

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 866**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4422	(2006.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)		
A61K 31/549	(2006.01)		
A61K 47/04	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2009 E 09719057 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2253318**

54 Título: **Mejora de la solubilidad de una preparación que contiene olmesartán medoxomilo**

30 Prioridad:

13.03.2008 JP 2008064500

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

21.10.2014

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**YADA, SHUICHI;
YANO, HIDEKI;
NAGAIKE, TSUYOSHI y
YOKOI, MISATO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 510 866 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

Mejora de la solubilidad de una preparación que contiene olmesartán medoxomilo

Campo técnico

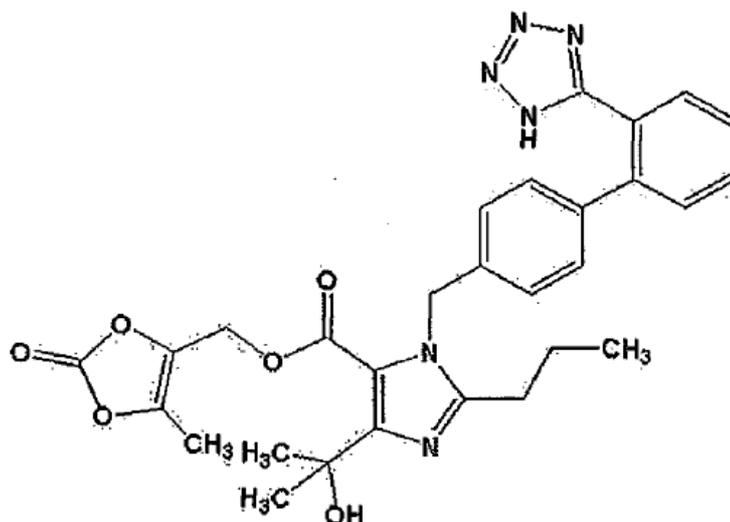
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene olmesartán medoxomilo y amlodipina.

5 **Técnica antecedente**

Los antagonistas del receptor de angiotensina II y los antagonistas del canal de calcio actualmente se usan ampliamente como fármacos para tratar o prevenir la hipertensión o la enfermedad cardiaca. Los antagonistas del receptor de angiotensina II, que son inhibidores de la renina-angiotensina, son particularmente eficaces contra la hipertensión renina-dependiente, y demuestran una acción protectora contra el daño cardiovascular o renal. Los antagonistas del canal de calcio tienen una acción natriurética además de una acción vasodilatadora, y también son eficaces contra la hipertensión (renina-independiente) por retención de fluidos corporal. Se espera por lo tanto que el uso combinado de un antagonista del receptor de angiotensina II y un antagonista del canal de calcio rendiría una acción antagonista del canal de calcio y una acción natriurética secundaria en los músculos lisos vasculares debido al antagonista del canal de calcio además del efecto inhibitor en el sistema renina-angiotensina debido al antagonista del receptor de angiotensina II, que haría posible inhibir múltiples factores de hipertensión simultáneamente, y que esta combinación demostraría efectos terapéuticos o preventivos estables y suficientes contra la hipertensión, independientemente de la causa de la enfermedad.

Los diuréticos de tiazida también se usan ampliamente como fármacos para tratar o prevenir la hipertensión o la enfermedad cardiaca. Su efecto diurético hace a los diuréticos de tiazida eficaces para el tratamiento de la hipertensión. Se espera por lo tanto que el uso combinado de un antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético de tiazida haría posible inhibir múltiples factores de hipertensión simultáneamente debido a la acción diurética del diurético de tiazida además del efecto inhibitor en el sistema renina-angiotensina debido al antagonista del receptor de angiotensina II, y que esta combinación demostraría efectos terapéuticos o preventivos estables y suficientes contra la hipertensión, independientemente de la causa de la enfermedad.

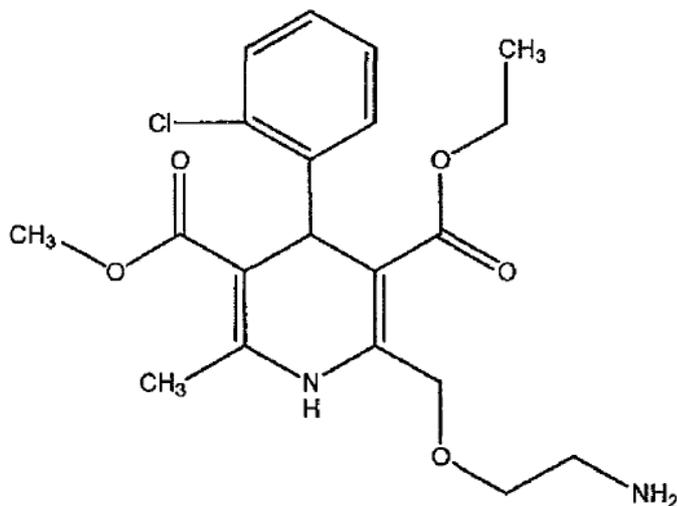
25 El 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metilo (llamado olmesartán medoxomilo en lo que sigue en el presente documento) es un antagonista del receptor de angiotensina II excelente, y se conoce bien su utilidad como un fármaco para tratar o prevenir la hipertensión o la enfermedad cardiaca (Patente Japonesa 2082519, Patente de Estados Unidos 5.616.599).



Olmesartán medoxomilo

30 El olmesartán medoxomilo es comercializado como comprimidos Olmetec (marca registrada) o Benicar(R), y estos contienen 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg de olmesartán medoxomilo como principio activo e hidroxipropil celulosa de baja sustitución, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, lactosa y estearato magnésico como excipientes.

35 El 3-etil-5-metil-(±)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridina-3,5-dicarboxilato (llamado amlodipina en lo que sigue) es un compuesto bien conocido que es un antagonista del canal de calcio excelente y es útil como un fármaco para tratar o prevenir la hipertensión y la enfermedad cardiaca.

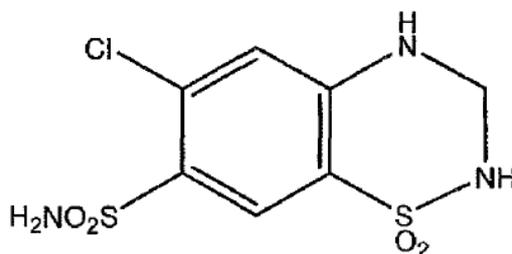


Amlodipina

La amlodipina es comercializado como comprimidos Norvasc (marca registrada), y contiene 3,47 mg o 6,93 mg de besilato de amlodipina como principio activo (2,5 mg o 5 mg de amlodipina) y celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio anhidro, carboximetil almidón sódico, estearato magnésico, hipromelosa, óxido de titanio, talco y cera de carnauba como excipientes.

5

Adicionalmente, el 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazidiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido (llamado hidroclorotiazida en lo que sigue) es un compuesto que es bien conocido como un diurético de tiazida excelente, y se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 3.025.292.



Hidroclorotiazida

- 10 Los fármacos que combinan olmesartán medoxomilo y amlodipina (documento de Publicación de Patente Internacional WO 2004/067003) y los fármacos que combinan olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida (documento de Publicación de Patente Internacional WO 2002/041890) son conocidos en la técnica anterior. El documento WO2007/00106 desvela comprimidos que comprenden olmesartán medoxomilo y besilato de amlodipina, con hidrogenofosfato cálcico como un excipiente. No hay forma de dosificación sólida conocida tal como aquella de
15 la presente invención que contiene olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida que tiene propiedades de disolución mejoradas como resultado de la inclusión adicional de excipientes que contienen calcio.

[Documento de Patente 1] Patente Japonesa 2082519 (Patente de Estados Unidos 5.616.599)

[Documento de Patente 2] Patente Japonesa 1401088 (Patente de Estados Unidos 4.572.909)

[Documento de Patente 3] Patente de Estados Unidos 3.025.292

20 [Documento de Patente 4] Boletín de Publicación de Patente Internacional WO 2004/067003

[Documento de Patente 5] Boletín de Publicación de Patente Internacional WO 2002/041890

Divulgación de la invención

Problema a resolver por la invención

- 25 El problema de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica con propiedades de disolución mejoradas que contenga (A) olmesartán medoxomilo y (B) amlodipina como principios activos y (C) un excipiente que contenga calcio.

En los últimos años, los pacientes de hipertensión han tendido a usar múltiples fármacos hipotensores con diferentes mecanismos de acción en combinación para lograr un control fiable de la presión sanguínea. De estos, el olmesartán medoxomilo, que es un antagonista del receptor de angiotensina II, y la amlodipina, que es un antagonista del canal de calcio, se han usado ampliamente en combinación en el campo médico como una combinación que promete efectos terapéuticos fiables contra la hipertensión. Sin embargo, se descubrió que las propiedades de disolución del olmesartán medoxomilo se disminuyen por interacciones entre estos fármacos cuando se mezclan.

Medios para resolver el problema

Como resultado de la realización de investigaciones dedicadas a resolver el problema descrito anteriormente, los presentes inventores descubrieron que puede obtenerse una composición farmacéutica con propiedades de disolución mejoradas incluyendo un excipiente que contiene calcio y, de esta manera, se completó la presente invención.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica (en particular, una composición para prevenir o tratar la hipertensión) que contiene (A) olmesartán medoxomilo y (B) amlodipina como principios activos y (C) un excipiente que contiene calcio, en la que el componente (C) es uno o más tipos de compuestos seleccionados de carmelosa cálcica, silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico; un procedimiento para usar olmesartán medoxomilo y amlodipina para producir la composición farmacéutica descrita anteriormente (en particular, una composición para prevenir o tratar la hipertensión); un procedimiento para prevenir o tratar enfermedades (hipertensión, en particular) administrando la composición farmacéutica anterior que contiene dosis farmacológicamente eficaces de olmesartán medoxomilo y amlodipina a animales de sangre caliente (humanos, en particular); y un procedimiento para mejorar las propiedades de disolución de una composición farmacéutica (en particular, una composición para tratar o prevenir la hipertensión) que contiene olmesartán medoxomilo y amlodipina incluyendo un excipiente que contiene calcio como se describe anteriormente. Además, la composición farmacéutica descrita anteriormente puede incluir también hidroclorotiazida como un principio activo.

En otras palabras, la presente invención proporciona:

- (1) una composición farmacéutica que contiene (A) olmesartán medoxomilo y (B) amlodipina como principios activos y (C) un excipiente que contiene calcio, en la que el componente (C) es uno o más tipos de compuestos seleccionados de carmelosa cálcica, silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico;
- (2) una composición farmacéutica de acuerdo con (1), en la que el componente (C) es carmelosa cálcica;
- (3) una composición farmacéutica de acuerdo con (1) o (2), en la que la composición farmacéutica se formula como una formulación única;
- (4) una composición farmacéutica de acuerdo con (3), en la que el medicamento es una forma de dosificación sólida;
- (5) una composición farmacéutica de acuerdo con (3), en la que el medicamento es un polvo, gránulos finos, un gránulo, una cápsula o un comprimido;
- (6) una composición farmacéutica de acuerdo con (3), en la que el medicamento es un comprimido;
- (7) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1)-(6) que se recubre;
- (8) una composición farmacéutica de acuerdo con (7), en la que el componente (C) se incluye en el recubrimiento;
- (9) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1)-(8) que incluye adicionalmente hidroclorotiazida como un principio activo;
- (10) una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1)-(9) para usar en tratar o prevenir la hipertensión;
- (11) un procedimiento para mejorar las propiedades de disolución del olmesartán medoxomilo usando una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (1)-(10).

Efecto de la invención

Con la presente invención, es posible proporcionar una composición farmacéutica con propiedades de disolución mejoradas que contiene (A) olmesartán medoxomilo, (B) amlodipina y (C) un excipiente que contiene calcio en la que el componente (C) es uno o más tipos de compuestos seleccionados de carmelosa cálcica, silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los principios activos de la composición farmacéutica de la presente invención son olmesartán medoxomilo y amlodipina. La hidroclorotiazida puede añadirse también como un principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención.

El olmesartán medoxomilo, que es uno de los principios activos de la composición farmacéutica de la presente invención, puede fácilmente fabricarse de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Japonesa 2082519 (Patente de Estados Unidos 5.616.599).

La amlodipina, que es otro principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención, puede fácilmente fabricarse de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente Japonesa 1401088 (Patente de Estados Unidos 4.572.909). La amlodipina puede formar sales farmacológicamente aceptables, y estas sales también se incluyen en la presente invención. Las sales farmacológicamente aceptables pueden ser sales de adición de ácidos o sales de adición de bases. Los ejemplos incluyen besilato, clorhidratos, bromhidratos, fumaratos, citratos, tartratos, maleatos, camsilatos, lactatos, mesilatos, nicotinatos y gluconatos, y aunque la presente invención no está limitada a estos, se prefieren los besilatos.

La hidroclorotiazida, que es otro principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención, puede fácilmente fabricarse de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de Estados Unidos 3.025.292. La hidroclorotiazida incluye sales farmacológicamente aceptables, ejemplos de las que incluyen sales de ácido hidrácido tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; nitratos; percloratos; sulfatos; fosfatos; alcanosulfonatos C1-C4 que pueden estar sustituidos con halógenos tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; arilsulfonatos C6-C10 que pueden estar sustituidos con alquilos C1-C4 tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos grasos C1-C6 tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos; o sales de aminoácidos tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, sales de ácido glutámico y sales de ácido aspártico. Se prefieren clorhidratos, nitratos, sulfonatos o fosfatos, y se prefieren particularmente los clorhidratos.

El "excipiente que contiene calcio" en la composición farmacéutica de la presente invención es uno o más tipos de compuestos seleccionados de carmelosa cálcica, silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico, y el calcio puede incluirse en cualquier excipiente tal como una carga, un lubricante, un aglutinante, un disgregante, un agente emulsionante, un estabilizador, un agente edulcorante o aromatizante o un diluyente. Los ejemplos incluyen carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., ECG-505), silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico, y se prefiere la carmelosa cálcica. En la presente invención, estos pueden usarse solos, o pueden usarse dos o más tipos en combinación. No hay restricciones particulares con respecto a la cantidad de calcio presente en la composición farmacéutica, pero es preferentemente al menos el 0,08 % del peso de la fórmula, más preferentemente en el intervalo de 0,08-30 % en peso, incluso más preferentemente en el intervalo de 0,08-4 % en peso, y más preferentemente en el intervalo de 0,2-4 % en peso. El excipiente que contiene calcio puede estar contenido de manera uniforme a través del medicamento entero o en una parte específica del medicamento. Si se proporciona una capa de recubrimiento en película, el excipiente que contiene calcio puede incluirse en la capa de recubrimiento en película.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados adicionales tales como cargas, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, agentes emulsionantes, estabilizantes, agentes edulcorantes y aromatizantes o diluyentes si es necesario.

Los ejemplos de "cargas" que pueden usarse incluyen cargas orgánicas que incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón o dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina; goma arábiga; dextrano; o pululano; y cargas inorgánicas que incluyen derivados de sal de ácido silícico tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato aluminico sintético, silicato cálcico o aluminometasilicato magnésico; sales de ácido fosfórico; sales de ácido carbónico tal como carbonato cálcico; o sales de ácido sulfúrico tal como sulfato cálcico.

Los ejemplos de "lubricantes" que pueden usarse incluyen ácido esteárico; sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato cálcico o estearato magnésico; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato sódico; glicol; ácido fumárico; fumarato de estearilo sódico; benzoato sódico; D,L-leucina; sulfatos de laurilo tales como sulfato de laurilo sódico o sulfato de laurilo magnésico; ácidos silícicos tales como ácido silícico anhidro o hidrato de ácido silícico; o los derivados de almidón descritos anteriormente.

Los ejemplos de "aglutinantes" que pueden usarse incluyen hidroxipropil celulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, macrogol o compuestos similares como aquellos de las cargas descritas anteriormente.

Los ejemplos de "disgregantes" que pueden usarse incluyen derivados de celulosa como hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cálcica o croscarmelosa sódica; crospovidona; o almidones o celulosas químicamente modificadas tales como carboximetil almidón o carboximetil almidón sódico.

Los ejemplos de "agentes emulsionantes" que pueden usarse incluyen arcillas coloidales tales como bentonita o veegum; hidruros metálicos tales como hidróxido magnésico o hidróxido aluminico; tensioactivos aniónicos tales como sulfato de laurilo sódico o estearato cálcico; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; o tensioactivos no iónicos tales como éteres de alquilo de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno o ésteres de ácidos grasos de sacarosa.

Los ejemplos de "estabilizadores" que pueden usarse incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; o ácido sórbico.

Los ejemplos de “agentes edulcorantes y aromatizantes” que pueden usarse incluyen agentes edulcorantes tales como sacarina sódica o aspartamo; acidulantes tales como ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico; y agentes aromatizantes tales como mentol, limón o naranja.

5 Los ejemplos de “diluyentes” que pueden usarse incluyen lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato cálcico, fosfato cálcico, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato magnésico o mezclas de los mismos.

10 En la composición farmacéutica de la presente invención, (A) el olmesartán medoxomilo, (B) la amlodipina y (C) el excipiente que contiene calcio pueden ser formulaciones separadas o pueden ser un producto de combinación en que se mezclan uniformemente (formulación única). También en casos en que la hidroclorotiazida se incluye adicionalmente en la composición farmacéutica de la presente invención, pueden ser formulaciones separadas o un medicamento en combinación en el que se mezclan uniformemente (formulación única), aunque la composición es preferentemente un producto de combinación.

15 La composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente una forma de dosificación sólida, incluyendo ejemplos de la misma comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, gránulos finos, polvo, píldoras, fármacos masticables y trociscos. Es preferentemente un polvo, gránulos finos, un gránulo, una cápsula o un comprimido, más preferentemente un comprimido, e incluso más preferentemente un comprimido en el que (A), (B) y (C) se combinan uniformemente. Es más preferentemente un comprimido en el que (A), (B), (C) e hidroclorotiazida se combinan uniformemente.

20 No hay restricciones especiales con respecto al procedimiento de fabricación del medicamento de la presente invención mientras se fabrique usando un procedimiento general descrito en publicaciones tales como The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Tercera Edición) (Leon Lachman y col.: LEA&FEBIGER 1986) o Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets volumen 1 (Segunda Edición) (Herbert A. Lieberman y col.: MARCEL DEKKER INC. 1989).

25 Se obtiene un comprimido de la presente invención, por ejemplo, granulando, secando y tamizando los fármacos principales junto con una carga, un aglutinante o un disgregante, añadiendo y mezclando un lubricante y compactándolo en un comprimido, de acuerdo con los procedimientos comúnmente conocidos. En este punto, la granulación puede realizarse por medio de granulación húmeda, granulación seca o granulación por fusión caliente; específicamente, se realiza usando un granulador de alto cizallamiento, un granulador de lecho fluido, un extrusor o un compactador de rodillo. Después de la granulación, pueden realizarse operaciones tales como secado y tamizado si es necesario. La mezcla de los fármacos principales y una carga, un aglutinante, un disgregante o un lubricante puede también comprimirse directamente. Además, el comprimido de la presente invención puede proporcionarse con al menos una capa de un recubrimiento en película.

30 El recubrimiento se realiza usando una máquina de recubrimiento en película, por ejemplo, y los ejemplos de agentes de recubrimiento en película incluyen agente de recubrimiento azucarado, agente de recubrimiento en película acuoso, agente de recubrimiento en película entérico y agente de recubrimiento en película de liberación sostenida.

La sacarosa se usa como un agente de recubrimiento azucarado, y pueden usarse uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato cálcico precipitado, fosfato cálcico, sulfato cálcico, gelatina, goma arábiga, polivinilpirrolidona y pululano en combinación.

40 Los ejemplos de agentes de recubrimiento en película acuosos incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hipromelosa, hidroxietil celulosa, metil hidroxietil celulosa y carboximetilcelulosa sódica; polímeros sintéticos tales como polivinilacetato dietilaminoacetato, copolímeros de aminoalquilmacrilato, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y copolímeros de alcohol polivinílico; y polisacáridos tales como pululano.

45 Los ejemplos de agentes de recubrimiento en película entéricos incluyen derivados de celulosa tales como ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa, carboximetil etil celulosa y acetato ftalato de celulosa; derivados de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico; y sustancias naturales tales como goma laca.

50 Los ejemplos de agentes de recubrimiento en película de liberación sostenida incluyen derivados de celulosa tales como etil celulosa; y derivados de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo o una dispersión de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/copolímero.

También pueden mezclarse a una relación apropiada y usarse dos o más tipos de agentes de recubrimiento descritos anteriormente. Además, también pueden incluirse los excipientes farmacológicamente aceptables apropiados tales como plastificantes, cargas, lubricantes, agentes enmascarantes, colorantes y conservantes si es necesario.

55 Las propiedades de disolución de la composición farmacéutica de la presente invención se miden de acuerdo con el procedimiento 2 de Ensayo de Disolución (Procedimiento de Palas) de los Ensayos, Procedimientos y Aparatos

Generales de la Farmacopea Japonesa. Por ejemplo, se usan 900 ml del 2º fluido de JP (Farmacopea Japonesa) para el ensayo de disgregación (JP-2, pH 6,8) como una solución de ensaño a una velocidad de palas de 50 rpm, y la solución de ensayo se recoge 30 minutos después de que el test está empezado. Esto se filtra usando un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm, y la velocidad de disolución del olmesartán medoxomilo se calcula ensayando el filtrado usando cromatografía líquida de alto rendimiento.

La dosis y la relación de dosis de olmesartán medoxomilo y amlodipina, que son principios activos de la composición farmacéutica de la presente invención, pueden cambiarse basándose en diversas condiciones tales como la actividad de cada fármaco y los síntomas, edad y peso del paciente. La dosis difiere dependiendo de factores tales como síntomas y edad, pero si se administra oralmente, pueden administrarse a una dosis adulta diaria de 5-80 mg (preferentemente 10-40 mg) de olmesartán medoxomilo y 2,5-20 mg (preferentemente 5-10 mg) de amlodipina (como base de forma libre) 1-6 veces al día (preferentemente una vez diariamente) basándose en los síntomas del paciente. En casos en que también se incluye hidroclorotiazida, las dosis difieren dependiendo de factores tales como síntomas y edad, pero si se administra oralmente, pueden administrarse a una dosis adulta diaria de 5-80 mg (preferentemente 10-40 mg) de olmesartán medoxomilo, 2,5-20 mg (preferentemente 5-10 mg) de amlodipina (como base de forma libre) y 5-50 mg (preferentemente 12,5-25 mg) de hidroclorotiazida (como base de forma libre) 1-6 veces al día (preferentemente una vez diariamente) basándose en los síntomas del paciente.

A pesar de la relación de las dosis de olmesartán medoxomilo y amlodipina, que son principios activos de la composición farmacéutica de la presente invención, pueden también variar ampliamente, la relación de dosis de olmesartán medoxomilo y amlodipina puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 1:50 a 50:1 (relación de peso) y está preferentemente en el rango de 1:10 a 10:1. El modo más preferido es un comprimido que contiene 40 mg/10 mg, 40 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 20 mg/5 mg, 10 mg/10 mg o 10 mg/5 mg de olmesartán medoxomilo/amlodipina. En casos en que también se incluye hidroclorotiazida, la relación de dosis de olmesartán medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 1:50:1-50 a 50:1:1-50 (relación de peso) y está preferentemente en el intervalo de 1:10:1-10 y 10:1:1-10. El modo más preferido es un comprimido que contiene 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/25 mg, 20 mg/10 mg/12,5 mg o 20 mg/5 mg/12,5 mg de olmesartán medoxomilo/amlodipina/hidroclorotiazida.

La composición farmacéutica de la presente invención es eficaz para la prevención o el tratamiento de, por ejemplo, hipertensión o enfermedades que se originan por hipertensión (más específicamente, hipertensión, enfermedad cardíaca [angina de pecho, infarto de miocardio, arritmia, fallo cardíaco o hipertrofia cardíaca], enfermedad renal [enfermedad renal diabética, nefritis glomerular o nefrosclerosis], o enfermedad cerebrovascular [infarto cerebral o hemorragia cerebral]).

Realizaciones

La presente invención se describirá con más detalle en lo que sigue por las realizaciones, pero la presente invención no está limitada a estas realizaciones.

(Realización 1)

(Ejemplo de Medicamento 1)

Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo o besilato de amlodipina o ambos

Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)) y un disgregante (carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., NS-300)) a olmesartán medoxomilo o besilato de amlodipina o una combinación de los mismos, y en los casos en que se añadió calcio, se añadió y se mezcló carbonato cálcico usando una mano de mortero, en un mortero. Después de que esto se tamizó, se remezcló, y se añadió a continuación y se mezcló un lubricante (estearato magnésico). La mezcla resultante se compactó usando una prensa hidráulica como convexa de 9 mm con troquel de dos radios, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 1 a 6 (Tabla 1).

(Ejemplo de Ensayo 1)

Ensayos de disolución de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo o besilato de amlodipina o ambos

Se colocó un comprimido en 900 ml de 2º fluido de JP para el ensayo de disgregación (preparado disolviendo 40,83 g de dihidrógeno fosfato potásico y 5,6 g de hidróxido sódico en 6 l de agua purificada) y los ensayos de disolución se realizaron bajo las siguientes condiciones.

[Condiciones del ensayo de disolución]

Medio de disolución: 2º fluido de JP para el ensayo de disgregación

Volumen del medio de disolución: 900 ml

Temperatura del medio de disolución: 37 °C

Procedimiento de ensayo: procedimiento de palas de JP

Velocidad de palas: 50 rpm

- 5 Treinta minutos después de que se empezara el ensayo, la solución de ensayo se muestreó y se filtró usando un Mirex-LH (membrana de PTFE, 0,45 µm, fabricada por the Millipore Co.). Se descartaron dos ml de la etapa inicial, y los siguientes 10 ml se recogieron en un tubo de ensayo. Esto se transfirió a un matraz aforado en el que se colocaron 2 ml de una solución de patrón interno por adelantado para formar un total de 10 ml, y esto se usó como muestra de ensayo de medida.
- Se realizó el ensayo usando HPLC bajo las siguientes condiciones.
- [Condiciones de HPLC]
- Columna de análisis: Waters Symmetry C8 (4,6 mm x 10 mm, 3,5 µm, fabricado por the Waters Co.)
- Fase móvil: Mezcla de una solución acuosa de ácido fosfórico al 0,25 % y acetonitrilo (31:9)
- 10 Velocidad de flujo: Aproximadamente 0,6 ml/min
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Volumen de inyección: 10 µl
 Detector: espectrómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de medida: 250 nm)
- Las siguientes soluciones se usaron como una solución de patrón interno y una solución patrón.
- 15 Solución de patrón interno: se colocaron 35 mg de éster de metilo de ácido 3-hidroxibenzoico y 6 g de una solución acuosa de ácido fosfórico (0,25 % p/v) en un matraz aforado de 500 ml y se disolvieron con una mezcla de acetonitrilo/agua purificada (3/2) para formar 500 ml.
 Solución patrón: se pesaron 160 mg de olmesartán medoxomilo, 56 mg de besilato de amlodipina y 100 mg de hidroclorotiazida y se disolvieron en 200 ml de una mezcla de acetonitrilo/agua purificada (3/2). Se recogieron cinco ml de esta solución con una pipeta volumétrica, y después de que se añadieran 20 ml de la solución de patrón interno, se diluyó hasta 100 ml con agua purificada.
- 20 Los resultados de los ensayos de disolución realizados en medicamentos con combinaciones de olmesartán medoxomilo y besilato de amlodipina se muestran en la Tabla 2.
- 25 El porcentaje de disolución del olmesartán medoxomilo era bajo en medicamentos combinados con besilato de amlodipina, pero el porcentaje de disolución del olmesartán medoxomilo se recuperó cuando se añadió calcio a los medicamentos.
- (Realización 2)
- (Ejemplo de Medicamento 2)
- Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (1)
- 30 Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)), un disgregante (carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., ECG-505) carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., NS-300)), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC) (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., LH-21), croscarmelosa sódica (fabricada por FMC Biopolymer, Ac-Di-Sol), carboximetil almidón sódico (fabricado por JRS Pharma, Explotab) y crospovidona (fabricado por BASF, Kollidon CL) a olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida y se mezcló usando una mano de mortero, en un mortero. Después de que esto se tamizó, se remezcló, y se añadió a continuación y se mezcló un lubricante (estearato magnésico). La mezcla resultante se compactó usando una prensa hidráulica, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 7 a 13 (Tabla 3).
- 35 (Ejemplo de Ensayo 2)
- 40 Ensayos de disolución de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (1)
- Los ensayos se realizaron usando el mismo procedimiento que en el (Ejemplo de Ensayo 1).
- Los resultados de los ensayos de disolución realizados con olmesartán medoxomilo en las formulaciones 7 a 13 se muestran en la Tabla 4.
- 45 Como se muestra en la Tabla 4, la disolución de olmesartán medoxomilo fue favorable en los medicamentos que contenían carmelosa cálcica como un disgregante (formulaciones 8 y 13).
- (Realización 3)
- (Ejemplo de Medicamento 3)
- Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (2)

- Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)), un disgregante (carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., NS-300)) y un almidón parcialmente pregelatinizado (fabricado por Colorcon, Starch1500) a olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida y se mezcló usando una mano de mortero, en un mortero. Después de que esto se tamizó, se remezcló, y se añadió a continuación y se mezcló un lubricante (estearato magnésico). La mezcla resultante se compactó usando una prensa hidráulica con un ϕ de 9 mm convexo con troquel de dos radios, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 14 y 15 (Tabla 5).
- 5
- (Ensayo Ejemplo 3)
- Ensayos de disolución de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (2)
- 10 Los ensayos se realizaron usando el mismo procedimiento que en el (Ejemplo de Ensayo 1) usando el 2º fluido de JP para el ensayo de disgregación y soluciones preparadas disolviendo 3, 30 y 60 mg de cloruro cálcico en 900 ml de 2º fluido de JP para el ensayo de disgregación como soluciones de ensayo. Las formulaciones 14 y 15 se usaron como formulación de ensayo.
- 15 Los resultados de los ensayos de disolución realizados con olmesartán medoxomilo en las formulaciones 14 y 15 en las soluciones de ensayo a cada concentración de calcio se muestran en la Tabla 6. El porcentaje de disolución del olmesartán medoxomilo fue mayor en los casos en que se añadió calcio a las soluciones de ensayo que en los casos en que no se añadió calcio. Por otra parte, el porcentaje de disolución del olmesartán medoxomilo fue siempre mayor en los casos en que se añadió calcio a las soluciones de ensayo, independientemente de la cantidad de calcio añadida.
- 20 (Realización 4)
- (Ejemplo de Medicamento 4)
- Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (3)
- Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)) y un disgregante (carmelosa cálcica (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., ECG-505)) a olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida y se mezcló durante 15 min con una licuadora contenedora. Después de que esto se tamizó con un molino de tamizado, se remezcló durante 15 min con una licuadora contenedora para obtener un polvo mezclado. Después de que se añadiera un lubricante (estearato magnésico) al polvo mezclado y se mezclase con la licuadora contenedora durante 10 min, se compactó a una presión de 13 kN con un ϕ de 9 mm convexo con troquel de dos radios de tal manera que la masa del comprimido era 300 mg usando una máquina de comprimir rotatoria, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 16 a 19 (Tabla 7).
- 25
- 30
- Ensayos de disolución de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (3)
- Los ensayos se realizaron usando el mismo procedimiento que en el (Ejemplo de Ensayo 1).
- 35 Los resultados de los ensayos de disolución realizados con olmesartán medoxomilo en medicamentos con diferentes cantidades de carmelosa cálcica presente se muestran en la Tabla 8. Estas formulaciones demostraron mayor porcentaje de disolución del olmesartán medoxomilo a cada cantidad de carmelosa cálcica que los medicamentos de la Realización 2 que no contienen carmelosa cálcica (formulaciones 7, 9, 10, 11 y 12).
- (Realización 5)
- (Ejemplo de Medicamento 5)
- 40 Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (4-1)
- Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)), un disgregante (carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., NS-300)) y excipientes que contienen calcio (silicato cálcico, carbonato cálcico, dihidrato de sulfato cálcico, ascorbato cálcico y cloruro cálcico) a olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida y se mezcló usando una mano de mortero, en un mortero. Después de que esto se tamizó, se remezcló, y se añadió a continuación y se mezcló un lubricante (estearato magnésico y estearato cálcico). La mezcla resultante se compactó usando una prensa hidráulica con un ϕ de 9 mm convexo con troquel de dos radios, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 20 a 27 (Tabla 9).
- 45
- (Ejemplo de Referencia 1)
- 50 Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidroclorotiazida (4-2)

5 Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)), un disgregante (carmelosa (fabricada por Gotoku Chemical Co., Ltd., NS-300)) y excipientes que contienen magnesio (aluminometasilicato magnésico, hidróxido magnésico, óxido magnésico y carbonato magnésico) a olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidrocloreotiazida y se mezcló usando una mano de mortero, en un mortero. Después de que esto se tamizó, se remezcló, y se añadieron a continuación y se mezclaron lubricantes (estearato magnésico y estearato cálcico). La mezcla resultante se compactó usando una prensa hidráulica con un ϕ de 9 mm convexo con troquel de dos radios, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 28 a 31 (Tabla 10).

(Ejemplo de Ensayo 5)

10 Ensayos de disolución de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidrocloreotiazida (4)

Los ensayos se realizaron usando el mismo procedimiento que en el (Ejemplo de Ensayo 1).

15 Los resultados de los ensayos de disolución realizados con olmesartán medoxomilo en formulaciones con diversos excipientes que contienen calcio dentro del intervalo normalmente usado se muestran en la Tabla 11. Todos los medicamentos demostraron mayor porcentaje de disolución que aquel de la formulación 20, que no contiene calcio. Por otra parte, como un ejemplo de referencia mostrado en la Tabla 12, entre las formulaciones que contienen magnesio como un metal alcalinotérreo, aquellos que contienen aluminometasilicato magnésico o carbonato magnésico demostraron un alto porcentaje de disolución, pero los porcentajes de disolución fueron bajos en las formulaciones con otros excipientes que contenían magnesio.

(Realización 6)

20 (Ejemplo de Medicamento 6)

Fabricación de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidrocloreotiazida (5)

25 Se añadió una carga (D-manitol (fabricado por Merck, Parteck M100)), un disgregante (almidón parcialmente pregelatinizado (fabricado por Colorcon, Starch1500)), hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC) (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., LH-21), croscarmelosa sódica (fabricada por FMC Biopolymer, Ac-Di-Sol) y carboximetil almidón sódico (fabricado por JRS Pharma, Explotab) a olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidrocloreotiazida y se mezcló usando una mano de mortero, en un mortero después de añadir carbonato cálcico como un excipiente de calcio. Después de que esto se tamizó, se remezcló, y se añadió a continuación y se mezcló un lubricante (estearato magnésico). La mezcla resultante se compactó usando una prensa hidráulica con un ϕ de 9 mm convexo con troquel de dos radios, y se obtuvieron los comprimidos de las formulaciones 32 a 39 (Tabla 13).

30 (Ejemplo de Ensayo 6)

Ensayos de disolución de medicamentos que contienen olmesartán medoxomilo, besilato de amlodipina e hidrocloreotiazida (5)

Los ensayos se realizaron usando el mismo procedimiento que en el (Ejemplo de Ensayo 1).

35 Los resultados de los ensayos de disolución realizados con olmesartán medoxomilo en las formulaciones 32 a 39 se muestran en la Tabla 14. Como se muestra en la Tabla 14, en los casos en que se añadieron los mismos disgregantes, los porcentajes de disolución del olmesartán medoxomilo fueron mayores en formulaciones con excipientes que contienen calcio que en los medicamentos sin excipientes que contienen calcio.

Los ensayos se realizaron en tres comprimidos, y se muestran los valores medios.

[Tabla 1]

Ingrediente	Composición por comprimido (mg)					
	Formulación 1**	Formulación 2**	Formulación 3*	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6
Olmesartán medoxomilo	40	-	40	40	-	40
Besilato de amlodipina	-	13,888	13,888	-	13,888	13,888
D-manitol	196,4	222,512	182,512	166,4	192,512	152,512
Carmelosa	60	60	60	60	60	60
Carbonato cálcico	-	-	-	30	30	30
Estearato magnésico	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6
Total	300	300	300	300	300	300

[Tabla 2]

	Formulación 1**	Formulación 2**	Formulación 3**	Formulación 4	Formulación 5	Formulación 6
Velocidad de disolución (%) del olmesartán medoxomilo	95,2	-	64,5	87,7	-	90,0
Velocidad de disolución (%) del besilato de amlodipina	-	82,5	90,8	-	95,1	96,5

[Tabla 3]

Ingrediente	Composición por comprimido (mg)									
	Formulación 7**	Formulación 8	Formulación 9**	Formulación 10**	Formulación 11**	Formulación 12**	Formulación 13			
Olmesartán medoxomilo	40	40	40	40	40	40	40			
Besilato de amlodipina	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888			
Hidrocloro tiazida	25	25	25	25	25	25	25			
D-manitol	250,812	250,812	250,812	313,812	313,812	313,812	156,612			
L-HPC	84	-	-	-	-	-	-			
Carmelosa cálcica	-	84	-	-	-	-	60			
Carmelosa	-	-	84	-	-	-	-			
Croscarmelosa sódica	-	-	-	21	-	-	-			
Carboximetil almidón sódico	-	-	-	-	21	-	-			
Crospovidona	-	-	-	-	-	21	-			
Estearato magnésico	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	4,5			
Total	420	420	420	420	420	420	300			

[Tabla 4]

	Formulación 7**	Formulación 8	Formulación 9**	Formulación 10**	Formulación 11**	Formulación 12**	Formulación 13
Velocidad de disolución (%) del olmesartán medoxomilo	60,9	89,6	58,9	45,3	40,3	44,0	89,8

[Tabla 5]

Ingrediente	Composición por comprimido (mg)	
	Formulación 14**	Formulación 15**
Olmesartán medoxomilo	40	40
Besilato de amlodipina	13,888	13,888
Hidroclorotiazida	25	25
D-manitol	157,512	112,512
Carmelosa	60	-
Almidón parcialmente pregelatinizado	-	105
Estearato magnésico	3,6	3,6
Total	300	300

[Tabla 6]

	Formulación	Composición de cloruro cálcico añadido a 900 ml de 2º fluido de JP para el ensayo de disgregación (mg)			
		0	3	30	60
Velocidad de disolución (%) del olmesartán medoxomilo	Formulación 14**	66,2	87,6	81,2	85,4
	Formulación 15**	67,7	90,7	89,8	89,5

5

[Tabla 7]

Ingrediente	Composición por comprimido (mg)			
	Formulación 16	Formulación 17	Formulación 18	Formulación 19
Olmesartán medoxomilo	40	40	40	40
Besilato de amlodipina	13,888	13,888	13,888	13,888
Hidroclorotiazida	25	25	25	25
D-manitol	201,612	195,612	186,612	171,612
Carmelosa cálcica	15	21	30	45
Estearato magnésico	4,5	4,5	4,5	4,5
Total	300	300	300	300

[Tabla 8]

	Formulación 16	Formulación 17	Formulación 18	Formulación 19
Velocidad de disolución (%) del olmesartán medoxomilo	84,9	87,1	89,7	91,9

ES 2 510 866 T3

[Tabla 9]

Ingrediente						
	Formulación 20**	Formulación 21	Formulación 23	Formulación 25**	Formulación 26	Formulación 27
Olmesartán medoxomilo	40	40	40	40	40	40
Besilato de amlodipina	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888
Hidrocloro tiazida	25	25	25	25	25	25
D-manitol	157,512	127,512	127,512	157,512	127,512	127,512
Carmelosa	60	60	60	60	60	60
Silicato cálcico	-	30	-	-	-	-
Carbonato cálcico	-	-	30	-	-	-
Dihidrato de sulfato cálcico	-	-	-	-	-	-
Ascorbato cálcico	-	-	-	-	30	-
Cloruro cálcico	-	-	-	-	-	30
Estearato magnésico	3,6	3,6	3,6	-	3,6	3,6
Estearato cálcico	-	-	-	3,6	-	-
Total	300	300	300	300	300	300

[Tabla 10]

Ingrediente	Composición por comprimido (mg)			
	Formulación 28**	Formulación 29**	Formulación 30**	Formulación 31**
Olmesartán medoxomilo	40	40	40	40
Besilato de amlodipina	13,888	13,888	13,888	13,888
Hidroclorotiazida	25	25	25	25
D-manitol	127,512	127,512	127,512	127,512
Carmelosa	60	60	60	60
Aluminometasilicato magnésico	30	-	-	-
Hidróxido magnésico	-	30	-	-
Óxido magnésico	-	-	30	-
Carbonato magnésico	-	-	-	30
Estearato magnésico	3,6	3,6	3,6	3,6
Total	300	300	300	300

[Tabla 11]

	Formulación 20**	Formulación 21	Formulación 23	Formulación 25**	Formulación 26	Formulación 27
Velocidad de disolución (%)	66,2	91,4	88,8	77,6	90,6	85,1

[Tabla 12]

	Formulación 28**	Formulación 29**	Formulación 30**	F Formulación 31**
Velocidad de disolución (%) del olmesartán medoxomilo	80,2	52,0	61,7	73,8

[Tabla 13]

Ingrediente	Composición por comprimido (mg)									
	Formulación 32**	Formulación 33**	Formulación 34**	Formulación 35**	Formulación 36	Formulación 37	Formulación 38	Formulación 39		
Olmersartán medoxomilo	40	40	40	40	40	40	40	40		
Besilato de amlodipina	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888	13,888		
Hidrocloro tiazida	25	25	25	25	25	25	25	25		
D-maniol	112,512	202,512	157,512	202,512	82,512	172,512	127,512	172,512		
Almidón parcialmente pregelatinizado	105	-	-	-	105	-	-	-		
Carboximetil almidón sódico	-	15	-	-	-	15	-	-		
L-HPC	-	-	60	-	-	-	60	-		
Croscarmelosa sódica	-	-	-	15	-	-	-	15		
Carbonato cálcico	-	-	-	-	30	30	30	30		
Estearato magnésico	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6		
Total	300	300	300	300	300	300	300	300		

[Tabla 14]

	Formulación 32**	Formulación 33**	Formulación 34**	Formulación 35**	Formulación 36	Formulación 37	Formulación 38	Formulación 39
Velocidad de disolución (%) del olmesartán medoxomilo	67,7	55,1	63,1	58,9	90,3	68,2	82,7	82,7

Campo de aplicación industrial

5 Con la presente invención, se puede obtener una composición farmacéutica con propiedades de disolución mejoradas que contiene (A) olmesartán medoxomilo y (B) amlodipina como principios activos y (C) un excipiente que contiene calcio en la que el componente (C) es uno o más tipos de compuestos seleccionados de carmelosa cálcica, silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene (A) olmesartán medoxomilo y (B) amlodipina como principios activos y (C) un excipiente que contiene calcio, en la que el componente (C) es uno o más tipos de compuestos seleccionados de carmelosa cálcica, silicato cálcico, carbonato cálcico, ascorbato cálcico, cloruro cálcico y estearato cálcico.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (C) es carmelosa cálcica.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición farmacéutica es formulada como una formulación única.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el medicamento es una forma de dosificación sólida.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el medicamento es polvo, gránulos finos, un gránulo, una cápsula o un comprimido.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el medicamento es un comprimido.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que está recubierta.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el componente (C) es incluido en el recubrimiento.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que incluye adicionalmente hidroclorotiazida como un componente activo.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento o la prevención de la hipertensión.
11. Un procedimiento para mejorar las propiedades de disolución del olmesartán medoxomilo usando una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.