

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 490**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2010 PCT/EP2010/056895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2010 WO10133638**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2010 E 10723040 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2432452**

54 Título: **Disolución farmacéutica bebible de telmisartán**

30 Prioridad:

20.05.2009 EP 09160771

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

27.01.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MOHR, DETLEF y
LEHNER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 598 490 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).

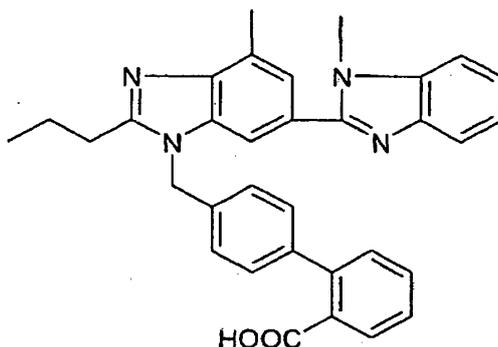
DESCRIPCIÓN

Disolución farmacéutica bebible de telmisartán

La presente invención se refiere a una disolución farmacéutica, preferiblemente una disolución farmacéutica bebible, con un valor del pH de 10 o mayor que contiene un antagonista del receptor de angotensina II, preferiblemente el principio activo telmisartán, así como uno o más azúcar-alcoholes añadidos para mejorar el sabor y la durabilidad, no sobrepasando 1000 ppm el contenido de azúcares reductores antes de la adición del o de los azúcar-alcoholes a la disolución.

Antecedentes de la invención

Telmisartán, con la denominación INN del compuesto ácido 4'-((2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-bencimidazol-1-il)metil)bifenil-2-carboxílico (IUPAC) con la siguiente fórmula



es un antagonista del receptor de angotensina II que está aprobado para la terapia de la hipertensión y está disponible en diferentes intensidades de dosis como formulación de comprimido. Para la aplicación en niños, en particular niños de edad inferior a 6 años, así como en el caso de personas mayores o enfermas con disfagia, no es a menudo posible la aplicabilidad de comprimidos como forma medicamentosa. En el caso de animales domésticos tales como perros y gatos, la aplicabilidad de comprimidos sería ciertamente básicamente posible, pero a menudo quedan retenidos en abazones y son escupidos posteriormente de nuevo, lo cual perjudica considerablemente la seguridad de la dosis. Además, en todo caso, sólo es limitadamente posible una dosificación adaptada al peso debido a las etapas de dosis fijas predeterminadas de los comprimidos.

Más adecuada y fisiológicamente preferida es una disolución bebible, exenta de co-disolventes orgánicos, que puede ser administrada con ayuda de coadyuvantes de dosificación calibrados adecuados tales como jeringas, pipetas, cucharitas o vasos de dosificación en cantidad controlada. Además existe la posibilidad de aumentar, mediante aditivos mejoradores del sabor, la aceptación de la forma medicamentosa en el caso de niños, al igual que también en el caso de animales domésticos, lo cual es particularmente ventajoso en el caso de la aplicación crónica en el caso del tratamiento de la hipertensión. El documento US 2007026026 da a conocer una composición acuosa de losartán, el documento WO2004028505, una forma de administración de telmisartán.

Descripción de la invención

Misión de la presente invención es proporcionar una disolución farmacéutica, preferiblemente una disolución farmacéutica bebible, que contiene un antagonista del receptor de angotensina II de acuerdo con la reivindicación 1. Un antagonista del receptor de angotensina II preferido es telmisartán, así como sus sales, hidratos o polimorfos farmacéuticamente compatibles. La concentración de disolución necesaria para alcanzar dosis terapéuticas del antagonista del receptor de angotensina II, preferiblemente del telmisartán, deberían oscilar entre 1 mg/ml y 10 mg/10 ml.

En virtud del perfil de solubilidad estrictamente dependiente del pH del telmisartán, una formulación acuosa debería presentar un valor del pH menor que 2 o de 10 o mayor que 10, con el fin de garantizar una disolución físicamente estable. Primeramente, basándose en estas especificaciones, se trabajó en busca de una formulación en el intervalo ácido del pH ya que, en caso necesario (el empleo de recipientes de dosis múltiples para esta finalidad de aplicación es claramente preferido) para este intervalo del pH están disponibles claramente más agentes conservantes.

Pasaron a emplearse los siguientes componentes de la receta en principio

- a) componentes pH-activos para garantizar la solubilidad en el intervalo de concentraciones pretendido;
- b) componentes correctores del sabor (azúcares, azúcar-alcoholes, aditivos de azúcares, aditivos aromáticos) para el enmascaramiento del sabor amargo y áspero de telmisartán;

- c) coadyuvantes mejoradores de la textura, por norma general, que aumentan la viscosidad tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, PVP, glicerol;
- d) agentes conservantes para garantizar la calidad microbiológica en recipientes multidosis;
- e) eventualmente, antioxidantes tales como, por ejemplo, BHA, BHT, EDTA o galato de propilo para la estabilización de la formulación.

En el caso de estos trabajos de desarrollo se comprobó, sorprendentemente, que para concentraciones de principio activo mayores que 1 mg/ml es necesario un pH menor que 1,5, el cual requiere el uso de ácidos orgánicos fuertes tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico o ácido fosfórico. El efecto muy fuertemente astringente de disoluciones de carácter ácido de este tipo hace que este tipo de formulaciones ácidas sean totalmente inadecuadas para una aplicación crónica, en particular en el caso de niños, pero también en el caso de animales domésticos tales como perros y gatos.

Los trabajos de desarrollo posteriores debieron de trasladarse, por lo tanto de manera inesperada, al intervalo de pH ≥ 10. Para ello, como componentes de bases se emplearon primeramente lejía de sosa, meglumina o una combinación de lejía de sosa y meglumina con el fin de producir una disolución física y químicamente estable. El empleo de carbonatos/hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos no proporciona en el presente caso valores de pH suficientemente elevados. Asimismo, se excluyó el empleo de etanolaminas en relación con la vía de aplicación y el grupo diana.

Para el enmascaramiento o la mejora del sabor ácido y áspero del telmisartán en disolución se examinaron, junto a cantidades habituales de sustancias sustitutivas de azúcares sintéticos (sacarina, sacarina-Na, ciclamato Na, acesulfamo, aspartamo, sucralosa, etc.) que contienen un riesgo de compatibilidad o bien, en parte, no son admisibles a nivel internacional (ciclamato Na), azúcar-alcoholes tales como, por ejemplo xilitol, maltitol, sorbitol o manitol. No son cariogénos (lenta transformación en un ácido) y sólo tienen un bajo poder calorífico, lo cual es una ventaja decisiva para la aplicación crónica, particularmente en el caso de niños, pero también en el caso de animales domésticos. A pesar de que, en principio, son adecuados, se prescindió del empleo de los azúcares clásicos (glucosa, jarabe de glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa, lactosa, etc.) en virtud de los inconvenientes antes mencionados (cariogenicidad, aportación de calorías).

Ante los antecedentes de los grupos diana de aplicación y de la aplicación crónica, se renunció, debido al potencial de alergización, a la adición de sustancias aromáticas, si bien, en principio, es posible un aditivo sin afectar a las propiedades de la disolución de telmisartán de acuerdo con la invención. Ejemplos de sustancias aromáticas de este tipo son sustancias aromáticas de cereza, fresa, frambuesa, tutti-frutti, grosella, caramelo, chocolate y menta, así como sustancias aromáticas de carne y pescado para los animales.

Para mejorar la impresión global subjetiva de la disolución de telmisartán conforme a la invención (cuerpo/consistencia/viscosidad/textura) puede utilizarse en bajas concentraciones también glicerol, así como derivados de celulosa tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa o PVP soluble. Su adición no es ciertamente necesaria, pero es útil para prolongar los tiempos de contacto hasta alcanzar prolongar los receptores del sabor y, con ello, continuar ocultando el sabor amargo.

Sólo muy pocos agentes conservantes están disponibles en concentraciones adecuadas para el intervalo de pH de 10 y superior. Así, junto a los derivados de fenol tales como, p. ej., los cresoles, que pasan a emplearse predominantemente por vía parenteral en el sector de la formulación de insulina, sólo están disponibles los compuestos de amonio cuaternario. Su toxicidad se ha de valorar críticamente con relación a los grupos diana y a la administración crónica. Por consiguiente, básicamente sólo está disponible cloruro de benzalconio como opción suficientemente compatible. Su sabor amargo oralmente desagradable representa, no obstante, un problema adicional. Por ello, se examinó primeramente en qué grado la concentración de los azúcar-alcoholes empleados puede cumplir los requisitos de la farmacopea resumidos en la siguiente tabla en relación con la prueba del esfuerzo de conservación (KBT).

Reducción exigida del número de gérmenes en log KBE por germen de ensayo				
Prueba del esfuerzo de conservación según Farmacopea US (USP) o bien Farmacopea Europea (Ph. Eur)				
Después de 14 días de incubación			Después de 28 días de incubación	
	USP	Ph. Eur.	USP	Ph. Eur.
Bacterias*	1	3	Ningún aumento	Ningún aumento
Hongos**	Ningún aumento	1	Ningún aumento	Ningún aumento

* E. coli, S. aureus, P. aeruginosa

** C. albicans, A. niger

En virtud de su poder edulcorante y de su similitud de sabor de la percepción del dulzor con el azúcar de caña se prefieren, ante todo, los azúcar-alcoholes xilitol, maltitol, sorbitol y manitol. Particularmente preferido es maltitol. Sin embargo, también se pueden alcanzar resultados idénticos en relación con el efecto conservante con los otros azúcares-alcoholes. Sorprendentemente, se encontró que a partir de una concentración de azúcar-alcohol de al menos 60% (porcentaje en peso/volumen) en una disolución bebible acuosa de telmisartán se cumplen los requisitos de la Farmacopea USP en una prueba del esfuerzo de conservación, pero no los elevados requisitos de la Farmacopea Europea. En este caso, la consecución fiable de los criterios de la prueba del esfuerzo de conservación de la USP disminuye con una concentración creciente del principio activo, pero puede mostrarse hasta una concentración de principio activo de 4 mg/ml.

5 Se encontró ahora, sorprendentemente, que la consecución fiable de los criterios de la prueba del esfuerzo de conservación de la USP junto a la concentración de telmisartán y la concentración de azúcar-alcohol depende de la calidad del o bien de los azúcar-alcoholes empleados. De particular importancia es en este caso la cantidad de los azúcares reductores contenidos. Su especificación según la monografía de la farmacopea está permitida hasta un 0,2%. En el marco de las investigaciones realizadas por los autores de la invención se ha demostrado que para una consecución segura de la prueba del esfuerzo de conservación de la USP, el contenido de azúcares reductores (esencialmente maltosa y glucosa) en el azúcar-alcohol, es decir, la cantidad de azúcares reductores en el azúcar-alcohol, no debería rebasar antes de la adición 1000 ppm, mejor 300 ppm.

El valor límite de menos que 300 ppm de azúcares reductores en el maltitol corresponde a menos de 300 mg de azúcares reductores por kg de maltitol o bien a menos de 0,3 mg de azúcares reductores por g de maltitol.

20 Una disolución de azúcar-alcohol al 60% (es decir, 60 g de azúcar-alcohol por cada 100 ml de disolución) debe contener, por consiguiente, como máximo 18 mg de azúcares reductores por cada 100 ml o bien 0,18 mg de azúcares reductores por cada ml de disolución bebible.

El valor límite significa, por ejemplo, para una

- 25 • disolución de azúcar-alcohol al 40%, menos de 0,12 mg de azúcares reductores por cada ml de disolución bebible;
- disolución de azúcar-alcohol al 50%, menos de 0,15 mg de azúcares reductores por cada ml de disolución bebible;
- disolución de azúcar-alcohol al 60%, menos de 0,18 mg de azúcares reductores por cada ml de disolución bebible;
- 30 • disolución de azúcar-alcohol al 70%, menos de 0,21 mg de azúcares reductores por cada ml de disolución bebible.

Referido a la cantidad de principio activo del antagonista del receptor de angiotensina II, preferiblemente telmisartán, el contenido de azúcares reductores debería ascender a menos de 20 por ciento en peso, preferiblemente a menos de 10 por ciento en peso y de manera particularmente preferida a menos de 5 por ciento en peso.

35 Sorprendentemente, se pudo por lo tanto demostrar que la estabilidad de una disolución bebible de telmisartán depende de la cantidad de los azúcares reductores contenidos en el azúcar-alcohol. Así, es peor la estabilidad de una disolución bebible de telmisartán con un contenido creciente de azúcares reductores. Se produce la formación de productos de degradación ácidos y una caída del pH resultante de ello dentro de la disolución, lo cual conduce en última instancia a la precipitación del telmisartán, tan pronto como el pH descienda por debajo de 9,5/9,0. Con el fin de obtener una disolución estable al almacenamiento de telmisartán no se ha de renunciar, sin embargo, a la adición de azúcar-alcoholes tales como, p. ej., xilitol, sorbitol o maltitol, siempre y cuando se limite la cantidad de azúcares reductores en el azúcar-alcohol de una disolución bebible acuosa de telmisartán con un pH de ≥ 10 o superior bajo la especificación de las farmacopeas para azúcar-alcoholes. Se prefiere un valor límite de 300 ppm o menor. Una disolución bebible acuosa de telmisartán preparada de manera correspondiente es estable a largo plazo. Por consiguiente, posee una estabilidad al almacenamiento de al menos 12 meses a 25°C/60% de HR y 30°C/70% de HR, preferiblemente al menos 36 meses a 25°C/60% de HR y 30°C/70% de HR. No obstante, se ha demostrado que una cantidad de azúcares reductores de al menos 250 ppm influye positivamente sobre la estabilidad del principio activo. Por ello, se ha de considerar preferido un contenido entre 1000 ppm, preferiblemente entre 300 ppm y 250 ppm de azúcares reductores en la disolución farmacéutica.

50 Una disolución bebible de telmisartán, preparada al utilizar un azúcar-alcohol con 300 ppm o una porción menor de azúcar reductor no requiere antioxidantes ni estabilizadores, de modo que su adición es opcional.

Dado que mediante el empleo exclusivo de uno o varios azúcares-alcoholes sólo se ha de cumplir el requisito de la USP en cuanto a la conservación suficiente, para una autorización a nivel internacional se examinó, a modo de ejemplo, la adición de cloruro de benzalconio como agente conservante. En este caso se optimizó, de manera correspondiente a las especificaciones de las farmacopeas, la adición menor posible para alcanzar los criterios. Se pudo demostrar que disoluciones bebibles acuosas de telmisartán en el intervalo de concentraciones de 1-10 mg/ml,

preferiblemente 1-5 mg/ml, con un valor del pH de ≥ 10 o superior, una porción de azúcar-alcohol de 40 por ciento en peso/volumen (% P/V) o más, así como otros coadyuvantes de formulación opcionales, cumplen, a partir de una concentración de cloruro de benzalconio de 0,005% P/V o mayor, de manera fiable también los requisitos de la Ph. Eur., pudiendo enmascararse de manera fiable el sabor amargo del cloruro de benzalconio. Con ello, se garantiza, por un lado, el cumplimiento de las especificaciones de la Ph. Eur., por otro lado se reduce a un mínimo la carga fisiológica.

Procedimiento de preparación

La presente invención describe también un procedimiento para la preparación de la disolución bebible de telmisartán de acuerdo con la invención que contiene 1-10 mg/ml de telmisartán, preferiblemente 1-5 mg/ml de telmisartán. En la medida de lo posible, este procedimiento aprovecha también procedimientos conocidos de la bibliografía para disoluciones acuosas bebibles.

El procedimiento se caracteriza porque una cantidad adecuada de principio activo, eventualmente en forma de una sal o un hidrato, se reúne con un exceso molar de una base fisiológicamente compatible, disuelta en agua, con el fin de obtener una disolución con un pH de ≥ 10 . Eventualmente, se añaden otros coadyuvantes de la formulación y se completa con agua purificada de modo que resulte un intervalo de concentraciones de 1-10 mg de principio activo por mililitro de disolución. Se ha de observar que la disolución corresponda a las propiedades ya indicadas, en particular las de valor del pH de ≥ 10 .

En una forma de realización particular se pre-expande a temperatura ambiente un componente conferidor de consistencia tal como, por ejemplo, un derivado de celulosa o PVP en una cantidad predeterminada de agua purificada a temperatura ambiente, a continuación se calienta para la disolución completa hasta una temperatura de 70-80°C y después, mediante la adición de la base fisiológicamente compatible, se ajusta a un pH de 10, manteniéndose la temperatura en 70-80°C. A continuación, bajo agitación, tiene lugar la adición del principio activo hasta alcanzar una concentración de 1-10 mg/ml, así como la adición y disolución del azúcar-alcohol, con un contenido menor que 1000 ppm, preferiblemente menor que 300 ppm de azúcar reductor. Después de la adición y disolución del azúcar-alcohol, la disolución se enfría hasta la temperatura ambiente. Otros coadyuvantes de formulación tales como sustancias sustitutivas de azúcares sintéticas, aromas o agentes conservantes se añaden a TA bajo agitación. A continuación, el valor del pH se ajusta de nuevo a pH 10 con la base fisiológicamente compatible antes de completar con agua purificada hasta el peso/volumen teórico. Finalmente, la disolución puede filtrarse para separar impurezas en partículas antes de que sea envasada en frascos de vidrio o de material sintético adecuados. La disolución bebible de telmisartán de acuerdo con la invención muestra una elevada estabilidad al almacenamiento que no está limitada ni por inestabilidades físicas ni por reacciones de degradación de principios activos y muestra, con relación al valor del pH ajustado, una compatibilidad fisiológica suficiente.

La disolución bebible de telmisartán de acuerdo con la invención se ha de explicar mediante los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos sirven para la explicación y no han de considerarse limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Telmisartán	0,2 g
NaOH 1N	0,68 ml
Malittol*	60,0 g
Hidroxietilcelulosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/60% HR	> 12 (¿ 18?) meses
30°C/70% HR	> 12 (¿ 18?) meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

ES 2 598 490 T3

Ejemplo 2

Telmisartán	0,1 g
Meglumina	0,6 g
Malittol*	50,0 g
Sacarina Na	0,6 g
Hidroxietilcelulosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/60% HR	> 12 meses
30°C/70% HR	> 12 meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	--

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

Ejemplo 3

Telmisartán	4 mg/ml
NaOH 1N	0,8 ml
Malittol*	60,0 g
Hidroxietilcelulosa	0,1 g
Cloruro de benzalconio	0,005%
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/60% HR	> 24 meses
30°C/70% HR	> 24 meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP y Ph. Eur.

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

5 Ejemplo 4

Telmisartán	0,40 kg/ 100 L
NaOH 1N	0,8 kg/ 100 L
Malittol*	60,0 kg/ 100 L
Hidroxietilcelulosa	0,10 kg/ 100 L
Cloruro de benzalconio	0,01 kg/ 100 L%
Agua purificada	hasta 100 L
pH	10
Estabilidad	

ES 2 598 490 T3

25°C/60% HR	> 24 meses
30°C/70% HR	> 24 meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP y Ph. Eur.

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

Ejemplo 5

Telmisartán	0,1 g
Meglumina	c.s. hasta pH 10
Malittol*	70,0 g
Kollidon K25	0,2 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/60% HR	> 18 (¿ 12?) meses
30°C/70% HR	> 18 (¿ 12?) meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

Ejemplo 6

Telmisartán	4 mg/ml
NaOH 1N	0,8 ml
Xilitol*	60,0 g
Hipromelosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/60% HR	> 12 (¿ 18?) meses
30°C/70% HR	> 12 (¿ 18?) meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP

5 * ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

Ejemplo 7

Telmisartán	2 mg/ml
NaOH 1N	0,68 ml
Sorbitol	60,0 g
Hipromelosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10

ES 2 598 490 T3

Estabilidad	
25°C/60% HR	> 18 meses
30°C/70% HR	> 18 meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

Ejemplo 8

Telmisartán (5 mg/ml)	0,5000 g
NaOH	1,9000 g
Malittol*	60,000 g
Hidroxietilcelulosa	0,1000 g
Agua purificada	59,1600 g
pH	10
Estabilidad	
25°C/60% HR	> 24 meses
30°C/70% HR	> 24 meses
KBT** cumplido según USP/Ph. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm de azúcar red., ** KBT = Prueba del esfuerzo de conservación

REIVINDICACIONES

- 5 1. Disolución farmacéutica con un valor del pH de 10 o superior, que contiene telmisartán, caracterizada por que están contenidos uno o varios azúcares-alcoholes hasta una concentración total de 40% en peso a 70% en peso, preferiblemente 60% en peso a 70% en peso, presentando el o los azúcares-alcoholes, antes de su adición a la disolución, un contenido máximo de 1000 ppm de azúcar reductor.
2. La disolución farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que en el caso de la disolución se trata de una disolución bebible.
3. La disolución farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que la disolución farmacéutica presenta un contenido máximo de 1000 ppm de azúcares reductores.
- 10 4. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la disolución farmacéutica presenta un contenido mínimo de 250 ppm de azúcares reductores.
5. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el valor del pH se alcanza mediante la presencia de meglumina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o de un aminoácido de carácter básico tal como arginina o glutamina.
- 15 6. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que telmisartán está presente en una concentración de 1 a 10 mg/ml, preferiblemente de 1 a 5 mg/ml.
7. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la proporción de azúcares reductores en la disolución, referida a la cantidad de principio activo del telmisartán, es menor que 20 por ciento en peso.
- 20 8. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el o los azúcares-alcoholes se eligen del grupo xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, eritrita e isomalta.
9. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que contiene eventualmente otros coadyuvantes de la formulación.
- 25 10. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que como agentes conservantes, solos o en combinación, se añaden eventualmente o-cresol, m-cresol, p-cresol o cloruro de benzalconio.
11. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que está ampliamente exenta, preferiblemente está exenta de antioxidantes o estabilizadores.
- 30 12. La disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de una hipertensión o de afecciones renales en el hombre, en particular niños, personas de edad o personas con una disfagia, o en el caso de animales, en particular perros o gatos.
13. Método para la preparación de una disolución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por
 - 35 a) disolver telmisartán y un azúcar-alcohol con un contenido de azúcares reductores menor que 1000 ppm, preferiblemente menor que 300 ppm, en un exceso de una base farmacéuticamente compatible hasta que se ajuste un valor del pH de al menos 10 o superior y;
 - b) ajustar la concentración de telmisartán a 1 hasta 10 mg/ml.
14. Método según la reivindicación 13, que contiene las etapas:
 - a) expandir un agente conferidor de consistencia con agua purificada,
 - 40 b) disolver el agente conferidor de consistencia expandido a una temperatura de $\geq 50^{\circ}\text{C}$;
 - c) añadir una base farmacéuticamente compatible a una temperatura de $\geq 50^{\circ}\text{C}$ hasta que se ajusta un valor del pH de $\geq 10,0$;
 - d) añadir y disolver el telmisartán y el azúcar-alcohol a una temperatura de $\geq 50^{\circ}\text{C}$;
 - e) enfriar la disolución hasta la temperatura ambiente; y
 - 45 f) completar la disolución acuosa con agua purificada hasta la concentración teórica del telmisartán.
15. Método según la reivindicación 14, en el que las etapas b) a d) se llevan a cabo a una temperatura entre 70°C y 80°C .

16. Método según una de las reivindicaciones 14 ó 15, en el que el procedimiento comprende la siguiente etapa adicional:

g) añadir una o varias sustancias sustitutivas de azúcares sintéticas, aromas y/o agentes conservantes bajo agitación a temperatura ambiente.

5 17. Método según la reivindicación 16, en el que la etapa g) adicional se lleva a cabo entre las etapas e) y f).

18. Método según la reivindicación 13, caracterizado por que la disolución farmacéutica se prepara para el tratamiento de una hipertensión o de afecciones renales en el hombre o animales.

19. Recipiente de vidrio o de material sintético con o sin coadyuvante de dosificación que contiene la disolución bebible según una de las reivindicaciones 1 a 12.