

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 795**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015 PCT/EP2015/067321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016275**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15742300 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3174533**

54 Título: **Comprimido de disgregación oral**

30 Prioridad:

30.07.2014 EP 14179147

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

27.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAKATANI, MANABU;
KAWABATA, YOHEI;
SAWADA, TAKESHI y
TAKASAKI, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 750 795 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).

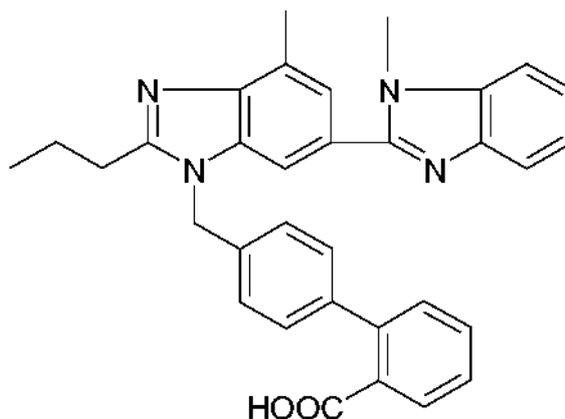
DESCRIPCIÓN

Comprimido de disgregación oral

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un comprimido que comprende el antihipertensivo telmisartán y a un comprimido de disgregación oral producido mediante el método.

Antecedentes de la invención

10 El telmisartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II desarrollado para el tratamiento de hipertensión y otras indicaciones médicas, como se desvela en el documento de Patente EP-A-502314. Su nombre químico es ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-benzimidazol-1-ilmetil]-bifenil-2-carboxílico, y tiene la siguiente estructura:



15 El telmisartán se fabrica y se suministra en forma de ácido libre. Se caracteriza por una solubilidad muy baja en sistemas acuosos en el intervalo de pH fisiológico del tracto gastrointestinal entre pH 1 y 7. Como se desvela en el documento de Patente WO 00/43370, el telmisartán cristalino existe en dos formas polimórficas que tienen diferentes puntos de fusión. Bajo la influencia del calor y la humedad, el polimorfo B de menor punto de fusión se transforma irreversiblemente en el polimorfo A de mayor punto de fusión.

20 El documento de Patente US2009/030057 desvela un comprimido de disgregación que comprende gránulos de telmisartán, celulosa microcristalina, poloxámero 188, meglumina como agente básico, almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio.

25 Un comprimido de disgregación oral (ODT) es una forma farmacéutica sólida que se disuelve rápidamente o se disgrega en la boca sin agua ni masticación.

30 Objeto de la invención

Mediante la provisión de un proceso para la preparación de comprimidos de telmisartán con propiedades de disgregación oral, la presente invención facilita el cumplimiento de los pacientes que tienen dificultades para tragar comprimidos de telmisartán o los pacientes con una ingesta limitada de agua.

35 Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, un revestimiento de granulado de telmisartán en presencia de almidón de maíz y la posterior mezcla del granulado con celulosa microcristalina y un disgregante permite, usando lubricación externa para la compresión de los comprimidos, que muestren disgregación oral.

Descripción de la invención

45 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de comprimidos de telmisartán, como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso

- (a) pulverizar una solución acuosa de telmisartán, un agente básico y un tensioactivo sobre una primera carga y un agente de control de flujo para obtener un primer granulado, y secar el granulado;
- (b) revestir el primer granulado junto con un agente de revestimiento tal como almidón de maíz para obtener un granulado revestido;

- (c) secar y tamizar (es decir, cribar para asegurar la desaglomeración) dicho granulado revestido;
- (d) mezclar el granulado seco y tamizado con una segunda carga, un agente de control de flujo y un disgregante;
- y
- (e) formar comprimidos de la mezcla usando lubricación externa en presencia de un lubricante.

5 Los comprimidos de telmisartán autorizados en Japón muestran una disgregación lenta de tipo erosión. Los gránulos que contienen telmisartán se producen en un granulador de lecho fluido por pulverización de una solución de telmisartán, meglumina y poloxámero sobre excipientes adicionales, lo que da como resultado gránulos de telmisartán que tienen propiedades adhesivas y una buena compresibilidad.

10 De forma inesperada, la presente invención puede mejorar la disgregación lenta del comprimido mediante una etapa de proceso de revestimiento añadiendo almidón de maíz al primer granulado, lo que reviste la superficie del gránulo y reduce las propiedades adhesivas del primer granulado. Para lograr una buena uniformidad de contenido (CU), resultó ser beneficioso el control del tamaño de partícula de los gránulos revestidos.

15 Para los gránulos revestidos se ha observado una compresibilidad reducida, pero con la adición opcional de celulosa microcristalina y crospovidona, la compresibilidad de los gránulos revestidos se puede mejorar de forma sorprendente.

20 Se puede lograr una reducción aún mayor del tiempo de disgregación oral utilizando lubricación externa con un lubricante tal como estearato de magnesio durante la formación de comprimidos.

El ingrediente activo telmisartán se suministra generalmente en su forma de ácido libre, aunque también se pueden usar sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de sodio.

25 Algunos ejemplos específicos de agentes básicos adecuados son hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH y KOH; aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; y meglumina (N-metil-D-glucamina), siendo preferente la meglumina.

30 Los tensioactivos y emulgentes pueden ser iónicos o no iónicos, siendo preferente es estos últimos. Algunos ejemplos son los poloxámeros y los plurónicos. Los poloxámeros adecuados tienen un peso molecular promedio de 6000 a 10000. Algunos ejemplos específicos de poloxámeros son el poloxámero 182LF, el poloxámero 188 y el poloxámero 331.

35 La primera carga se selecciona entre el grupo que consiste en celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. Una primera carga preferente es el eritritol.

El agente de revestimiento se selecciona entre almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, D-manitol, eritritol o celulosa microcristalina.

40 La segunda carga para mezclar con los gránulos revestidos se selecciona entre el grupo que consiste en celulosa, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. Una segunda carga preferente es la celulosa microcristalina.

45 Los agentes de control de flujo adecuados son ácido silícico anhidro, dióxido de silicio coloidal y talco. Es particularmente preferente el ácido silícico anhidro ligero y en particular la sílice coloidal anhidra.

El disgregante se selecciona entre el grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), almidón de maíz y almidón pregelatinizado. Un disgregante preferente es la crospovidona.

50 Los lubricantes adecuados son estearilfumarato de sodio y estearato de magnesio, siendo este último el preferente.

Preferentemente, en la etapa de proceso (a) del proceso anterior se usa un granulador de lecho fluido, que también se puede usar opcionalmente para secar el primer granulado. Alternativamente, se puede usar un secador de bandeja para secar el primer granulado.

Si se usa un granulador de lecho fluido en la etapa de proceso (a), el granulado revestido se puede obtener en la etapa de proceso (b) colocando almidón de maíz en el granulador de lecho fluido y revistiendo el primer granulado junto con el almidón de maíz por pulverización de agua.

60 Alternativamente, se podría pulverizar una suspensión acuosa de almidón de maíz en la etapa de proceso (b) sobre el primer granulado en el granulador de lecho fluido.

65 Posteriormente, el granulado revestido se podría secar en el granulador de lecho fluido o en un secador de bandeja.

ES 2 750 795 T3

Una realización adicional de la presente invención es un comprimido de disgregación oral fabricado mediante el proceso de la reivindicación 1 y definido en la reivindicación 13, comprendiendo dicho comprimido

20-80 mg	antagonista de los receptores de angiotensina II telmisartán;
20-80 mg	excipiente básico seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, aminoácidos básicos y meglumina tal como 2-33 mg de NaOH o 3-46 mg de KOH o 4-80 mg de NaHCO ₃ , KHCO ₃ , Na ₂ CO ₃ , K ₂ CO ₃ , Na ₂ HPO ₄ o K ₂ HPO ₄ ;
20-350 mg	carga seleccionada entre el grupo que consiste en celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro; eritritol, manitol, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado;
20-150 mg	agente de revestimiento del primer granulado seleccionado entre almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, D-manitol, eritritol o celulosa microcristalina;
5-50 mg	disgregante seleccionado entre el grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón de maíz y almidón pregelatinizado;
2-20 mg	tensioactivo/emulgente poloxámero 188;
0,5-10 mg	edulcorante;
0,12-1,2 mg	agente de control de flujo ácido silícico anhidro ligero;
0,01-1,0 mg	lubricante; y
0,01-1,0 mg	colorante o pigmento.

- 5 Dicho comprimido tiene un peso de 150-740 mg, preferentemente 300-700 mg y más preferentemente aproximadamente 340 o 680 mg.

De ese modo, el comprimido comprende

de un 3 a un 50 % en peso,	preferentemente de un 5 a un 35 % en peso, de telmisartán;
de un 0,25 a un 20 % en peso,	preferentemente de un 0,40 a un 15 % en peso, de agente básico; y
de un 30 a un 95 % en peso,	preferentemente de un 10 a un 80 % en peso de la primera y la segunda cargas;
un 1-50 % en peso,	preferentemente un 5-25 % en peso de disgregante;
un 0,1-10 % en peso,	preferentemente un 10 % en peso de tensioactivo tal como poloxámero 188;
un 0,1-5 % en peso,	preferentemente un 0,5-2 % en peso de edulcorante;
un 0,01-1 % en peso,	preferentemente un 0,05-0,5 % en peso de agente de control de flujo;
menos de un 0,1 % en peso,	es decir, trazas de lubricante; y
menos de un 0,1 % en peso,	es decir, trazas de un colorante o pigmento.

- 10 Otros componentes (opcionales) se pueden elegir, por ejemplo, entre uno o más de los siguientes excipientes y/o adyuvantes en las cantidades indicadas:

de un 1 a un 10 % en peso,	preferentemente de un 2 a un 8 % en peso, de retardantes de cristalización;
de un 1 a un 10 % en peso,	preferentemente de un 2 a un 8 % en peso, de solubilizantes;
de un 0,5 a un 10 % en peso,	preferentemente de un 2 a un 8 % en peso, de agentes de control de pH;

- 15 El comprimido contiene 10-160 mg de telmisartán amorfo, preferentemente 20-80 mg o 40-80 mg.

Un excipiente básico preferente es la meglumina;

las cargas preferentes son eritritol y celulosa microcristalina;

- 20 los disgregantes preferentes son crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), almidón de maíz y almidón pregelatinizado;

el lubricante preferente es estearato de magnesio;

un edulcorante preferente es sacarina sódica;

los tintes o pigmentos preferentes son óxidos de hierro tales como óxido de hierro negro.

- 25 Los comprimidos obtenidos de acuerdo con la invención se disgregan rápidamente (por ejemplo, en 10-30 segundos).

30 Para minimizar la higroscopicidad de los comprimidos de la presente invención, se pueden envasar utilizando un material de envasado a prueba de humedad, tal como una ampolla de PVC/PVDC en una bolsita de aluminio, un sobrecito de aluminio o botellas de vidrio, tubos de polipropileno y botellas de HDPE que contienen un desecante.

- 35 El método que se ha descrito anteriormente se usa para la fabricación de un comprimido de disgregación oral de acuerdo con la presente invención para tratar o prevenir hipertensión. El tratamiento se puede combinar con el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en angina crónica estable, angina vasoespástica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardiovascular, diabetes, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, prediabetes, diabetes mellitus de tipo 2, nefropatía diabética, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad,

5 dislipidemia, hipertrigliceridemia, concentraciones en suero elevadas de proteína C reactiva, concentraciones en suero elevadas de lipoproteína (a), concentración en suero elevada de homocisteína, concentración en suero elevada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de colesterol, concentración en suero elevada de fosfolipasa asociada a lipoproteínas (A2), concentración en suero reducida de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de colesterol, concentración en suero reducida de colesterol HDL(2b), concentración en suero reducida de adiponectina, deterioro cognitivo y demencia.

10 Es particularmente preferente el tratamiento adicional para la prevención de angina estable crónica, angina vasoespástica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

15 Además de reducir la presión arterial elevada (hipertensión), el comprimido se puede usar en un método para el tratamiento o la prevención de angina crónica estable, angina vasoespástica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, dislipidemia o demencia.

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

Ejemplos

20 Ejemplo 1: Primera granulación de Telmisartán con tensioactivo y agente básico

Preparación del líquido de granulación

25 Disolver poloxámero 188 en agua purificada sin agitación.

Mientras se agita, añadir meglumina a la solución hasta que se obtenga una solución transparente.

Continuando la agitación, añadir telmisartán hasta que se obtenga una solución homogénea.

30 La solución resultante debe ser transparente.

Primera granulación

35 Transferir eritritol, ácido silícico anhidro ligero y pigmento a un granulador derecho fluido.

Mezclar previamente de forma breve y pulverizar en el líquido de granulación

Secado

40 Después de la finalización del proceso de granulación, secar el granulado.

Ejemplo 2: Revestimiento del primer granulado con almidón de maíz

45 Transferir los gránulos del ejemplo 1, almidón de maíz y pigmento a un granulador de lecho fluido y pulverizar en agua purificada.

Ejemplo 3: Tamizado del granulado revestido

50 Tamizar los gránulos del ejemplo 2 usando un tamiz con un tamaño de malla de 1-5 mm.

Ejemplo 4: Mezcla del granulado tamizado con disgregante, la segunda carga y agente de flujo

55 Mezclar los gránulos tamizados del ejemplo 3 con celulosa microcristalina, edulcorante, pigmento, agente de control de flujo y disgregante.

Ejemplo 5: Formación de comprimidos usando lubricación externa

60 Comprimir la mezcla obtenida en el ejemplo 4 en un comprimido con una prensa de comprimidos equipada con un sistema de lubricación externo.

ES 2 750 795 T3

Ejemplo 6: Telmisartán ODT de 40 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% comprimido
Telmisartán	40,000	11,76
Meglumina	40,000	11,76
Poloxámero 188	8,000	2,35
Eritritol	80,500	13,09
Ácido silícico anhidro ligero	0,500	0,15
Almidón de maíz	67,000	19,71
Celulosa microcristalina	119,600	35,18
Crospovidona	24,000	5
Sacarina sódica	3,400	1
Estearato de magnesio	trazas	0
Óxido de hierro negro	trazas	0
Total	340,000	100,000

Ejemplo 7: Telmisartán ODT de 20 mg

5

Constituyentes	mg por comprimido	% comprimido
Telmisartán	20,000	11,76
Meglumina	20,000	11,76
Poloxámero 188	4,000	2,35
Eritritol	22,250	13,09
Ácido silícico anhidro ligero	0,250	0,15
Almidón de maíz	33,500	19,71
Celulosa microcristalina	59,800	35,18
Crospovidona	8,500	5
Sacarina sódica	1,700	1
Estearato de magnesio	trazas	0
Óxido de hierro negro	trazas	0
Total	170,000	100,000

Ejemplo 8: Telmisartán ODT de 80 mg

Constituyentes	mg por comprimido	% comprimido
Telmisartán	80,000	11,76
Meglumina	80,000	11,76
Poloxámero 188	16,000	2,35
Eritritol	89,000	13,09
Ácido silícico anhidro ligero	1,000	0,15
Almidón de maíz	134,000	19,71
Celulosa microcristalina	239,200	35,18
Crospovidona	34,000	5
Sacarina sódica	6,800	1
Estearato de magnesio	trazas	0
Óxido de hierro negro	trazas	0
Total	680,000	100,000

10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un comprimido de telmisartán que comprende
 - 5 (a) pulverizar una solución acuosa de telmisartán, un agente básico y un tensioactivo sobre una primera carga y un agente de control de flujo para obtener un granulado y secar el granulado;
 - (b) revestir el granulado con un agente de revestimiento seleccionado entre el grupo que consiste en almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, D-manitol, eritritol y celulosa microcristalina para obtener un granulado revestido;
 - 10 (c) secar y tamizar el granulado revestido;
 - (d) mezclar el granulado revestido seco y tamizado con una segunda carga seleccionada entre el grupo que consiste en celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, eritritol, manitol, celulosa microcristalina, almidón de maíz, y almidón pregelatinizado, un agente de control de flujo y un disgregante seleccionado entre el grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; y
 - 15 (e) formar comprimidos a partir de la mezcla usando lubricación externa en presencia de un lubricante.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente básico se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, aminoácidos básicos, meglumina, NaOH, KOH, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Na₂HPO₄ y K₂HPO₄.
- 20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el tensioactivo se selecciona entre el grupo de tensioactivos no iónicos.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la primera carga se selecciona entre el grupo que consiste en celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, eritritol, manitol, celulosa microcristalina, y almidón pregelatinizado.
- 25 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente de control de flujo es ácido silícico anhidro ligero.
- 30 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que en la etapa de proceso (b) el granulado se reviste sobre la superficie con almidón de maíz.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la segunda carga es celulosa microcristalina.
- 35 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el disgregante se selecciona entre el grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón de maíz y almidón pregelatinizado.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el disgregante es crospovidona.
- 40 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en estearilfumarato de sodio y estearato de magnesio.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el lubricante es estearato de magnesio.
- 45 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que usa un granulador de lecho fluido en las etapas de proceso (a) y (b) y que seca el granulado en el granulador.
13. Un comprimido de disgregación oral que tiene 150-740 mg fabricado mediante el proceso de la reivindicación 1 que comprende
 - 50 20-80 mg antagonista de los receptores de angiotensina II telmisartán
 - 20-80 mg excipiente básico seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, aminoácidos básicos y meglumina
 - 20-350 mg carga seleccionada entre el grupo que consiste en celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado,
 - 2-20 mg tensioactivo/emulgente poloxámero 188
 - 20-150 mg agente de revestimiento seleccionado entre almidón de maíz, almidón pregelatinizado, lactosa, D-manitol, eritritol o celulosa microcristalina
 - 5-50 mg disgregante seleccionado entre el grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón de maíz y almidón pregelatinizado
 - 0,5-10 mg edulcorante
 - 0,12-1,2 mg agente de control de flujo ácido silícico anhidro ligero
 - 0,01-1,0 mg lubricante
 - 0,01-1,0 mg colorante o pigmento

en el que

el excipiente básico es meglumina;

la carga se selecciona entre el grupo que consiste en celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, eritritol, manitol, celulosa microcristalina almidón de maíz y almidón pregelatinizado;

5 el disgregante se selecciona entre el grupo que consiste en almidón glicolato de sodio, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), almidón de maíz y almidón pregelatinizado;

el agente de revestimiento del granulado se selecciona entre almidón de maíz o almidón pregelatinizado;

el lubricante es estearato de magnesio;

el edulcorante es sacarina sódica;

10 el colorante o pigmento es un óxido de hierro.

14. El comprimido de la reivindicación 13, en el que el comprimido contiene 20 mg, 40 mg o 80 mg de telmisartán amorfo.

15. El comprimido de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento o la prevención de hipertensión.