento a menudo requiere fluidos que aumentan el volumen gástrico y la posibilidad de náuseas y vómitos. Esto se produce con más frecuencia en pacientes con hipertensión. Quizá la mayor ventaja de las formas de dosificación que se disgregan por vía oral es que la forma de dosificación sólida se disuelve o se disgrega rápidamente en la cavidad bucal, dando como resultado una disolución o suspensión sin necesidad de la administración de fluido. Por consiguiente, el paciente puede administrar la forma de

40

dosificación en cuando experimenta los síntomas. Por tanto, la forma de dosificación que se disgrega por vía oral es uno de los métodos ventajosos de administrar fármacos tales como los que comprenden antagonistas del receptor de angiotensina II a tales pacientes y proporcionar un mejor cumplimiento del paciente con las terapias farmacéuticas recomendadas.

- 5 Adicionalmente, la administración oral de los fármacos es difícil en pacientes que tienen vómitos, náuseas o diarrea concomitantes. La forma de dosificación que se disgrega por vía oral es uno de los métodos ventajosos para administrar los fármacos a tales pacientes. Mediante la administración de las formas de dosificación que se disgregan por vía oral, se produce una absorción más rápida del fármaco a través de la mucosa bucal y puede reducir el metabolismo de primer paso, lo que conduce a una mejor eficacia del fármaco. Esta forma de dosificación potencia los efectos clínicos de algunos fármacos conduciendo a un aumento en la biodisponibilidad y a una reducción en los efectos secundarios porque se evita el metabolismo hepático de primer paso.

- 10 El documento WO 99/25321, por ejemplo, da a conocer formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata o modificada que también tiene como objetivo proporcionar comprimidos de alta carga de fármaco. Este objeto se logra por medio de granulación en húmedo dando como resultado eprosartán anhidro que se establece que es útil en la preparación de comprimidos de alta carga de fármaco. En el contexto de la descripción, se citan posibles disgregantes tales como glicolato sódico de almidón, carmelosa de sodio y polivinilpirrolidona reticulada, aunque no se muestra a modo de ejemplo una formulación de liberación rápida. Los ejemplos incluyen además crospovidona. Entre los posibles diluyentes también se citaron lactosa, almidón, manitol, sorbitol, celulosa, sulfatos y fosfatos inorgánicos.

- 15 Además de estos problemas en la técnica anterior, algunas poblaciones de pacientes pediátricos, geriátricos y psiquiátricos muestran un comportamiento de “esconder en la mejilla” (es decir, mantener la forma de dosificación oral en la mejilla) para evitar tragar la medicación. Por consiguiente, serían deseables composiciones que se disgregan por vía oral para mejorar el cumplimiento del paciente, particularmente entre los pacientes ancianos, porque las composiciones que se disgregan por vía oral son más fáciles de tragar y evitan el comportamiento de “esconder en la mejilla”.

- 20 Es difícil desarrollar composiciones que se disgregan por vía oral debido a varias razones diferentes. Una forma de dosificación que se disgrega por vía oral satisfactoria necesita cumplir varios requisitos. En primer lugar, tiene que disgregarse en la boca espontáneamente. El tiempo en el que la forma de dosificación debe disolverse o disgregarse en la cavidad bucal es necesariamente mucho más corto que en el estómago. Además, una liberación prematura en la boca también podría conducir a problemas debido al sabor a menudo desagradable del principio activo. Además, estas composiciones deben ser muy porosas y no deben ser muy duras. Estas composiciones porosas tienden a ser muy sensibles a la humedad. Como consecuencia, pueden tener algunos problemas de estabilidad.

- 25 Para cumplir todos estos requisitos, es necesario que la formulación para un fármaco específico se adapte en particular mediante una selección cuidadosa de los excipientes usados. Sin embargo, los excipientes seleccionados pueden conducir a formulaciones que no son biodisponibles para las formas de dosificación convencionales correspondientes. Por tanto, tienen que elegirse muy cuidadosamente.

Adicionalmente, han de tomarse precauciones en la preparación, el envasado, la manipulación y el almacenamiento de las formas de dosificación terminadas de composiciones que se disgregan por vía oral puesto que tienden a ser tanto higroscópicas como quebradizas.

- 30 Por tanto, surge una necesidad y la presente invención da a conocer formulaciones para composiciones que se disgregan por vía oral del compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo que superan los problemas descritos anteriormente y que proporcionan además la propiedad ventajosa de permitir que el medicamento activo se disgregue o disuelva rápidamente en la cavidad bucal, que tengan una sensación en boca agradable y buena resistencia mecánica, suficiente para procesarse en máquinas de preparación de comprimidos a alta velocidad y enviarse en envases de bajo coste.

Descripción de la invención

- 35 El principal objeto de la presente invención es proporcionar una composición que se disgrega por vía oral novedosa que comprende un antagonista del receptor de angiotensina II específico tal como azilsartán que tiene como nombre químico ácido 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bifenil-4-il)metil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (a continuación en el presente documento denominado “compuesto I”) o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que supere los problemas descritos anteriormente en técnica anterior y tenga ventajas adicionales sobre la misma.

Según la invención, el compuesto I está en forma de un éster de medoxomilo. Preferiblemente, el compuesto I está en forma de éster de medoxomilo y sal de potasio.

- 40 Se ha encontrado inesperadamente que la combinación específica del compuesto I con la combinación de los superdisgregantes proporciona una composición que se disgrega por vía oral que evita las desventajas mencionadas anteriormente de las composiciones que se disgregan por vía oral de la técnica anterior.

Tal como se usa en el presente documento, "superdisgregantes" significa que se hinchan hasta muchas veces su tamaño original cuando se colocan en agua al mismo tiempo que se producen mínimos efectos de viscosidad, en otras palabras significa un disgregante que mejora la eficacia disgregante dando como resultado niveles de uso disminuidos en comparación con disgregantes tradicionales.

- 5 Según la invención, se proporciona una composición que se disgrega por vía oral del compuesto I que es comparable fundamentalmente con las formas de dosificación sólidas convencionales regulares existentes tales como comprimidos o cápsulas, encontrándose sin embargo beneficios inesperados con la disgregación oral.

10 En una realización, la composición que se disgrega por vía oral del compuesto I se disgrega en la cavidad bucal en menos de 90 segundos, preferiblemente en menos de 60 segundos, más preferiblemente en menos de 30 segundos.

En otra realización de esta invención, la composición que se disgrega por vía oral comprende el compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables en una cantidad de 0,1% al 80,0% en peso de formulación total, preferiblemente en una cantidad de 1,0% al 60,0%, lo más preferiblemente en una cantidad del 10,0% al 50,0%. El compuesto I está preferiblemente en forma de sal de medoxomilo.

- 15 Las composiciones que se disgregan por vía oral de esta invención comprenden además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que comprende superdisgregantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes.

20 Los superdisgregantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a crospovidona, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato sódico de almidón y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente crospovidona.

Se ha encontrado inesperadamente que esta composición que se disgrega por vía oral que tiene una razón en peso de compuesto I con respecto a superdisgregantes, particularmente crospovidona, en el intervalo de entre 1:10 y 10:1 (p/p), tiene un efecto sinérgico a lo largo del tiempo de disgregación. Preferiblemente el intervalo es de entre 1:5 y 5:1 (p/p).

- 25 Por tanto, la crospovidona tiene propiedades físicas y químicas que la hacen ideal para constituir el disgregante apropiado para esta invención. Se debe a que las partículas de crospovidona tienen un aspecto muy diferente de las de los otros disgregantes. Las partículas de crospovidona parecen consistir en agregados de partículas más pequeñas que se fusionan entre sí. Esta agregación da a la crospovidona un aspecto esponjoso, altamente poroso y se hincha muy poco, aunque capta agua en su red de manera bastante rápida. Esto ayuda a que la crospovidona se disuelva fácil y rápidamente en una pequeña cantidad de agua o saliva y hace que su velocidad de disgregación sea mucho más rápida que la de otros excipientes relacionados.
- 30

Según esta realización de la invención, la crospovidona está presente en una cantidad de entre el 0,10 y el 30,0% en peso, preferiblemente en una cantidad del 3,0 al 15,0% en peso de la formulación total y la formulación se disgrega en la cavidad bucal en menos de 90 segundos, preferiblemente en menos de 60 segundos, más preferiblemente en menos de 30 segundos.

35

Los diluyentes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a celulosa microcristalina, manitol, manitol secado por pulverización, lactosa, almidón, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente manitol secado por pulverización y/o celulosa microcristalina.

- 40 Se notifica que el manitol secado por pulverización tiene propiedades fisicoquímicas que lo hacen ideal para constituir el diluyente apropiado para esta invención. Se debe a que se disuelve fácil y rápidamente en una pequeña cantidad de agua o saliva y su velocidad de disgregación es mucho más rápida que la del manitol en polvo y otros excipientes de sacarina relacionados. Es altamente compresible y tiene fluidez óptima para procedimientos de compresión directa. Tiene buena capacidad de dilución debido al tamaño y la forma de la partícula, lo que hace posible aceptar grandes cantidades de principios activos que no se comprimen fácilmente. Es químicamente muy estable y no es higroscópico.
- 45

En una realización, la cantidad de manitol secado por pulverización está presente desde el 1,0 hasta el 60% en peso de la composición que se disgrega por vía oral, preferiblemente está presente desde el 10,0 hasta el 40,0% en peso de la composición total.

- 50 En otra realización, cuando la cantidad de celulosa microcristalina está presente desde el 1,0 hasta el 30,0% en peso de la composición que se disgrega por vía oral, preferiblemente está presente desde el 5,0 hasta el 15,0% en peso, dicha cantidad hace posible mejorar significativamente la resistencia mecánica del comprimido que se disgrega por vía oral tal como la compresibilidad y la dureza, reduciendo también la friabilidad. Cantidades superiores tienen un impacto negativo sobre la palatabilidad de la fórmula y cantidades inferiores empeoran la resistencia mecánica del comprimido que se disgrega por vía oral.

- 55 Se ha encontrado sorprendentemente que cuando la razón en peso de manitol secado por pulverización con

respecto a celulosa microcristalina está en el intervalo de entre 1:10 y 10:1 (p/p), tiene un efecto sinérgico sobre la resistencia mecánica tal como la compresibilidad del compuesto I y logra una reducción sustancial en el tiempo de disgregación y tiene una buena estabilidad de la composición que se disgrega por vía oral. Preferiblemente el intervalo es de entre 1:5 y 5:1 (p/p).

5 Los aglutinantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, poli(alcohol vinílico), carragenano, goma guar, goma xantana y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el aglutinante es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa. El contenido de aglutinante es de desde el 1,0 hasta el 20,0%, preferiblemente desde el 2,0 hasta el 10,0% en peso de la composición total.

10 Los lubricantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el lubricante es estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio. El contenido en lubricante es de desde el 0,1 hasta el 10,0% en peso de la composición total.

15 Aunque el lubricante preferido es estearato de magnesio, pueden usarse otros lubricantes menos hidrófobos para contrarrestar la hidrofobicidad en determinados casos tales como una combinación de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. La razón preferida es de 10:1 a 7:1 (p/p). Los deslizantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el deslizante es dióxido de silicio coloidal. El contenido en deslizante es de desde el 0,01 hasta el 5,0% en peso de la composición total.

20 Las composiciones que se disgregan por vía oral de esta invención también pueden incluir edulcorantes y agentes aromatizantes para mejorar el cumplimiento del paciente.

25 Los edulcorantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a aspartamo, sacarosa, sacarina, azúcares tales como glucosa, lactosa, fructosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el edulcorante es aspartamo, sacarosa y/o sacarina. El contenido en edulcorante es de desde el 0,01 hasta el 5%, preferiblemente desde el 0,10 hasta el 3,0% en peso de la composición total.

Los agentes aromatizantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a mentol, menta piperita, canela, chocolate, vainillina y esencias de frutas tales como cereza, naranja, fresa, uva, etc. y similares y mezclas de los mismos; preferiblemente el agente aromatizante es mentol y/o esencias de frutas. El contenido en agente aromatizante es de desde el 0,01 hasta el 5,0%, preferiblemente desde el 0,10 hasta el 3,0% en peso de la composición total.

30 En una realización adicional, se ha encontrado que el mentol, debido a su efecto refrescante, tiene un efecto sinérgico con el manitol secado por pulverización y una buena capacidad de enmascaramiento del sabor debido a su efecto residual.

35 Los conservantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a metilparabeno y propilparabeno y sus sales (tales como de sodio, potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado y similares y mezclas de los mismos. El contenido en conservante es de desde el 0,01 hasta el 5,0%, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 2,0% en peso de la composición total.

Los agentes colorantes adecuados pueden incluir pero sin limitarse a óxido férrico, colorantes FD&C (Food, Drug & Cosmetic), ponceau y similares y mezclas de los mismos.

40 Opcionalmente, puede añadirse un agente absorbente de humedad, tal como sílice precipitada en una proporción de desde el 0,01 hasta el 1,0% en peso del peso total del comprimido, que puede contrarrestar la hidrofobicidad del principio activo y mejorar la fluidez de la mezcla.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición que se disgrega por vía oral del compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que es estable a lo largo de toda la vida útil y que tiene alta biodisponibilidad.

45 Las composiciones que se disgregan por vía oral de esta invención incluyen comprimidos, sobres, minicomprimidos, comprimidos de múltiples capas y múltiples recubrimientos, gránulos o polvos que pueden formularse según métodos que son convencionales en la técnica. Preferiblemente están en forma de comprimidos.

50 En un aspecto adicional, la presente invención muestra que es posible tener una influencia significativa sobre la velocidad de disgregación del comprimido modificando las dimensiones y la forma del comprimido. En general, a medida que el comprimido se hace más delgado y tiene una porosidad mayor, la composición que se disgrega por vía oral se debilitará más rápido cuando entre en contacto con saliva, puesto que el proceso de disgregación se produce tras humedecer toda la superficie del comprimido a través de la acción capilar. Además, cualquier forma que maximice la superficie de contacto con la saliva puede producir una reducción significativa en el tiempo de disgregación.

La forma preferida de la composición de comprimido que se disgrega por vía oral de esta invención puede tener una forma de disco, círculo, redonda, de esfera, donut, barra, polígono, elipse y similares. La forma preferida del comprimido es una forma redonda plana.

5 Las composiciones que se disgregan por vía oral de la presente invención pueden prepararse mediante tecnología convencional bien conocida por los expertos en la técnica tal como compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y similares. Las composiciones que se disgregan por vía oral de la presente invención también pueden prepararse mediante otras tecnologías tales como secado por pulverización, liofilización, formación de matriz de fibras tipo *floss*, moldeo, tecnología Zydis[®], tecnología Flashtab, tecnología OraSolv[®], tecnología DuraSolv[®], tecnología Wowtab[™] (comprimido de disolución rápida sin agua) y similares.

10 Preferiblemente, el compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y otros excipientes se mezclan entre sí, entonces la mezcla se comprime para formar comprimidos. El procedimiento de fabricación se realiza preferiblemente mezclando los componentes, combinando la mezcla con deslizante(s) y lubricante(s) y comprimiendo la mezcla combinada para formar comprimidos.

15 El procedimiento para preparar las composiciones que se disgregan por vía oral de la invención comprende las siguientes etapas:

(a) mezclar el compuesto I, o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo con manitol secado por pulverización y otros excipientes, tales como superdisgregantes, diluyentes adicionales y aglutinantes;

(b) combinar la mezcla con un deslizante y lubricante;

20 (c) añadir opcionalmente otros excipientes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes;

(d) comprimir la mezcla combinada para formar comprimidos.

Otra realización de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que se disgrega por vía oral que comprende el compuesto I con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para prevenir y/o tratar la hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.

25 En otra realización de esta invención, el compuesto I puede administrarse en combinación con diuréticos, seleccionándose preferiblemente los diuréticos de derivados de tiazida. Según esta realización, dichos derivados de tiazida se seleccionan del grupo que comprende hidroclorotiazida, metilclotiazida, bencilhidroclorotiazida, triclorometiazida, ciclopentiazida, politiazida, etiazida, ciclotiazida, bendroflumetiazida o hidroflumetiazida o mezclas de los mismos, preferiblemente la tiazida es hidroclorotiazida.

30 Esta invención se define adicionalmente haciendo referencia al siguiente ejemplo. Aunque el ejemplo no pretende limitar el alcance de la presente invención, debe considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente. Resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto a los materiales como a los métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

35 Para cumplir todos estos requisitos, es necesario que la formulación para un fármaco específico se adapte en particular mediante una selección cuidadosa de los excipientes usados. Sin embargo, los excipientes seleccionados pueden conducir a formulaciones que no son biodisponibles para las formas de dosificación convencionales correspondientes. Por tanto, tienen que elegirse muy cuidadosamente.

Para minimizar el tiempo de disgregación y maximizar la resistencia mecánica de los comprimidos de esta invención, se ha diseñado esta composición de comprimido que se disgrega por vía oral, constituida por lo siguiente:

40 Ejemplo 1

La composición de comprimido que se disgrega por vía oral comprende;

(a) del 0,10 al 80,0% en peso de compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo,

(b) del 0,10 al 30,0% en peso de croscarmelosa sódica,

(c) del 1,0 al 60,0% en peso de manitol secado por pulverización,

45 (d) del 1,0 al 30,0% en peso de celulosa microcristalina,

(e) del 1,0 al 20,0% en peso de polivinilpirrolidona,

(f) del 0,01 al 5,0% en peso de dióxido de silicio coloidal,

(g) del 0,10 al 10,0% en peso de estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio,

(h) del 0,01 al 5,0% en peso de sacarina sódica,

(i) del 0,01 al 5,0% en peso de mentol y/o esencias de frutas.

Las formulaciones de este ejemplo se fabrican según el procedimiento descrito anteriormente en la descripción.

5 Según métodos y equipo normalizados para someter a prueba la friabilidad, se ha proporcionado la dureza y el tiempo de disgregación en la Farmacopea Europea. Las formulaciones de comprimidos que se disgregan por vía oral de la invención (ej. 1) se someten a prueba según estos métodos. Tal como puede observarse en la tabla 1, la dureza de los comprimidos es bastante suficiente como para permitir la extracción fácil y conveniente del envase sin romper la unidad de dosificación. Estos comprimidos que se disgregan por vía oral son lo suficientemente duros como para manipularse y envasarse como comprimidos convencionales. Se comprimen hasta una dureza de 20 - 50
10 Newton y tienen una friabilidad de menos del 1%. Los tiempos de disgregación son aceptables y el sabor y la sensación en boca de los comprimidos son buenos.

15 Los comprimidos que se disgregan por vía oral del ej. 1 también se someten a prueba según su “compresibilidad de Carr” y el “ángulo de respuesta”, tal como también se muestra en la tabla 1. Los índices de fluidez comunes son el índice de Carr y el ángulo de respuesta. El aumento en la densidad aparente de un polvo está relacionado con la cohesividad de un polvo. Por tanto, la medición de la densidad aparente de un polvo es esencial para definir las características de flujo. El índice de Carr proporciona la directriz para la fluidez del polvo. Un índice de Carr inferior de los excipientes es más deseable para un flujo de polvo aceptable. A continuación se muestra la clasificación del índice de Carr y la fluidez del polvo;

Índice de Carr (compresibilidad)	(%) de flujo
5 – 12	Fluye libremente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Razonable
23 – 35	Escaso
33 – 38	Muy escaso
> 40	Extremadamente escaso

20 El “ángulo de respuesta” es un método común usado para medir el flujo de polvo con una pequeña cantidad de muestra. Los ángulos de menos de 30° son habitualmente indicativos de buen flujo, mientras que los polvos con ángulos mayores de 40° es probable que sean problemáticos. El objetivo final del análisis de flujo es identificar el polvo o la combinación de polvos que proporciona la menor variación de peso en el comprimido terminado. Cuanto más fluido sea el polvo, de manera más eficaz y reproducible deben llenarse las cavidades de troquel de una prensa de comprimidos. Este llenado de troquel más eficaz y reproducible debe reflejarse en el aumento de los pesos de
25 comprimido y la reducción de la variación de peso entre comprimidos.

Tabla 1

Resultados de prueba del ejemplo 1	
Dureza (Newton)	20 – 50
Friabilidad (%)	≤ 0,45
Tiempo de disgregación (s)	20
Compresibilidad de Carr (%)	5 – 12
Ángulo de respuesta	≤ 30°

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que se disgrega por vía oral que comprende ácido 2-etoxi-1-((2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-bifenil-4-il)metil)-1H-bencimidazol-7-carboxílico (compuesto I) o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en la que la composición comprende manitol secado por pulverización.
2. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 1, en la que la composición se disgrega en la cavidad bucal en menos de 90 segundos, preferiblemente en menos de 60 segundos.
- 10 3. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 1 y 2, en la que el compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo está presente en una cantidad del 0,10 al 80,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 1,0 al 60,0% en peso de la composición total.
4. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto I está en forma de un éster de medoxomilo.
5. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto I está en forma de un éster de medoxomilo y sal de potasio.
- 15 6. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende superdisgregantes, diluyentes adicionales, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes.
- 20 7. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que los superdisgregantes se seleccionan del grupo que comprende crospovidona, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos.
8. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 6 y 7, en la que la razón en peso de compuesto I con respecto a superdisgregantes está en el intervalo de entre 1:10 y 10:1 (p/p).
- 25 9. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 6 y 7, en la que el superdisgregante es preferiblemente crospovidona.
10. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 9, en la que la cantidad de crospovidona está presente en una cantidad del 0,10 al 30,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 3,0 al 15,0% en peso de la composición total.
- 30 11. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que la composición comprende además un diluyente que se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, manitol, lactosa, almidón, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y mezclas de los mismos; preferiblemente el diluyente es celulosa microcristalina.
- 35 12. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 1, en la que la cantidad de manitol secado por pulverización está en una cantidad del 1,0 al 60,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 10,0 al 40,0% en peso de la composición total.
13. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 11, en la que la cantidad de celulosa microcristalina está en una cantidad del 1,0 al 30,0% en peso de la composición total, preferiblemente es del 10,0 al 15,0% en peso de la composición total.
- 40 14. Composición que se disgrega por vía oral según las reivindicaciones 12 y 13, en la que la razón en peso de manitol secado por pulverización con respecto a celulosa microcristalina está en el intervalo de entre 1:10 y 10:1 (p/p).
- 45 15. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que los aglutinantes se seleccionan del grupo que comprende polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, poli(alcohol vinílico), carragenano, goma guar, goma xantana y mezclas de los mismos; preferiblemente polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa.
- 50 16. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que los lubricantes se seleccionan del grupo que comprende estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; preferiblemente estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio.
17. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 16, en la que la razón en peso de

estearato de magnesio con respecto a laurilsulfato de sodio es de entre 10:1 y 7:1.

18. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que los deslizantes se seleccionan del grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio y mezclas de los mismos; preferiblemente dióxido de silicio coloidal.
- 5 19. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que los edulcorantes se seleccionan del grupo que comprende aspartamo, sacarosa, sacarina, azúcares tales como glucosa, lactosa, fructosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol y mezclas de los mismos; preferiblemente aspartamo, sacarosa y/o sacarina.
- 10 20. Composición que se disgrega por vía oral según la reivindicación 6, en la que los agentes aromatizantes se seleccionan del grupo que comprende mentol, menta piperita, canela, chocolate, vainillina y esencias de frutas tales como cereza, naranja, fresa, uva y mezclas de los mismos; preferiblemente mentol y/o esencias de frutas.
21. Composición que se disgrega por vía oral según cualquier reivindicación anterior, que comprende;
- 15 (a) del 0,10 al 80,0% en peso de compuesto I o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo,
- (b) del 0,10 al 30,0% en peso de crospovidona,
- (c) del 1,0 al 60,0% en peso de manitol secado por pulverización,
- (d) del 1,0 al 30,0% en peso de celulosa microcristalina,
- (e) del 1,0 al 20,0% en peso de polivinilpirrolidona,
- (f) del 0,01 al 5,0% en peso de dióxido de silicio coloidal,
- 20 (g) del 0,10 al 10,0% en peso de estearato de magnesio y laurilsulfato de sodio,
- (h) del 0,01 al 5,0% en peso de sacarina sódica,
- (i) del 0,01 al 5,0% en peso de mentol y/o esencias de frutas.
22. Procedimiento para preparar composiciones que se disgregan por vía oral según cualquier reivindicación anterior, que comprende;
- 25 (a) mezclar el compuesto I, o sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo con manitol secado por pulverización y otros excipientes, tales como superdisgregantes, diluyentes adicionales y aglutinantes;
- (b) combinar la mezcla con un deslizante y lubricante;
- 30 (c) añadir opcionalmente otros excipientes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes;
- (d) comprimir la mezcla combinada para formar comprimidos.
23. Composición que se disgrega por vía oral según cualquier reivindicación anterior, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión en mamíferos, particularmente en seres humanos.