



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 394**

51 Int. Cl.:
A01N 43/50 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99909780 .1**
96 Fecha de presentación : **11.03.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1061803**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2000**

54 Título: **Composiciones de eprosartán.**

30 Prioridad: **11.03.1998 US 77660 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2011

73 Titular/es: **GlaxoSmithKline L.L.C.**
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, Pennsylvania 19102, US

72 Inventor/es: **Venkatesh, Gopadi, M.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 366 394 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

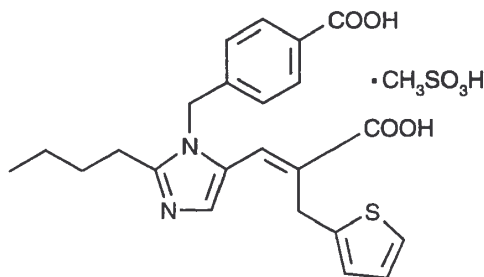
Composiciones de eprosartán

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas composiciones de ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico [eprosartán] o su sal metansulfonato [mesilato de eprosartán], y a la utilización de dichas composiciones en terapia para bloquear receptores de angiotensina II (All) y en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal.

Antecedentes de la invención

10 El compuesto, (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico, es conocido por la denominación "eprosartán" y es objeto de la Patente de EE.UU. nº 5.185.351 (patente 351), publicada el 9 de Febrero de 1993. Esta patente da a conocer un procedimiento para preparar la forma anhidra del ácido (E)- α -[2-n-butilo-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico y su sal metansulfonato. Además, la patente 351 da a conocer técnicas convencionales para formular el ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico. El mesilato de eprosartán tiene la siguiente estructura:



15

Este compuesto se reivindica porque sirve para bloquear receptores de angiotensina II y por ser útil en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal.

20 Se sabe que los compuestos farmacéuticamente activos pueden someterse a procedimientos de molienda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Se han favorecido la molienda por chorro de aire y molienda por flujo de energía (micronización) debido al riesgo reducido de introducir contaminación de los materiales de la molienda. Sin embargo, se han propuesto procedimientos de molienda en húmedo para la preparación de partículas finamente divididas para utilización farmacéutica, por ejemplo véase la Patente de EE.UU. nº 5.145.684. Esta patente da a conocer un procedimiento de molienda en húmedo para producir partículas de una sustancia farmacéutica cristalina que tiene un modificador de superficie adsorbido en la superficie de la misma en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz menor de aproximadamente 400 nm. Esta composición en partículas como suspensión estable se dice que proporciona mejor biodisponibilidad para los compuestos poco solubles en agua.

30 El documento WO 97/36874 (SmithKline Beecham Corporation) se refiere a monometansulfonato dihidratado del ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico, a un procedimiento de granulación en húmedo para la preparación de dicho compuesto, a las composiciones que contienen este compuesto, y a los métodos de utilización del monometansulfonato dihidratado del ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico para bloquear los receptores de angiotensina II (All) y para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal.

35 Según la presente invención se ha descubierto que el eprosartán, o sus sales, solvatos o hidratos, pueden formularse en nuevas composiciones que tienen una actividad terapéutica aumentada de 2 a 5 veces sobre la de las formulaciones de comprimido de liberación inmediata preparadas convencionalmente del mismo compuesto. Estas nuevas composiciones tienen biodisponibilidad aumentada.

Compendio de la Invención

40 La presente invención se basa en el descubrimiento de que el ácido (E)- α -[2-n-butil-1-[(4-carboxifenil)metil]-1H-imidazol-5-il]metilen-2-tiofenpropiónico, o sus formas salinas, tales como el mesilato, presentan biodisponibilidad aumentada en determinadas composiciones de tamaño de partícula controlado. En las composiciones de la presente invención puede utilizarse eprosartán anhidro, sus sales o sus solvatos o hidratos.

La presente invención proporciona nuevas composiciones que comprenden eprosartán, o una de sus sales, solvatos, o hidratos, en forma en partículas, teniendo dicha composición una distribución de tamaño de partícula tal que el valor medio del volumen significa que el diámetro está dentro del intervalo de 450 a 700 nm.

- 5 Esta invención además proporciona un procedimiento o un método de producción de dichas composiciones de manera reproducible para el tratamiento de enfermedades en las que está indicado el bloqueo de receptores de angiotensina II, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal.

Descripción de la invención

- 10 Según la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden eprosartán, o su sal, en forma de partículas, tal como cápsulas de liberación inmediata (1R) y comprimidos de liberación inmediata/liberación retardada/liberación modificada. Las composiciones se preparan utilizando un procedimiento que conlleva una etapa de molienda en húmedo a fin de producir una distribución de tamaño de partícula de eprosartán, o su sal, con un diámetro de la mediana medio del volumen en el intervalo de 450-700 nm. La suspensión de partículas, así producida, se liofiliza utilizando un liofilizador o se granula utilizando un granulador en lecho fluido. Las composiciones se preparan por mezcla y, de este modo, se adaptan propiamente para administración oral, parenteral o pulmonar. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos reconstituibles o supositorios. Se prefieren las composiciones administrables por vía oral, en concreto las composiciones orales con forma particular, ya que son más convenientes para la terapia colectiva.

- 20 Para ayudar en el tratamiento adicional, es decir en la preparación de composiciones farmacéuticas para utilización terapéutica, tales como cápsulas y comprimidos, la molienda en húmedo de eprosartán, o de su sal, tiene lugar en un medio acuoso que contiene uno o más vehículos solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados para liofilización. La suspensión acuosa opcionalmente puede contener un tensioactivo para mantener las partículas en suspensión hasta la administración de la formulación farmacéutica a un paciente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables más adecuados para liofilización son hidroxipropilmetilcelulosa soluble en agua, un aglutinante y manitol, aunque otros aglutinantes, tales como polividona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC) y metilcelulosa, u otros carbohidratos, tales como sacarosa, sorbitol, lactosa, lactitol y xilitol y almidón pueden utilizarse también como vehículo.

- 25 En el medio acuoso que va a someterse a la molienda, eprosartán, o su sal, puede estar presente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 40% p/p. En la práctica, el 20% p/p de la carga de fármaco proporciona un compromiso eficaz entre el deseo de un alto rendimiento y breves tiempos de molienda.

- 30 La cantidad del vehículo primario, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), puede variar desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20% p/p de la composición que debe molerse. El vehículo secundario, tal como manitol, puede añadirse también a la suspensión antes de la molienda o disolverse en la suspensión molida antes de la liofilización. Preferentemente, la cantidad total del vehículo(s) soluble(s) no excede del 100% en peso de eprosartán, o su sal, que ha de procesarse. Para una carga de eprosartán de aproximadamente 20% p/p, se ha descubierto que es eficaz una cantidad de HPMC de aproximadamente 4 a 12% p/p, y se prefiere una cantidad de aproximadamente 6% p/p.

- 35 La cantidad de tensioactivo/fluidificante, si está presente, puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4% p/p del medio acuoso. Preferentemente, está presente a razón de aproximadamente 1% en peso de eprosartán, o su sal. Los tensioactivos adecuados son lauril sulfato sódico y Tween 80, mientras que los fluidificantes adecuados son dióxido de silicio y talco.

- 40 Las composiciones de esta invención se preparan aún más propiamente por molienda en húmedo de eprosartán, o su sal, preferentemente utilizando un molino de bolas tal como Premier HML Laboratory Supermill fabricado por Premier Mill Corporation, Reading, PA. El medio de la molienda consiste en bolitas de óxido de circonio. Molinos de bolas fabricados por otros tal como Dena Mill por Dena Systems BK Ltd., Barnsley, Inglaterra, pueden utilizarse para moler en húmedo eprosartán, o su sal. Las distribuciones del tamaño de partícula de las formulaciones de la suspensión se determinaron utilizando una unidad de difracción de láser Malvern, Master Sizer S modelo S4700, de Malvern Instruments Ltd., Malvern, Inglaterra. Puede utilizarse cualquier otro medidor de tamaño de partícula por difracción de láser con suficiente sensibilidad y resolución para nanopartículas. Las partículas de eprosartán, o de su sal, están por lo general presentes con no menos del 50% de las partículas que tienen un diámetro medio del volumen de 1000 nm o inferior. En una realización preferida de la invención, el diámetro de la mediana medio del volumen está comprendido en el intervalo de 450 a 700 nm. En este intervalo de la mediana, se obtienen composiciones eficaces cuando el 90% de las partículas tienen un diámetro medio del volumen de 1200 nm o inferior.

- 55 Utilizando las bolitas de la molienda y el sistema de vehículo acuoso descrito anteriormente, una composición que tiene la distribución de tamaño de partícula preferida puede obtenerse de manera sorprendentemente rápida, por ejemplo, después de moler 2,5 kg de suspensión en el molino durante una hora. Aumentando la

duración de la molienda, por ejemplo, al quintuple, permite reducir las partículas mayores de modo que al menos el 90% de las partículas tengan un diámetro medio de volumen inferior a 1000 nm. Sin embargo, el efecto sobre el valor medio es marginal, en tanto los tiempos de la molienda no son rentables.

- 5 La granulación por liofilización/lecho fluido de las composiciones molidas se realiza de la manera más apropiada utilizando un liofilizador tal como Yamato GA-32 Spray Dryer [Yamato Scientific America Inc., Orangeburg, NY], o un granulador de lecho fluido, tal como el granulador Glatt de lecho fluido.

- 10 Los comprimidos y las cápsulas para administración oral normalmente se presentan en una dosis unitaria y contienen excipientes convencionales tales como agentes de unión, cargas y diluyentes (adyuvantes de elaboración de comprimidos o de compresión), lubricantes, disgregadores, colorantes, aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden recubrir según técnicas bien conocidas en la materia.

- 15 Los aglutinantes adecuados incluyen polividona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa y almidón pregelatinizado (Starch 1551). Las cargas adecuadas incluyen celulosa microcristalina, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los disgregadores adecuados comprenden super disgregadores tales como povidona (Crospovidona XL), almidón glicolato sódico (Explotab) y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol). Los lubricantes adecuados comprenden ácido esteárico y estearato de magnesio.

Estas composiciones orales sólidas pueden prepararse por métodos convencionales de mezclado, carga, formación de comprimidos o similares. Se pueden usar operaciones de mezclado repetidas para distribuir el agente activo en las composiciones empleando grandes cantidades de materiales de carga. Por supuesto, tales operaciones son muy conocidas en la técnica.

- 20 Las formulaciones orales también comprenden formulaciones convencionales de liberación controlada, tales como comprimidos o granulados, bolitas o gránulos, que tienen un recubrimiento de liberación lenta o entérico, o por el contrario modificado para controlar la liberación del compuesto activo, por ejemplo mediante la inclusión de polímeros formadores de gel o ceras formadoras de la matriz.

- 25 De manera ventajosa, puede incluirse un tensioactivo o un agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

- 30 Así, la presente invención proporciona una nueva composición que comprende eprosartán, o sus sales, solvatos o hidratos. La composición está adaptada para administración oral. La composición se presenta en forma de dosis unitaria. Dicha composición se toma preferentemente de 1 a 2 veces al día. Las formas de dosificación unitarias preferidas incluyen comprimidos o cápsulas. Las composiciones de esta invención pueden formularse por métodos convencionales de mezcla tales como mezcla, relleno y compresión. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables para su utilización en esta invención comprenden diluyentes, cargas, aglutinantes y disgregadores.

- 35 Eprosartán, o sus sales, solvatos, o hidratos, pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos farmacéuticamente activos, por ejemplo, en combinación física o por administración sucesiva. Convenientemente, los compuestos de esta invención y el otro compuesto activo se formulan en una composición farmacéutica. Así, esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden eprosartán, o a sus sales, solvatos; o hidratos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo consistente en un diurético, un bloqueador del canal del calcio, un bloqueador receptor β -adrenérgico, un inhibidor de renina y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Ejemplos de compuestos que pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con eprosartán, o sus sales, solvatos, o hidratos, son los diuréticos, particularmente un diurético de tiazida, tal como hidroclorotiazida, o un bucle diurético, tal como furosemida, bloqueadores del canal del calcio, particularmente antagonistas de dihidropiridina, tal como nifedipina, bloqueadores receptores β -adrenérgicos, tal como propranolol, inhibidores de renina, tal como enalquinen, e
- 40 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tal como captoprilo o enalaprilo.
- 45

No son de esperar efectos toxicológicos inaceptables cuando eprosartán, o sus sales, solvatos o hidratos se administran de acuerdo con la presente invención.

- 50 Eprosartán, o sus sales, solvatos o hidratos es útil para tratar enfermedades en las que el bloqueo del receptor de angiotensina II sería beneficioso. Preferentemente, este compuesto se utiliza solo o en combinación con dichos segundos farmacéuticamente activos compuestos en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal. Además, eprosartán, o sus sales, solvatos o hidratos, es valioso en el tratamiento de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la degeneración macular, la apoplejía hemorrágica, la prevención primaria y secundaria del infarto, la prevención de la evolución del ateroma y la regresión de ateroma, prevención de la restenosis tras la angioplastia
- 55 o anastomosis quirúrgica, mejora de la función cognitiva, angina de pecho, glaucoma y trastornos del SNC, tal como la ansiedad.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención.

Ejemplos de suspensiones de nanopartículas

5 Se prepararon suspensiones (para detalles de formulación véase la Tabla 1) dispersando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en agua purificada, utilizando un mezclador apropiado y se almacenaron durante la noche para hidratar. El fármaco se dispersó utilizando un homogeneizador y mezclando en continuo hasta que no quedaron aglomerados de fármaco. El molino de bolitas Premier se preparó con bolitas de óxido de circonio de 0,6-0,8 mm que llenan aproximadamente el 80% de la cámara de molienda. El molino de bolitas se operó de acuerdo con las instrucciones del fabricante en los escenarios listados en la Tabla 1.

10 Después de la molienda, se midió la distribución del tamaño de partícula de las suspensiones de Fórmulas 1-3 utilizando la unidad de difracción de láser Malvern. La muestra se diluyó apropiadamente, y el medidor de tamaño de partícula se operó de acuerdo con las instrucciones del fabricante en los escenarios listados en la Tabla 1. Los resultados se presentan en la Tabla 1 como D(0,1), D(0,5) y D(0,9). D(0,1) representa el tamaño (como diámetro medio numérico) por debajo del cual tienen lugar el 10% de las partículas, D(0,5) es el tamaño por debajo del cual tienen lugar el 50% de las partículas, conocido también como mediana. D(0,9) es la medición por debajo de la cual tienen lugar el 90% de las partículas.

Ejemplos de formulaciones orales sólidas biomejoradas

20 La suspensión molida se liofilizó utilizando un liofilizador Yamato GA-32 a escala de laboratorio. El liofilizador se operó de acuerdo con las instrucciones del fabricante en los escenarios listados en la Tabla 1. En este aparato, la suspensión acuosa molida se alimentó mediante una bomba peristáltica al interior de la cámara de secado como liofilizado. El polvo liofilizado resultante se secó más [por ejemplo, secado en la estufa a aproximadamente 40°C] para producir una composición en polvo seco que tiene buenas propiedades de fluidez/compactación y por consiguiente, es adecuada para rellenar cápsulas de gelatina dura (Fórmulas 3 a 5 en la Tabla 1).

25 La suspensión molida se granuló por atomización en un granulador de lecho fluido. El lecho fluido contenía los excipientes listados en la Tabla 2 (Fórmulas 6 y 7). Estos granulados se mezclaron con un disgregador y un lubricante y se comprimieron en comprimidos farmacéuticamente elegantes.

El material liofilizado se granuló más en húmedo utilizando un granulador de alto cizallamiento y se comprimió en comprimidos incorporando ampliamente excipientes utilizados (Fórmula 8 en la Tabla 2).

Estudios de bioequivalencia

30 A perros de prueba se les administró por vía oral en un estudio de cuatro brazos que utiliza una dosis de 10 mg de eprosartán como ión dipolar por kg. Los gránulos internos del actual producto (para detalles de formulación véase la Tabla 3) se utilizaron como referencia.

35 Se llevaron a cabo estudios de bioequivalencia para determinar la biodisponibilidad relativa de formulaciones orales biomejoradas en voluntarios sanos. El diseño del estudio comprendía uno abierto, al azar y cruzado. Una sola dosis oral de 200 mg de las siguientes formulaciones - un comprimido comercial, una cápsula de Fórmula 6 y un comprimido de Fórmula 7. En cada uno de los días de dosificación los pacientes recibieron una sola dosis oral, con un periodo de reposo farmacológico de al menos 6 días entre dosis. Las dosis se administraron por vía oral con 200 ml de agua, después de un desayuno normal. Las muestras de sangre se recogieron en momentos predeterminados y se analizaron.

40 A partir de los perfiles de concentración en el plasma obtenidos en los estudios clínicos tanto en perros como en seres humanos, se calcularon AUC_{max} (mg.h/ml) [área bajo la concentración en el plasma frente a la curva de tiempo], C_{max} (mg/ml) [concentración máxima en el plasma] y t_{max} (tiempo en horas para conseguir la concentración máxima en el plasma). Los resultados, sometidos a pruebas estadísticas apropiadas, demostraron un aumento en las concentraciones en la sangre de 2 a 5 veces, cuando se dosifica con cápsulas/comprimidos que contienen las formulaciones biomejoradas.

45 Tabla 1: Formulaciones en suspensión biopotenciadas

Ingredientes	Formulaciones de nanopartículas en suspensión- % p/p				
	Fórmula nº	1	2	3	4
Mesilato de eprosartán	10	20	15,7	14,8	14,4
HPM celulosa	10	10	5,9	5,5	1,5

ES 2 366 394 T3

Ingredientes	Formulaciones de nanopartículas en suspensión- % p/p				
Fórmula nº	1	2	3	4	5
Manitol				5,5	6,2
Lauril-sulfato sódico					
Agua purificada	hasta	hasta	hasta	hasta	hasta
(ml)	100	100	100	100	100
Parámetro	Condiciones de molienda con bolas				
Tamaño de las bolas, mm	0,6-0,8	0,6-0,8	0,6-0,8	0,6-0,8	0,6-0,8
nº de pasos	2	5	5	10	10
Parámetro	Distribución del tamaño de partícula Malvern				
D(0,1) en nm	181	123	117	98	101
D(0,5) en nm	759	671	643	497	469
D(0,9) en nm	1200	1050	1097	893	879
Parámetro	Condiciones de liofilización				
Temp. de entrada (°C)			125	125	125
Temp. de salida (°C)			76	78-84	78-84
Caudal de aire (m ³ /min)			0,35	0,45	0,45
Presión de atom. (kg/cm ²)				1,5	1,5
Caudal de alimentación (ml/min)				5	5

Tabla 2 : Formulaciones de comprimidos bioenriquecidos

Ingredientes	mg/cápsula o mg/comprimido		
	Fórmula	6-Cápsula	7-Lecho fluido
Susp.de molienda con bolas			
Mesilato de eprosartán	245,27	245,27	245,27
HPMC (Methocel E5) NF	91,98	91,98	91,98
Dióxido de silicio	5,01	5,01	5,01
Agua purificada USP	*	*	*
Aumento de volumen del lecho fluido			**
Lactosa impalpable	57,74	47,74	47,74
Celulosa microcristalina		26,01	26
PVP reticulado USP		8	8
Tópicos			
PVP reticulado USP			
Estearato de magnesio			
* El agua se elimina durante la liofilización			

Tabla 3 : Fórmula del producto comercial Eprosartán

Ingredientes	% p/p	
Intragranular		
Mesilato de eprosartán (400 mg como ión bipolar)		61,32
Lactosa, monohidrato (impalpable) NF	3,59	
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) NF	3,59	
Almidón pregelatinizado (almidón 1551)	3,59	
Agua purificada USP		4,36*
Extragranular		
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)		4,00
Celulosa microcristalina (Avicel PH102) NF	19	
Estearato de magnesio NF	0,75	

ES 2 366 394 T3

Peso del núcleo del comprimido (200 mg)		400,00
Recubrimiento con película.		
Opadry Blue OY-S-20900**		
<p>Una granulación Fielder de alto cizallamiento produjo una formulación de comprimidos de referencia y se midió el diámetro de la mediana medio ponderado del fármaco (mesilato de eprosartán) - 15 micras.</p> <p>* Se añade agua purificada durante la granulación para formar el dihidrato de la sal.</p> <p>** Se aplica la capa de película hasta un nivel de aproximadamente 2,5 a 4% del peso del núcleo.</p>		

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende eprosartán, o una de sus sales, solvatos, o hidratos, en forma de partículas, teniendo dicha composición una distribución de tamaño de partícula tal que el valor medio del volumen está dentro del intervalo desde 450 a 700 nm.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que eprosartán, o una de sus sales, solvatos o hidratos, es mesilato de eprosartán.
3. La composición según la reivindicación 1, que se produce moliendo en húmedo eprosartán, o una de sus sales, solvatos o hidratos, en presencia de agua y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 4. La composición según la reivindicación 3, en la que el excipiente comprende hidroxipropilmetilcelulosa o manitol o una de sus mezclas.
5. Un procedimiento para la preparación de la composición según la reivindicación 1 en el que el eprosartán, o una de sus sales, solvatos o hidratos, en forma de partículas, se produce moliendo eprosartán, o una de sus sales, solvatos o hidratos, utilizando un molino de bolitas en presencia de bolitas duras de óxido de circonio, agua e hidroxipropilmetilcelulosa, añadiendo opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, liofilizando y rellenando las cápsulas con el polvo resultante.
- 15 6. La utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las que está indicado el bloqueo del receptor de angiotensina II.
7. La utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión.
- 20 8. La utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
9. La utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la insuficiencia renal.
- 25 10. La utilización de una composición según las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un diurético para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la hipertensión.
11. La utilización según la reivindicación 10, en la que el diurético es la hidroclorotiazida.
12. Una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento de enfermedades en las que está indicado el bloqueo del receptor de angiotensina II.
13. Una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento de la hipertensión.
- 30 14. Una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.
15. Una composición según las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia renal.
- 35 16. Una composición según las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un diurético para su utilización en el tratamiento de la hipertensión.
17. Una composición para su utilización en el tratamiento de la hipertensión según la reivindicación 16 en la que el diurético es la hidroclorotiazida.