

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 329**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/549 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2009 PCT/EP2009/001966**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2009 WO09115301**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2009 E 09722351 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2252273**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II y un diurético**

30 Prioridad:

19.03.2008 IN DE07002008

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

11.07.2017

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**MHASE, SUNIL R.;
GAT, GANESH V. y
HUSSAIN, JAWED**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 623 329 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 sólida que comprende un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II y un diurético

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende al menos dos capas, en la que la primera capa contiene un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución y la segunda capa contiene un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Antecedentes de la invención

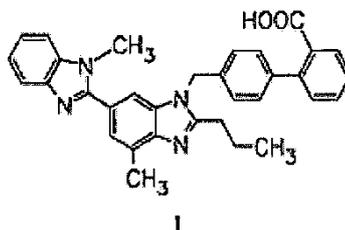
Los antagonistas no peptídicos de receptor de la angiotensina II son conocidos para el tratamiento de la hipertensión. La angiotensina II es un agente hipertensor principal del sistema de renina-angiotensina. La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I, en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, kinenasa II). Los efectos mediados por el receptor de AT₁ incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II bloquean los efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II, bloqueando selectivamente la unión de angiotensina II al receptor de AT₁ en muchos tejidos, tales como músculos lisos vasculares y la glándula suprarrenal. Su acción es, por tanto, independiente de las vías de síntesis de la angiotensina II. Entre los antagonistas del receptor de la angiotensina II conocidos, el telmisartán está indicado para el tratamiento de la hipertensión. El telmisartán se comercializa con el nombre comercial *Micardis*[®] por Boehringer Ingelheim.

15

20

25

El telmisartán, también conocido como ácido 4'-[(1,4'-dimetil-2'-n-propil-[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, tiene la siguiente fórmula estructural I:



30

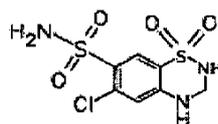
El telmisartán se fabrica y suministra generalmente en la forma de ácido libre. Se caracteriza por su muy poca solubilidad en sistemas acuosos al intervalo de pH fisiológico del tubo gastrointestinal de entre pH 1 - 7.

El documento WO 00/43370 desvela que el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia de calor y humedad, el polimorfo B de fusión más bajo se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de fusión más alto. Dependiendo de la temperatura, pH, humedad y tiempo de residencia pueden obtenerse mezclas del polimorfo A y B.

35

Los diuréticos se administran por vía oral en el tratamiento de edema e hipertensión. Un diurético muy conocido es la hidroclorotiazida (HCTZ), un diurético de tiazida. El nombre químico de HCTZ es 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido que tiene la siguiente estructura (II).

40



45

Se espera que la terapia de combinación de un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II tal como telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un diurético tal como HCTZ muestre eficacia terapéutica sinérgica en el tratamiento de la hipertensión.

Por tanto, se hicieron investigaciones para proporcionar una combinación de fármacos de dosis fija que comprendiera un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal fármaco de combinación debe mostrar un perfil de liberación de fármaco inmediato combinado con estabilidad adecuada.

50

Puede prepararse una combinación de dosis fija de fármacos previstos para la liberación inmediata tanto haciendo una mezcla en polvo como un co-gránulo de los dos principios activos con los excipientes necesarios, normalmente manteniendo la formulación básica de la preparación de mono-fármaco correspondiente y añadiendo simplemente el segundo componente de fármaco.

Sin embargo, particularmente con una combinación de telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y HCTZ, este enfoque no era factible debido a la incompatibilidad de HCTZ con compuestos básicos tales como, por ejemplo, la meglumina (N-metil-D-glucamina), que es un componente de formulaciones convencionales de telmisartán.

Se han descrito varios enfoques galénicos para vencer el problema de la incompatibilidad. Un enfoque es recubrir la partícula de HCTZ en un granulador de lecho fluidizado con una solución de polímero que contiene polímeros solubles en agua como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, reduciendo así el área superficial de contacto de las partículas de HCTZ con la formulación de telmisartán durante la mezcla y compresión. Sin embargo, por estos medios no fue posible reducir el área de contacto superficial de HCTZ con la formulación de telmisartán en un comprimido a un grado suficiente para lograr la estabilidad en almacén prolongada deseada.

Otro enfoque es producir comprimidos recubiertos de película separados de telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de HCTZ en un tamaño y forma tales que éstos pudieran cargarse en una cápsula. Dividiendo la dosis en dos o más comprimidos pequeños individuales para telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en uno o dos comprimidos de HCTZ pequeños podría rellenarse un tamaño de cápsula de 1 o 0 de largo. Con este enfoque se espera que se reduzca la velocidad de disolución de fármaco de telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en comparación con las entidades individuales debido a un efecto de retraso de las cubiertas de cápsula grandes. Además, con respecto al cumplimiento del paciente no se considera conveniente una cápsula larga de tamaño 0.

Un tercer enfoque es la preparación de un fármaco de combinación de dosis fija que comprende telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diurético por medio de comprimido farmacéutico que comprende una primera capa que contiene telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda capa que contiene un diurético y/o opcionalmente una capa ficticia (sin los principios activos telmisartán y HCTZ) entre la primera y segunda capa.

El documento WO 2003/059327 desvela un comprimido farmacéutico bicapa que comprende una primera capa que contiene telmisartán en forma sustancialmente amorfa en una matriz de comprimido disolvente y una segunda capa que contiene un diurético en una matriz de comprimido de disgregación. Esta estructura de comprimido bicapa vence el problema de estabilidad producido por la incompatibilidad de diuréticos como HCTZ con constituyentes básicos de la formulación de telmisartán. Al mismo tiempo, una formulación tal proporciona liberación inmediata del diurético de la matriz de disgregación rápida.

Sin embargo, ahora se ha encontrado por los presentes inventores que el uso de disgregantes en la matriz de comprimido de disgregación rápida conocida del documento WO 2003/059327 presenta varios inconvenientes. Los comprimidos con la matriz de disgregación rápida tienden a ser higroscópicos y, por tanto, necesitan ser envasados usando un material de envasado a prueba de humedad tal como envases alveolados de lámina de aluminio, o tubos de polipropileno y frascos de HDPE que preferentemente contienen un desecante.

Además, el disgregante produce comprimidos que tienen una tendencia a pegarse a la lengua del paciente debido a la rápida absorción, deshidratando la superficie húmeda, produciendo así la adhesión. Este problema podría vencerse por un recubrimiento de capa externa que, sin embargo, significa a su vez otra etapa de proceso y elevado coste de producción, además de causar disolución más lenta y/o retrasada de los activos.

Además, el recubrimiento es inevitable en casos en los que se usa un principio activo de sabor desagradable con el fin de garantizar un encubrimiento del aroma o enmascaramiento del sabor. Según el documento US 6.136.347, una desventaja de las formulaciones que contienen disgregante, sin embargo, es que tienen que aplicarse cantidades considerables de recubrimiento con el fin de garantizar un encubrimiento del aroma. Esto conduce a una prolongación del periodo de proceso de encapsulación y un aumento en los costes.

El documento WO 2005/082329 desvela una forma de dosificación sólida que comprende un núcleo y una capa de recubrimiento, en la que el núcleo contiene valsartán y la capa de recubrimiento contiene HCTZ. El núcleo contiene además crospovidona, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio.

El documento US 2005/0186274 desvela un comprimido farmacéutico que comprende una primera capa de telmisartán en una matriz de disolución de comprimido y su segunda capa de ramiprilo en una matriz de comprimido de disgregación.

El documento WO 2006/063737 desvela un comprimido bicapa que consiste en una primera capa de comprimido que comprende telmisartán en una matriz de disolución de comprimido y una segunda capa de comprimido

separada que comprende el principio activo HCTZ en una matriz de comprimido de disgregación.

El documento WO 2007/060170 desvela un comprimido farmacéutico bicapa que comprende una primera capa que contiene telmisartán disperso en una matriz de disolución y una segunda capa que contiene un diurético en una matriz de disgregación de comprimido.

Objetivo de la invención

Era, por tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar una combinación de dosis fija de fármacos que comprendiera un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II y un diurético que no presenta los inconvenientes anteriormente descritos. En particular, el fármaco de combinación debe mostrar un perfil de liberación de fármaco inmediata con estabilidad adecuada.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que los problemas anteriormente descritos asociados a enfoques convencionales en la preparación de los fármacos de combinación de dosis fija que comprenden un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II y un diurético pueden vencerse incorporando el diurético en una matriz de disolución sin el uso de ningún disgregante. Este hallazgo es particularmente inesperado, ya que se sabía de los documentos del estado de la técnica anteriormente descritos que la liberación inmediata prevista del diurético requiere la incorporación de este principio activo en una matriz de disgregación de comprimido.

Así, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende al menos dos capas, en la que la primera capa contiene un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución y la segunda capa contiene un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución, la composición farmacéutica no contiene ningún disgregante, y el antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II está seleccionado del grupo que consiste en telmisartán, losartán, irbesartán, valsartán, eprosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, olmesartán y olmesartán medoxomilo, y el telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en al menos el 90 % de forma amorfa, basado en la cantidad total de telmisartán o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención, preferentemente en forma de un comprimido, proporciona una solución independiente de pH del antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II, en particular del telmisartán poco soluble en agua o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, facilitando así la disolución del fármaco a un nivel de pH fisiológico y también proporciona una liberación inmediata de un diurético de la matriz de disolución de comprimido. Al mismo tiempo, la estructura de comprimido vence el problema de la estabilidad producido por la incompatibilidad de diuréticos como HCTZ con excipientes básicos de la formulación de telmisartán, por ejemplo meglumina o hidróxidos de metales alcalinos como NaOH o KOH. El omitir los disgregantes en cualquiera de las capas de la composición evita la necesidad de recubrir el comprimido con el fin de prevenir que se pegue a la lengua y facilita el enmascaramiento de sabor.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende al menos dos capas, en la que la primera capa contiene un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución y la segunda capa contiene un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución.

Los antagonistas no peptídicos de receptor de la angiotensina II están seleccionados del grupo que consiste en telmisartán, losartán, irbesartán, valsartán, eprosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, olmesartán y olmesartán medoxomilo. Preferentemente, el antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II es telmisartán.

El diurético en la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroclorotiazida, xipamida, acetazolamida, clortalidona, furosemida, piretanida y torasemida. Se prefiere hidroclorotiazida.

Puede emplearse cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los principios activos. Sales correspondientes son conocidas para el experto en la materia. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de telmisartán son sales que se forman en la reacción de telmisartán con una base, tal como telmisartán de sodio, telmisartán de potasio y meglumiato de telmisartán.

El término "matriz de disolución" se refiere a una formulación farmacéuticamente de base que tiene características de liberación inmediata (disolución rápida) que se disuelve fácilmente en un medio acuoso fisiológico. Una matriz de disolución es distinguible de una matriz de disgregación en que la matriz de disolución se disuelve fácilmente, pero no se hincha fácilmente y se disgrega en un medio acuoso fisiológico. En particular, una matriz de disolución puede

distinguirse de una matriz de disgregación en que no contiene ningún disgregante.

La composición farmacéutica sólida de la presente composición no contiene ningún disgregante.

5 Los compuestos que se consideran disgregantes en el campo de las preparaciones farmacéuticas sólidas son conocidos para el experto en la materia. En particular, ácido alginico, bentonita, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, carboximetilalmidón de sodio, glicolato sódico de almidón y almidón, en particular almidón de maíz secado, se consideran disgregantes. También pueden considerarse polisacáridos de soja como disgregantes. Lo más preferentemente, la composición farmacéutica sólida de la presente invención no
10 contiene ningún glicolato sódico de almidón.

La presente composición farmacéutica sólida es preferentemente un comprimido. En una realización, el comprimido es un comprimido bicapa. En otra realización de la presente invención, el comprimido comprende más de dos capas, por ejemplo, incorporando una "capa ficticia" entre la primera y la segunda capa. La "capa ficticia" en esta realización es una capa sin componentes farmacéuticos activos. Si se desea o es necesario, el comprimido también puede comprender cuatro o más capas.
15

Las dos o más capas de la composición farmacéutica sólida de la presente invención pueden estar en forma de capas paralelas adyacentes o cualquier configuración, por ejemplo una capa que encierra la otra capa. Las al menos dos capas y capas adicionales opcionales también pueden repetirse dos o varias veces para formar una estructura tipo sándwich.
20

Si la composición está en forma de un comprimido, este comprimido no comprende preferentemente ningún recubrimiento. Es, sin embargo, aún así posible que el comprimido tenga un recubrimiento. En ese caso puede aplicarse cualquier recubrimiento de comprimido usual.
25

El antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II preferido en la primera capa de la presente composición farmacéutica sólida es telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Este principio activo está presente en forma sustancialmente amorfa. A este respecto, el término "en forma sustancialmente amorfa" se refiere a telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende telmisartán amorfo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una proporción de al menos el 90 %, lo más preferentemente al menos el 95 % de la cantidad total de telmisartán o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha determinado por medición de difracción de rayos X (de polvo). El telmisartán en forma sustancialmente amorfa puede obtenerse como se describe en el documento WO 2003/059327.
30
35

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica sólida de la presente invención comprende telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la primera capa e hidroclorotiazida en la segunda capa.
40

En la primera capa, la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede comprender además un compuesto básico. Ejemplos de compuestos básicos adecuados son sales de Brønsted, tales como carbonatos de metal alcalino, en particular carbonato sódico o carbonato de potasio, bicarbonatos de metal alcalino, en particular bicarbonato sódico, o hidróxidos de metal alcalino, en particular hidróxido sódico o hidróxido potásico, aminoácidos básicos, en particular arginina y lisina, y meglumina (N-metil-D-glucamina). El hidróxido sódico y la meglumina son agentes básicos preferidos.
45

La matriz de disolución de la primera capa puede comprender, además del compuesto básico, un diluyente soluble en agua y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes como conoce el experto en la materia.

50 Ejemplos de diluyentes solubles en agua adecuados son hidratos de carbono tales como monosacáridos como glucosa; oligosacáridos como sacarosa, lactosa anhidra y lactosa monohidratada; y alcoholes de azúcar como sorbitol, manitol, eritrol y xilitol. El sorbitol y el manitol son diluyentes preferidos.

Los otros excipientes y adyuvantes, si se usan, están seleccionados preferentemente de aglutinantes, vehículos, cargas, lubricantes, agentes de control del flujo, retardadores de la cristalización, solubilizantes, agentes colorantes, agentes de control del pH, ejemplos específicos de los cuales se dan a continuación. Los excipientes y/o adyuvantes para la primera capa se eligen preferentemente de forma que se obtenga una matriz de disolución de comprimido rápida no ácida.
55

60 La primera capa que comprende telmisartán como un ejemplo puede producirse realizando las etapas de:

1) Preparar una solución de pulverización disolviendo al menos un compuesto básico, aglutinante y telmisartán en un disolvente adecuado como agua purificada.

65 2) Granular el sorbitol, manitol y meglumina tamizados en un granulador de lecho fluidizado con la solución de pulverización, seguido de etapa(s) de secado y cribado para obtener gránulos de telmisartán.

3) Combinar los gránulos de telmisartán con talco y estearato de magnesio tamizados en una mezcladora para obtener la mezcla final y comprimir la mezcla final para formar la primera capa de comprimido.

La segunda matriz de disolución de la capa de diurético comprende preferentemente una o más cargas, un aglutinante o polímero, un lubricante y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes como son conocidos para el experto en la materia.

Cargas preferidas se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en manitol, eritritol, lactosa, sacarosa, hidrogenofosfato de calcio, sorbitol y xilitol. Particularmente se prefieren manitol y/o lactosa monohidratada.

Aglutinantes preferidos se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en copolímeros de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo (copovidona), hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (Klucel LF, Klucel LXF, Klucel EF, Klucel EXF, Klucel JF, Klucel JXF, Klucel GF, Klucel GXF, Klucel MF, Klucel HF). Particularmente se prefieren hidroxipropilcelulosa (Klucel LF) y/o hidroxipropilmetilcelulosa y/o manitol.

Lubricantes preferidos son, por ejemplo, estearilfumarato de sodio y/o estearato de magnesio. Los otros excipientes y adyuvantes, si se usan, se seleccionan, por ejemplo, de:

- diluyentes y vehículos tales como derivados de celulosa como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de calcio dibásico, etc.;
 - lubricantes tales como ácido esteárico, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, tribehenato de glicerol, etc.;
 - agentes de control del flujo tales como sílice coloidal, talco, etc.;
 - retardadores de la cristalización;
 - solubilizantes tales como Pluronic, etc.;
 - agentes colorantes, que incluyen colorantes y pigmentos tales como óxido de hierro rojo o amarillo, dióxido de titanio, talco, etc.;
 - agentes de control del pH tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, citrato de sodio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio dibásico, etc.;
 - tensioactivos y emulsionantes tales como Pluronic, polietilenglicoles, aceite de ricino polietoxilado e hidrogenado, etc.;
 - antioxidantes,
- y mezclas de dos o más de estos excipientes y/o adyuvantes.

Las capas pueden diferenciarse usando diferentes colores.

La segunda capa que comprende hidroclorotiazida como ejemplo puede producirse por granulación en húmedo y/o compresión directa que comprende las etapas de:

A) Método de granulación en húmedo:

1) Preparar una solución de aglutinante disolviendo un aglutinante en agua.

2) Mezclar y granular en húmedo la hidroclorotiazida tamizada, cargas, y opcionalmente agente(s) colorante(s), con la solución acuosa de aglutinante, seguido de secado y cribado/tamizado para obtener gránulos de hidroclorotiazida.

3) Mezclar los gránulos de hidroclorotiazida con talco y estearato de magnesio tamizados en una mezcladora para obtener la mezcla final y comprimir la mezcla final para formar la segunda capa de comprimido.

B) Método de compresión directa:

1) Mezclar la hidroclorotiazida tamizada, lactosa monohidratada y agente(s) colorante(s) como óxido de hierro rojo en una mezcladora de contenedor.

2) Mezclar la mezcla anteriormente descrita con talco tamizado y estearilfumarato de sodio para obtener la mezcla final y comprimir la mezcla final para formar la segunda capa de comprimido.

La capa ficticia opcional comprende preferentemente una o más cargas, un aglutinante o polímero, un lubricante y, opcionalmente, otros excipientes y adyuvantes como se ha descrito anteriormente. Dicha mezcla de capa ficticia puede prepararse por el método de granulación en húmedo y/o método de compresión directa.

Las capas de comprimido separadas anteriormente preparadas se comprimen en comprimidos que comprenden más de una capa.

La Figura 1 ilustra el perfil de disolución de telmisartán de los comprimidos fabricados según los Ejemplos 1 y 4.

La Figura 2 ilustra el perfil de disolución de hidroclorotiazida de los comprimidos fabricados según los Ejemplos 1 y 4.

5 Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención, se dan los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

10 **Ejemplos 1, 2 y 3:**

Los Ejemplos 1, 2 y 3 describen excipientes y procedimientos de granulación en húmedo para la preparación de una capa de telmisartán y una capa de hidroclorotiazida de comprimidos según la presente invención. Los compuestos de los comprimidos se dan en la Tabla 1.

15

Tabla 1

Comprimido de telmisartán e hidroclorotiazida 80/12,5 mg				
N.º de serie	Componentes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
		mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Fase de telmisartán				
1	Telmisartán	80		
2	Hidróxido sódico	6,72		
3	Hidroxipropilmetilcelulosa	14,4		
4	Sorbitol	56,74		
5	Manitol	274,14		
6	Meglumina	21,12		
7	Talco	12		
8	Estearato de magnesio	4,88		
9	Agua purificada*	c.s.		
Peso de capa de telmisartán		470 mg		
Fase de hidroclorotiazida				
10	Hidroclorotiazida	12,5	12,5	12,5
11	Lactosa monohidratada	175,1	170	88
12	Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	3	-	-
13	Hidroxipropilmetilcelulosa	-	8	-
14	Manitol	-	-	90
15	Óxido de hierro rojo	0,4	0,5	0,5
16	Talco	6	6	6
17	Estearato de magnesio	3	3	3
18	Agua purificada*	c.s.	c.s.	c.s.
Peso de capa de HCTZ		200 mg	200 mg	200 mg
Peso de comprimido total		670 mg	670 mg	670 mg
*- Componente volátil c.s. - Cantidad suficiente.				

Proceso de fabricación:

20 **A) Preparación de la mezcla de fase de telmisartán (Ejemplos 1, 2 y 3):**

Se preparó solución de pulverización disolviendo hidróxido sódico, telmisartán e hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada. Se mezclaron brevemente sorbitol, manitol y meglumina tamizados y se granularon con la solución de pulverización en un granulador de lecho fluido seguido de cribado y/o tamizado.

25 Los gránulos cribados y/o tamizados se mezclaron con talco y estearato de magnesio tamizados en una mezcladora para obtener la mezcla final.

B) Preparación de la mezcla de fase de hidroclorotiazida (Ejemplos 1 y 2):

Se preparó la solución de aglutinante disolviendo hidroxipropilcelulosa (Klucel LF) o hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada. Se dispuso una mezcla co-tamizada de hidroclorotiazida, lactosa monohidratada y óxido de hierro rojo, se mezcló homogéneamente y a continuación se granuló con solución de aglutinante en una mezcladora de alto cizallamiento. Los gránulos húmedos resultantes se secaron, se cribaron y/o se tamizaron, se mezclaron con talco y estearato de magnesio tamizados en una mezcladora para obtener la mezcla final.

C) Preparación de la mezcla de fase de hidroclorotiazida (Ejemplo 3):

Se mezclaron homogéneamente hidroclorotiazida, lactosa monohidratada, manitol y óxido de hierro rojo co-tamizados en una mezcladora de alto cizallamiento. La mezcla resultante se granuló añadiendo agua purificada. Los gránulos húmedos resultantes se secaron, se cribaron y/o tamizaron, se mezclaron con talco y estearato de magnesio tamizados en una mezcladora para obtener la mezcla final.

D) Compresión:

Dichos comprimidos que comprenden más de una capa se fabricaron comprimiendo la mezcla anteriormente preparada de telmisartán e hidroclorotiazida usando una máquina de compresión adecuada.

Ejemplo 4:

El Ejemplo 4 describe excipientes y un procedimiento de granulación en húmedo para la preparación de la capa de telmisartán y un procedimiento de compresión directa para la capa de hidroclorotiazida de un comprimido según la presente invención. La composición de los comprimidos se muestra en la Tabla 2

Tabla 2

Comprimido de telmisartán e hidroclorotiazida 80/12,5 mg		
N.º de serie	Componentes	Ejemplo 4
		mg/comprimido
Fase de telmisartán		
1	Telmisartán	80
2	Hidróxido sódico	6,72
3	Hidroxipropilmetilcelulosa	14,4
4	Sorbitol	56,74
5	Manitol	274,14
6	Meglumina	21,12
7	Talco	12
8	Estearato de magnesio	4,88
9	Agua purificada*	c.s.
Peso de capa de telmisartán		470 mg
Fase de hidroclorotiazida		
10	Hidroclorotiazida	12,5
11	Lactosa monohidratada	185,5
14	Óxido de hierro rojo	0,5
15	Estearilfumarato de sodio	1,5
Peso de capa de HCTZ		200 mg
Peso de comprimido total		670 mg
*- Componente volátil		
c.s. - Cantidad suficiente.		

Proceso de fabricación:**A) Preparación de la mezcla de fase de telmisartán (Ejemplo 4):**

Se usó un proceso de fabricación similar a como se describe en el Ejemplo 1, 2 y 3 para la fabricación de la capa de telmisartán.

B) Preparación de la mezcla de fase de hidroclorotiazida (Ejemplo 4):

5 Se mezclaron homogéneamente hidroclorotiazida, lactosa monohidratada y óxido de hierro rojo co-tamizados en una mezcladora de alto cizallamiento. La mezcla resultante se lubricó entonces añadiendo y mezclando talco y estearato de magnesio tamizados para obtener la mezcla final.

C) Compresión:

10 Dichos comprimidos que comprenden más de una capa se fabricaron comprimiendo la mezcla anteriormente preparada de telmisartán e hidroclorotiazida usando una máquina de compresión adecuada.

15 Pueden fabricarse comprimidos de telmisartán e hidroclorotiazida que comprenden 40 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida usando la mezcla anteriormente preparada de dosis de capa de telmisartán proporcionalmente y la mezcla de capa de hidroclorotiazida como tal. Pueden prepararse otras concentraciones y/o combinaciones de concentración tales como, por ejemplo, 80 / 12,5 mg, 160 / 25 mg o 160 / 12,5 mg de una manera análoga.

Ejemplo 5

20 Se realizaron pruebas de disolución *in vitro* de los comprimidos de combinación de telmisartán e hidroclorotiazida de los Ejemplos 1 a 4. Para el componente de telmisartán, la prueba de disolución se realizó usando el aparato II (método de palas) como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos XXI/Formulario Nacional XVI. La prueba de disolución se realizó en un aparato tipo II de USP a una velocidad de las palas de 75 rpm, a una temperatura de 37 °C, en 900 ml de un tampón a pH 7,5.

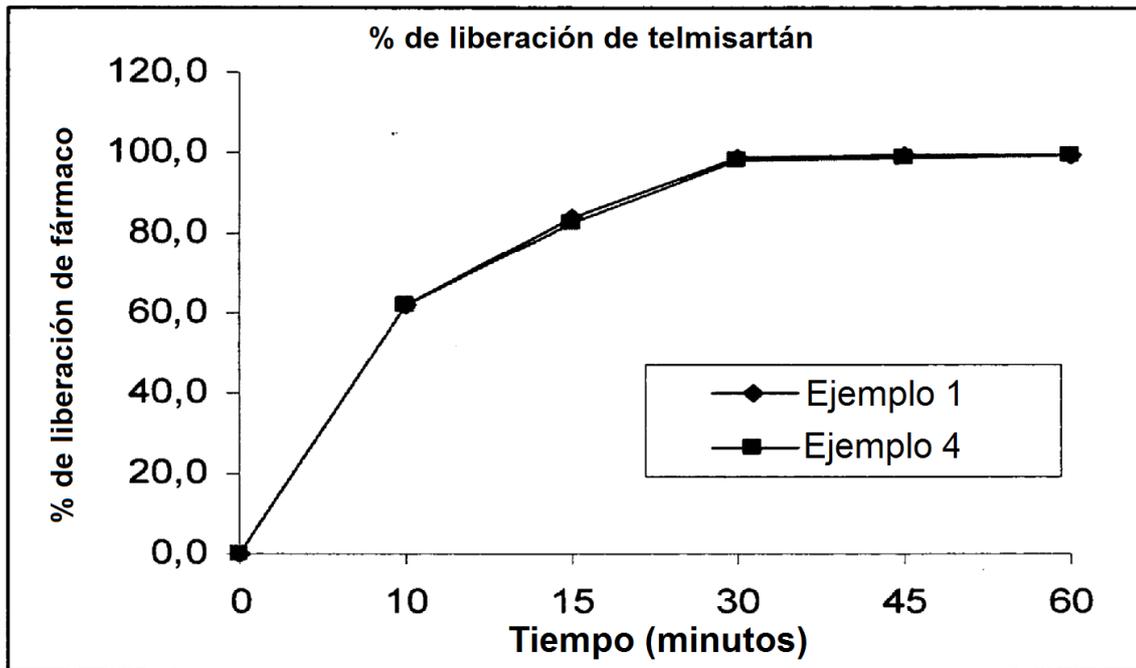
25 Para el componente de hidroclorotiazida, se usó el procedimiento de disolución descrito en la USP. La prueba de disolución se realiza en 900 ml de ácido HCl 0,1 N usando el aparato tipo I de USP (cesta) a 100 rpm. La especificación propuesta para la prueba de HCTZ en el comprimido es Q=60 % después de 60 minutos.

30 Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

REIVINDICACIONES

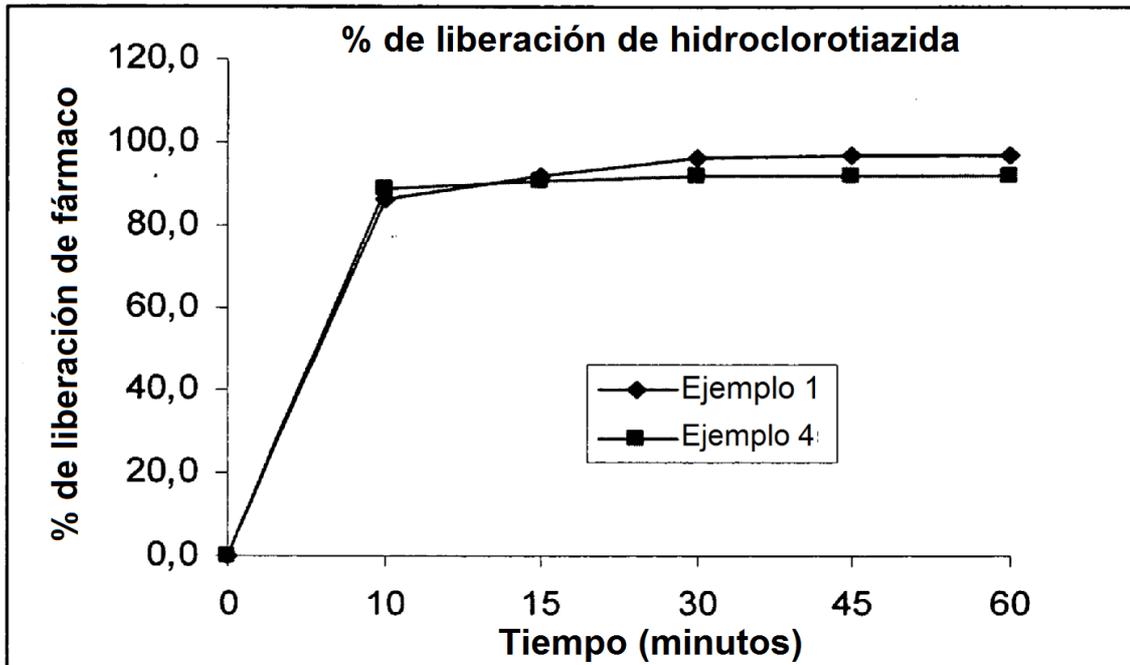
- 5 1. Una composición farmacéutica sólida que comprende al menos dos capas, en la que la primera capa contiene un antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución y la segunda capa contiene un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz de disolución, la composición farmacéutica no contiene ningún disgregante y el antagonista no peptídico de receptor de la angiotensina II está seleccionado del grupo que consiste en telmisartán, losartán, irbesartán, valsartán, eprosartán, candesartán, candesartán cilexetilo, olmesartán y olmesartán medoxomilo, y el telmisartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en al menos el 90 % de forma amorfa, basado en la cantidad total de telmisartán o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10
2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que el diurético está seleccionado del grupo que consiste en hidroclorotiazida, xipamida, acetazolamida, clortalidona, furosemida, piretanida y torasemida.
- 15 3. La preparación farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un comprimido, preferentemente un comprimido bicapa.
4. La preparación farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que el diurético es hidroclorotiazida.
- 20 5. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en la que la primera capa comprende además un compuesto básico, preferentemente meglumina.
6. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 5, que no comprende ningún recubrimiento.
- 25

Figura 1:



La Figura 1 ilustra el perfil de disolución de telmisartán de los comprimidos fabricados según los Ejemplos 1 y 4.

Figura 2:



La Figura 2 ilustra el perfil de disolución de hidroclorotiazida de los comprimidos fabricados según los Ejemplos 1 y 4