

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 376**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2015 E 15003387 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3173075**

54 Título: **Preparación de combinación farmacéutica de inhibidor de ACE y diurético de bucle**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2019

73 Titular/es:

**ACCUPHARMA SPOLKA Z OGRANICZONA
ODPOWIEDZIALNOSCIA (100.0%)
ul. Chelmska 30/34
00-725 Warsaw, PL**

72 Inventor/es:

LAGIEWKA, WOJCIECH SZYMON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 703 376 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

Preparación de combinación farmacéutica de inhibidor de ACE y diurético de bucle

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una preparación de combinación de lisinopril de inhibidor de ACE y torasemida diurética de bucle y al uso farmacéutico de la misma.

Antecedentes de la invención

10 Los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ACE) son eficaces para rebajar la tensión arterial elevada. Lisinopril, uno de los inhibidores de ACE, se usa principalmente en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, ataque cardíaco y para evitar complicaciones retinales y renales de la diabetes. Lisinopril es un análogo de lisina de enalapril. A diferencia de otros inhibidores de ACE, lisinopril no es un profármaco y se elimina sin modificar en la orina. En casos de sobredosis, se puede eliminar de la circulación por medio de diálisis. Lisinopril pertenece a la clase III de BCS, que significa que la sustancia de fármaco tiene elevada solubilidad, pero la absorción está limitada a la velocidad de permeabilidad.

15 Se sabe a partir del documento EP0215357 que los inhibidores de ACE tienen un efecto hipotensor en combinación con diuréticos de bucle, tales como furosemida y piretanid, en dosificaciones bajas.

Lisinopril se puede usar junto con hidrocortiazida diurética y los fármacos que combinan estas dos medicaciones se encuentran comercialmente disponibles.

20 Torasemida es un diurético de bucle de tipo piridin-sulfonil urea principalmente usado en el tratamiento de edema asociado con insuficiencia cardíaca congestiva. También se usa en bajas dosis para el tratamiento de hipertensión. En comparación con otros diuréticos de bucle, torasemida tiene un efecto diurético más prolongado que las dosis equipotentes de furosemida y una pérdida de potasio relativamente menor.

25 Al contrario que furosemida, no se han demostrado evidencias de ototoxicidad inducida por torasemida en humanos. Torasemida se ha clasificado como fármaco de BCS de clase I (elevada solubilidad y elevada permeabilidad) hasta una dosis máxima de 40 mg. La solubilidad de torasemida depende del pH y se aprecia la solubilidad más baja entre pH 4 y pH 6.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa una diagrama con perfil de disolución de la preparación de acuerdo con el ejemplo 1 a pH 4,5.

La Figura 2 representa una diagrama con perfil de disolución de la preparación de acuerdo con el ejemplo 1 a pH 6,8.

La Figura 3 representa una diagrama con perfil de disolución de la preparación de acuerdo con el ejemplo 2 a pH 4.

30 La Figura 4 representa una diagrama con perfil de disolución de la preparación de acuerdo con el ejemplo 3 a pH 4,5.

La Figura 5 representa una diagrama con perfil de disolución de la preparación de acuerdo con el ejemplo 4 a pH 4,5.

Sumario de la invención

35 Aunque la clasificación BCS sugiere que tanto lisinopril como torasemida son sustancias de elevada solubilidad, no se conoce si se conserva la elevada solubilidad en caso del producto de combinación que contiene ambas sustancias. El objetivo de la invención consistió en generar una preparación de combinación de torasemida y lisinopril con elevada biodisponibilidad de ambas sustancias.

De acuerdo con los estudios de disoluciones, la solubilidad de torasemida depende de los parámetros de preparación, forma polimórfica, tamaño y forma de partícula. Por tanto, no todas las formas de torasemida resultan apropiadas para la preparación de una formulación de disolución rápida.

40 Lisinopril, como sustancia activa y mientras está presente en una preparación comercial de lisinopril, se disuelve bien. No obstante, si se combinan lisinopril y torasemida juntos en una preparación y se usan los mismos excipientes que en las preparaciones conocidas de torasemida y lisinopril, se aprecia un perfil de disolución mucho más bajo.

45 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que un excipiente común presente en la preparación comercial de lisinopril, hidrógeno fosfato de calcio, no resulta apropiado para la preparación de combinación de lisinopril y torasemida. Los intentos para la obtención de un comprimido de disolución rápida que comprende lisinopril, torasemida e hidrógeno fosfato de calcio no resultaron satisfactorios tal y como se presenta en el ejemplo comparativo 1.

Los perfiles de disolución para los comprimidos preparados en el ejemplo comparativo 1 fueron significativamente más bajos en comparación con la preparación comercial de comprimido que contenía las sustancias activas individuales, torasemida y lisinopril respectivamente. La modificación de la proporción entre hidrógeno fosfato de calcio y manitol

causó adherencia de la masa de los comprimidos a los perforadores y la compresión de los comprimidos no resultó posible.

5 Los intentos para obtener un comprimido de disolución rápida que comprende lisinopriilo, torasemida y lactosa como material de relleno/aglutinante no resultaron satisfactorios tal y como se presenta en el ejemplo comparativo 2, donde únicamente un 75 % de torasemida se disolvió en 15 minutos usando un aparato de paletas y tampón de fosfato a pH 6,8 a 75 rpm y $37,0 \pm 0,5$ °C.

Descripción detallada de la invención

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación de disolución rápida de un producto de combinación de torasemida y lisinopriilo. Más específicamente, la invención se refiere a la composición que comprende una modificación de torasemida I, lisinopriilo dihidratado, celulosa microcristalina, almidón, manitol y una sustancia de deslizamiento, por ejemplo estearato de magnesio.

Alternativamente, la composición puede contener otros principios activos y excipientes.

15 En una realización preferida, la composición de acuerdo con la presente invención tiene forma de comprimido, preparado por medio de compresión directa. Para la preparación de acuerdo con la presente invención, se disuelve al menos un 85 % de torasemida y al menos un 85 % de lisinopriilo en 15 minutos en tampón de fosfato de pH 4,5 usando un aparato de paletas a 75 rpm a $37,0 \pm 0,5$ °C.

20 Los estudios de disolución presentados en la presente invención se llevaron a cabo usando disoluciones tampón descritas en European Pharmacopoeia 8.0, es decir, tampón de acetato pH 4,5 y tampón de fosfato pH 6,8 usando la metodología descrita en European Pharmacopoeia 8.0 capítulo 2.9.3 "Dissolution test for solid dosage forms" en el aparato 2 (aparato de paletas). Se usaron 500 ml del medio en cada recipiente de ensayo. Se evaluó el contenido de las sustancias activas de torasemida y lisinopriilo usando el método de HPLC validado usando un detector UV/VIS. Se calculó el porcentaje de disolución como valor promedio a partir de experimentos de disolución con 6 réplicas.

25 En otra realización, la composición de acuerdo con la presente invención tiene la forma de un comprimido, fabricado por medio de compresión directa y más de un 85 % del lisinopriilo y más de un 85 % de torasemida se disuelven en 15 minutos en tampón de fosfato de pH 6,8 usando un aparato de paletas a 75 rpm a $37,0 \pm 0,5$ °C.

30 En una realización preferida, la distribución de tamaño de partícula de torasemida viene representada por $d(0,5)$ de 20 μm a 80 μm y $d(0,9)$ por debajo de 100 μm , lo que significa que un 50 % en volumen de las partículas de torasemida tienen un diámetro de 20 μm a 80 μm y un 90 % de las partículas de torasemida tienen un diámetro por debajo de 100 μm . Normalmente se presentan los datos de distribución de tamaño de partícula como distribución de finos acumulado. El símbolo d se usa para indicar el tamaño de partícula, que a su vez se define como el diámetro de una esfera de volumen equivalente. $d(0,5)$ indica la fracción en volumen de finos al tamaño de partícula d . Los tamaños de partícula a los valores de finos de un 10 %, un 50 % y un 90 % (indicados como $d(0,1)$, $d(0,5)$ y $d(0,9)$, respectivamente) se usan con frecuencia. El valor $d(0,5)$ de tamaño de partícula también se conoce como tamaño de partícula mediano. Se midió el tamaño de partícula de torasemida usando un método de difracción de láser descrito en European Pharmacopoeia 8.0 capítulo 2.9.31 "Particle size analysis by laser light diffraction" usando un aparato Mastersizer 35 2000 con una unidad de dispersión de muestra Hydro 2000 S.

En otra realización de la presente invención, se representa la distribución de tamaño de partícula de torasemida por medio de $d(0,5)$ de 50 μm a 80 μm y $d(0,9)$ por debajo de 100 μm .

40 Torasemida muestra polimorfismo y se conocen diversas modificaciones de cristal de torasemida (Acta Cryst., 1978, pp. 2659-2662 y Acta Cryst., 1978, pp. 1304-1310). En la presente invención torasemida hace referencia a la modificación de torasemida I, cuyo patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo corresponde al patrón de modificación I, como se muestra en el documento WO 2004/089904 A2. La modificación I del cristal de torasemida es estable y no se convierte en otras formas cristalinas.

45 El comprimido de acuerdo con la presente invención engloba lisinopriilo y torasemida en cantidades farmacéuticamente eficaces. El contenido de cada sustancia activa hace referencia a la sustancia anhidra, a menos que se especifique lo contrario.

En una realización de la presente invención, un comprimido contiene 10 mg de lisinopriilo y 10 mg de torasemida como sustancias activas.

50 En otra realización de la presente invención, un comprimido contiene 20 mg de lisinopriilo y 10 mg de torasemida como sustancias activas.

En otra realización de la presente invención, un comprimido contiene 10 mg de lisinopriilo y 5 mg de torasemida como sustancias activas.

En otra realización de la presente invención, un comprimido contiene 20 mg de lisinopriilo y 5 mg de torasemida como sustancias activas.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Procedimiento de preparación: Se pesaron todos los materiales de partida de acuerdo con la composición presentada en la tabla. Se mezcló la modificación de torasemida I que tenía una distribución de tamaño de partícula como se define por medio de $d(0,5)$ de 70 μm y $d(0,9)$ de 89 μm con manitol y se tamizó a través de un tamiz de 0,8 mm. Se mezcló lisinoprilato en forma de lisinoprilato dihidratado con la mitad de almidón de maíz y la mitad de almidón pregelatinizado y se tamizó a través de un tamiz de 0,8 mm. Se transfirieron las mezclas resultantes a un mezclador y se añadió el resto de almidón de maíz y se mezcló durante 15 minutos. A la mezcla obtenida se añadió el resto de almidón pregelatinizado seguido de celulosa microcristalina. Se homogeneizó la mezcla durante otros 15 minutos. Se mezcló una pequeña cantidad de la mezcla obtenida con estearato de magnesio, se tamizó a través de un tamiz de 0,8 mm y se transfirió de nuevo al mezclador. Se homogeneizó la mezcla final durante otros dos minutos. Se comprimió la mezcla para dar lugar a comprimidos usando una prensa rotatoria.

Un comprimido presentó un contenido de 20 mg de lisinoprilato y 10 mg de torasemida y tuvo un peso total de 450 mg.

15 Se disolvieron un 100 % de lisinoprilato y un 91 % en peso de torasemida en 15 min a partir de los comprimidos preparados en medio de pH 4,5 usando un aparato de paletas a 75 rpm y $37,0 \pm 0,5$ °C. Además, se disolvieron un 100 % de lisinoprilato y un 96 % de torasemida en 30 minutos, usando las mismas condiciones de disolución.

Se disolvieron un 100 % de lisinoprilato y un 97% en peso de torasemida a partir de los comprimidos preparados en 15 minutos en medio de pH 6,8 usando un aparato de paletas a 75 rpm $37,0 \pm 0,5$ °C.

CAS	Materias primas	% de composición
1.	Lisinoprilato dihidratado	4,8 %
2.	Torasemida	2,2 %
3.	Manitol	22,2 %
4.	Almidón de maíz	13,4 %
5.	Almidón pregelatinizado	28,2 %
6.	Celulosa microcristalina	28,2 %
7.	Estearato de magnesio	1 %
-	Tamaño total del lote	10,00 kg

20 Ejemplo 2

Se usó el mismo procedimiento de preparación que se describe en el ejemplo 1, pero con un comprimido que contenía 10 mg de lisinoprilato y 10 mg de torasemida y tuvo un peso de 450 mg. La composición de la mezcla se presenta en la siguiente tabla:

CAS	Materias primas	% de composición
1.	Lisinoprilato dihidratado	2,4 %
2.	Torasemida	2,2 %
3.	Manitol	22,2 %
4.	Almidón de maíz	13,4 %
5.	Almidón pregelatinizado	28,2 %
6.	Celulosa microcristalina	30,6 %
7.	Estearato de magnesio	1 %
-	Tamaño total del lote	10,00 kg

25 Se disolvieron un 100 % de lisinoprilato y un 91% en peso de torasemida a partir de los comprimidos preparados en 15 minutos en medio de pH 4,5 usando un aparato de paletas a 75 rpm $37,0 \pm 0,5$ °C.

Ejemplo 3

Se usó el mismo procedimiento de preparación que se describe en el ejemplo 1, pero con un comprimido que contenía 20 mg de lisinopril y 5 mg de torasemida y tuvo un peso de 450 mg. La composición de la mezcla se presenta en la siguiente tabla:

CAS	Materias primas	% de composición
1.	Lisinopril dihidratado	4,8 %
2.	Torasemida	1,1 %
3.	Manitol	22,2 %
4.	Almidón de maíz	13,4 %
5.	Almidón pregelatinizado	28,2 %
6.	Celulosa microcristalina	29,3 %
7.	Estearato de magnesio	1 %
-	Tamaño total del lote	10,00 kg

5

Se disolvieron un 100 % de lisinopril y un 96% en peso de torasemida a partir de los comprimidos preparados en 15 minutos en medio de pH 4,5 usando un aparato de paletas a 75 rpm $37,0 \pm 0,5$ °C.

Ejemplo 4

10 Se usó el mismo procedimiento de preparación que se describe en el ejemplo 1, pero con un comprimido que contenía 10 mg de lisinopril y 5 mg de torasemida y tuvo un peso de 225 mg. La composición de la mezcla se presenta en la siguiente tabla:

CAS	Materias primas	% de composición
1.	Lisinopril dihidratado	4,8 %
2.	Torasemida	2,2 %
3.	Manitol	22,2 %
4.	Almidón de maíz	13,4 %
5.	Almidón pregelatinizado	28,2 %
6.	Celulosa microcristalina	28,2 %
7.	Estearato de magnesio	1 %
-	Tamaño total del lote	10,00 kg

Se disolvieron un 100 % de lisinopril y un 93 % en peso de torasemida a partir de los comprimidos preparados en 15 minutos en medio de pH 4,5 usando un aparato de paletas a 75 rpm $37,0 \pm 0,5$ °C.

15 Ejemplo comparativo 1

20 Se mezclaron 1,04 kg de lisinopril dihidratado, 0,48 kg de torasemida, 4,8 kg de manitol, 2,86 kg de almidón de maíz, 0,95 kg de almidón pregelatinizado y 9,68 kg de hidrógeno fosfato de calcio. Se añadieron 0,19 kg de estearato de magnesio y se mezcló durante 2 minutos. Se sometió la mezcla resultante a formación de comprimidos usando una prensa rotatoria. La mezcla homogeneizada presentó buena fluidez, los comprimidos no aparecieron cubiertos, pero posteriormente durante la compresión, comenzaron a aparecer anillos sobre la superficie de los comprimidos. Se debió a la adherencia de la masa de los comprimidos a los perforadores. El peso del comprimido fue de 210 mg y el contenido de lisinopril y torasemida en un comprimido fue de 10 mg y 5 mg respectivamente. El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos se sometió a ensayo usando un aparato de paletas y tampón de fosfato a pH 6,8 a 75 rpm y $37,0 \pm 0,5$ °C. Únicamente un 69 % de torasemida y un 77 % de lisinopril se disolvieron en 15 minutos.

25 Ejemplo comparativo 2

Se mezclaron 0,73 kg de lisinopril dihidratado, 0,33 kg de torasemida, 7,3 kg de manitol, 0,7 kg de almidón pregelatinizado y 5,8 kg de lactosa monohidratada. Se tamizaron 0,2 kg de estearato de magnesio, posteriormente se

añadieron a la mezcla y se homogeneizó durante 2 minutos. Se sometió la mezcla resultante a formación de comprimidos usando una prensa rotatoria. La homogeneización de la mezcla tuvo una buena fluidez, y la compresión de los comprimidos transcurrió sin problemas significativos. El peso del comprimido fue de 225 mg y el contenido de lisinopril y torasemida en el comprimido fue de 10 mg y 5 mg, respectivamente. El perfil de disolución de los comprimidos obtenidos se sometió a ensayo usando un aparato de paletas y tampón de fosfato de pH 6,8 a 75 rpm y $37,0 \pm 0,5$ °C. Únicamente un 75 % de torasemida y un 92 % de lisinopril se disolvieron en 15 minutos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación de combinación farmacéutica de inhibidor de ACE y diurético de bucle, caracterizada por que tiene una forma de comprimido que comprende una modificación I de lisinopriilo y torasemida en cantidad farmacéuticamente eficaz, celulosa microcristalina, almidón, manitol y sustancia de deslizamiento, de modo que al menos un 85 % de lisinopriilo y al menos un 85 % de torasemida se disuelven a partir del comprimido en 15 minutos en tampón de pH 4,5 usando un aparato de paletas a 75 rpm y $37,0 \pm 0,5$ °C.
2. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque lisinopriilo está presente en una forma de lisinopriilo dihidratado.
- 10 3. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicho comprimido se prepara usando un método de compresión directa.
4. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de un 20 % a un 40 % del peso total del comprimido.
5. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el almidón está presente en una cantidad de un 10 % a un 50 % del peso total del comprimido.
- 15 6. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque manitol está presente en una cantidad de un 10 % a un 30 % del peso total del comprimido.
7. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición comprende 10 mg de lisinopriilo y 10 mg de torasemida.
- 20 8. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición comprende 20 mg de lisinopriilo y 10 mg de torasemida.
9. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición comprende 10 mg de lisinopriilo y 5 mg de torasemida.
10. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición comprende 20 mg de lisinopriilo y 5 mg de torasemida.
- 25 11. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende estearato de magnesio como sustancia de deslizamiento.
12. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que se disuelven al menos un 85 % de lisinopriilo y al menos un 85 % de torasemida a partir del comprimido en 15 minutos en un tampón de pH 6,8 usando un aparato de paletas a 75 rpm.
- 30 13. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que un 50 % de partículas de torasemida en volumen tienen un diámetro de 20 μm a 80 μm y un 90 % de las partículas de torasemida en volumen tiene un diámetro por debajo de 100 μm .
- 35 14. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la distribución de tamaño de partícula de torasemida viene representada por d(0,5) de 50 μm a 80 μm y d(0,9) por debajo de 100 μm .
15. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de un 1 % a un 3 % de torasemida en peso y de un 2 % a un 5 % de lisinopriilo en peso.

Fig. 1

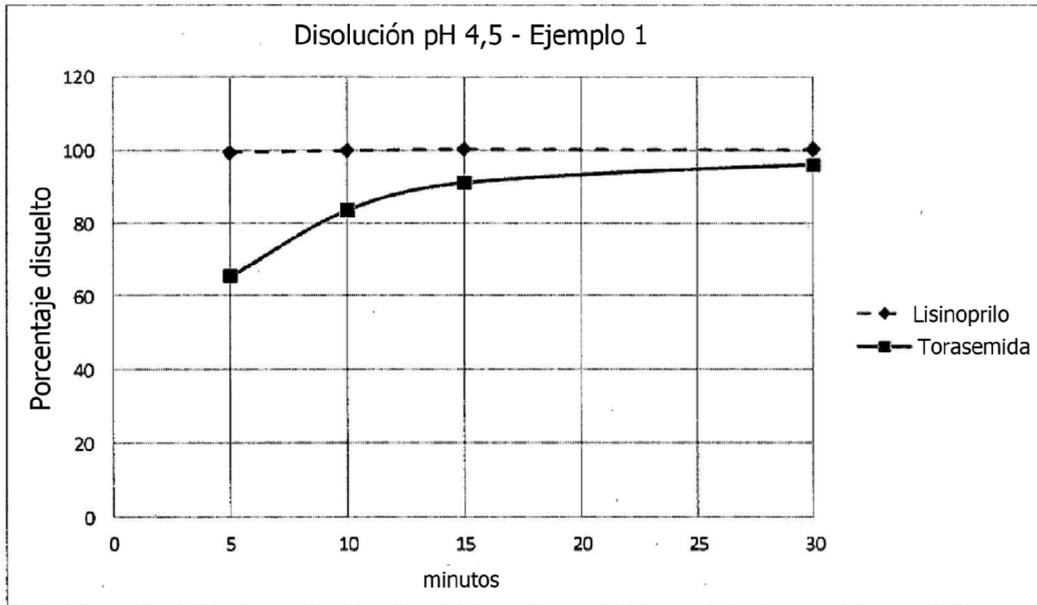


Fig. 2

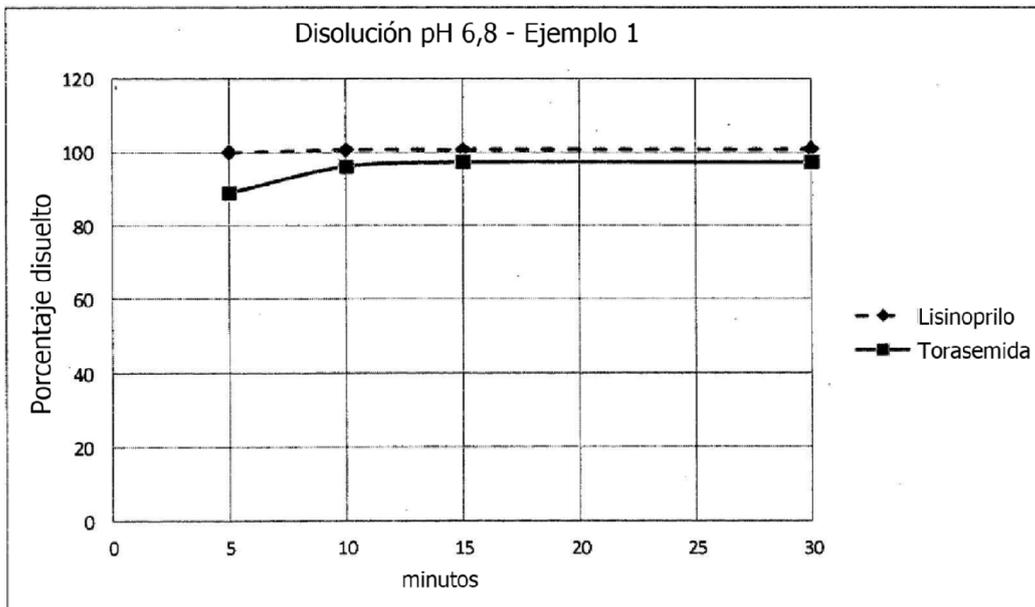


Fig. 3

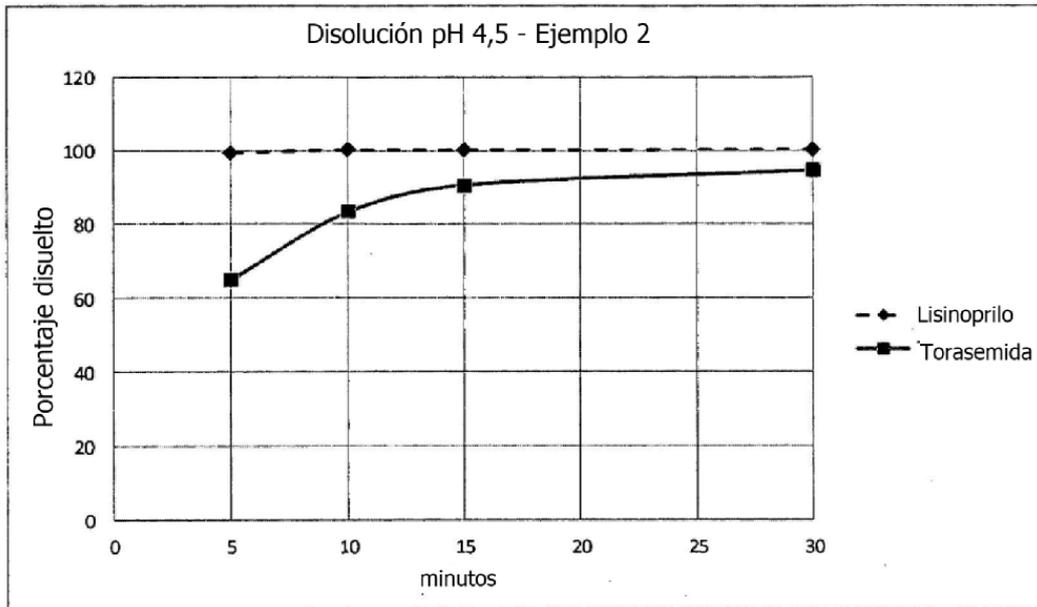


Fig. 4

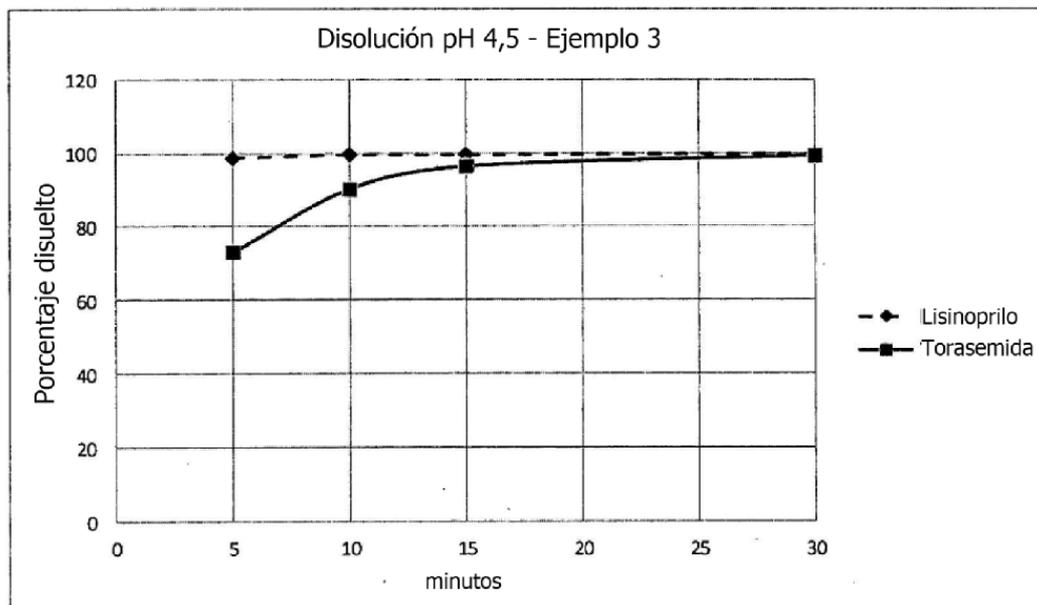


Fig. 5

