

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 567**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2007 E 07851323 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2037917**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende amlodipino y losartán**

30 Prioridad:

**08.12.2006 KR 20060124552**

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

**17.11.2014**

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)  
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,  
Hwaseong-si  
Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**WOO, JONG SOO;  
YI, HONG GI;  
CHI, MOON HYUK y  
KIM, KYEONG SOO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 522 567 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica que comprende amlodipino y losartán

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un método para preparar la misma.

**Antecedentes de la invención**

10 La hipertensión puede clasificarse en hipertensión idiopática o secundaria, y la mayoría (aproximadamente el 90 - 95%) de la hipertensión pertenece a la clase de hipertensión idiopática. Aunque la hipertensión secundaria generalmente puede tratarse corrigiendo las causas conocidas, la hipertensión idiopática, cuya causa exacta aún no está clara, se trata generalmente mediante terapia de relajación, terapia nutricional y terapia de ejercicio que se combinan opcionalmente con un medicamento. Los fármacos antihipertensores notables incluyen diuréticos, simpatolíticos y vasodilatadores. Los vasodilatadores son los fármacos antihipertensores más ampliamente prescritos, y se dividen en varios grupos según su acción farmacológica, que incluyen inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas del receptor de angiotensina II y bloqueantes de los canales de calcio.

15 En el tratamiento de hipertensión, es más importante mantener la tensión arterial dentro de un intervalo normal de manera constante que bajar simplemente el propio nivel de tensión arterial, para reducir los riesgos de complicaciones tales como cardiopatías coronarias y enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. Por consiguiente, los agentes antihipertensores deben ser eficaces para un tratamiento a largo plazo de la hipertensión. Además, una terapia avanzada que usa una combinación de dos o más fármacos que tienen diferentes acciones farmacológicas hace posible mejorar los efectos preventivos o terapéuticos, disminuyendo a la vez los efectos secundarios que se originan de la administración a largo plazo de un fármaco individual.

25 El documento WO-A-2008/044862 se refiere a una preparación de combinación funcional que comprende un bloqueante de los canales de calcio a base de dihidropiridina tal como amlodipino y un ARB (bloqueante del receptor de angiotensina-2) tal como losartán. En particular, el documento se refiere a formulaciones de combinación diseñadas de manera cronoterapéutica para la preparación y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que se formulan basándose en xenobióticos y cronoterapia para permitir que los dos fármacos se liberen de manera cronoterapéutica, mejorando de ese modo la actividad terapéutica en comparación con la administración conjunta de cada fármaco en forma de un comprimido individual, reduciendo a la vez efectos secundarios y manteniendo la actividad terapéutica tan alta como sea posible durante el periodo de tiempo de un día cuando el riesgo de una complicación de enfermedad cardiovascular es el más alto.

30 El documento WO-A-2005/070463 se refiere a una composición farmacéutica que comprende malato de (S)-amlodipino enantioméricamente puro, un ARB y otros principios activos opcionales. Además, el documento se refiere a métodos para tratar, prevenir y gestionar enfermedades y trastornos cardiovasculares y síntomas de los mismos, que usan la coacción.

35 El documento EP-A-1314425 se refiere a composiciones farmacológicas para prevenir o tratar insuficiencia cardíaca y da a conocer composiciones que contienen un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en pravastatina, simvastatina, lovastatina, pitavastatina y ZD-4522, un antagonista del receptor de angiotensina II y opcionalmente un bloqueante de los canales de calcio.

40 La solicitud de patente hindú 755-MUM-2003 se refiere a un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica estable de un comprimido que comprende una cantidad eficaz de sal de besilato de (S)-amlodipino con excipientes (físicos y químicos) farmacéuticamente aceptables y compatibles.

45 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que muestra una estabilidad y tasa de disolución potenciadas.

Dicho objeto se resuelve mediante:

50 1. Una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están separados físicamente entre sí, pudiendo obtenerse dicha composición mediante un método que comprende las etapas de granular amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener una parte de gránulos de amlodipino, y mezclar la parte de gránulos de amlodipino con una parte de mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La composición según el punto 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según el punto 1, que comprende además una capa de recubrimiento formada sobre la parte de gránulos de amlodipino.

5 3. La composición según el punto 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según el punto 1, en la que la parte de gránulos de amlodipino y la parte de mezcla comprenden además excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 4. La composición según el punto 3 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según el punto 1, en la que la parte de gránulos de amlodipino comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades correspondientes a una razón en peso en el intervalo de 1:10 a 1:60.

5. La composición según el punto 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según el punto 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de amlodipino es camsilato de amlodipino.

6. La composición según el punto 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según el punto 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de losartán es losartán potásico.

15 7. La composición según el punto 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según el punto 1, en la que los trastornos cardiovasculares se seleccionan del grupo que consiste en angina de pecho, hipertensión, vasoespasmo arterial, trombosis venosa profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.

8. Un método para preparar la composición según el punto 1, que comprende las etapas de:

20 a) granular en húmedo y secar una mezcla de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una parte de gránulos de amlodipino; y

b) mezclar la parte de gránulos de amlodipino obtenida en la etapa a) con una parte de mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

#### Breve descripción de los dibujos

25 Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman junto con los dibujos adjuntos que muestran respectivamente:

la figura 1: un gráfico que muestra la tasa de disolución de amlodipino, obtenida en el ejemplo de prueba 1;

la figura 2: un gráfico que muestra la tasa de disolución de losartán, obtenida en el ejemplo de prueba 2;

la figura 3: un gráfico que muestra la tasa de disolución de amlodipino, obtenida en el ejemplo de prueba 3;

30 la figura 4: un gráfico que muestra la tasa de disolución de amlodipino, obtenida en el ejemplo de prueba 4; y

la figura 5: un gráfico que muestra la tasa de disolución de amlodipino, obtenida en el ejemplo de prueba 5.

#### Descripción detallada de la invención

35 Amlodipino es el nombre genérico para dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5-piridina, y la publicación de patente europea n.º 89167 da a conocer diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables de amlodipino. Las sales farmacéuticamente aceptables de amlodipino usadas en la presente invención pueden formarse usando ácidos que forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas, que incluyen pero no se limitan a sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, besilato y camsilato. Entre las sales de adición de ácido, el besilato de amlodipino se comercializa actualmente como Novasc (marca registrada), y la patente coreana n.º 452491 ha dado a conocer la sal de camsilato de amlodipino que tiene propiedades físicas mejoradas, es decir, mayor solubilidad y estabilidad en comparación con el besilato de amlodipino. Por consiguiente, la sal farmacéuticamente aceptable más preferida de amlodipino que puede usarse en la presente invención es el camsilato de amlodipino. El amlodipino es un bloqueante de los canales de calcio de acción prolongada que es útil en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, se ha notificado que una terapia antihipertensora prolongada con amlodipino provoca a menudo efectos secundarios tales como edema periférico limitante de la dosis, especialmente edema maleolar. Por ejemplo, se cree que el edema maleolar inducido por amlodipino se debe a la dilatación preferente de las arteriolas precapilares en la pierna y la salida resultante de líquido al espacio intersticial. Una dosis diaria propuesta de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,5~20 mg, preferiblemente de 1~10 mg, más preferiblemente de 5~10 mg.

Losartán es el nombre genérico para 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-

metanol, que se ha dado a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.608.075; 5.138.069; y 5.153.197. El losartán potásico está actualmente disponible como Cozaar (marca registrada). Por consiguiente, la sal farmacéuticamente aceptable preferida de losartán que puede usarse en la presente invención es losartán potásico. El losartán bloquea la interacción de la angiotensina II y su receptor, y se usa principalmente para tratar hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastorno circulatorio periférico isquémico, isquemia miocárdica (angina de pecho), neuropatía diabética y glaucoma, y también para prevenir la progresión de insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio. Aunque se notifica que el losartán provoca baja incidencia de tos o edema, a veces induce efectos secundarios tales como mareo o hipotensión ortostática. Una dosis diaria propuesta de losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,1-500 mg, preferiblemente de 1-200 mg, más preferiblemente de 25-200 mg.

La composición inventiva que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede conseguir efectos preventivos o terapéuticos mejorados para trastornos cardiovasculares, tales como angina de pecho, hipertensión, vasoespasma arterial, trombosis venosa profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio, en comparación con formulaciones individuales convencionales, minimizando a la vez los efectos adversos de los dos fármacos.

Sin embargo, la formulación combinada de amlodipino y losartán de la presente invención no puede prepararse mezclando simplemente los dos fármacos por los siguientes problemas.

El primer problema es la gelificación del losartán. El losartán se disuelve inmediatamente en agua a pH alto, por ejemplo, pH 4,0 o pH 6,8, pero se libera muy lentamente en un medicamento acuoso a pH bajo (por ejemplo, pH 2,0 o pH 1,2) debido a su gelificación. Por consiguiente, se espera que la tasa de disolución y la biodisponibilidad de la formulación combinada que comprende losartán sean insatisfactorias porque la formulación se expone en primer lugar al líquido gástrico ácido que tiene un valor de pH bajo cuando se administra por vía oral. Además, el amlodipino puede inmovilizarse en el interior de la formulación debido a la gelificación del losartán. Por ejemplo, tal como puede observarse en la fig. 1, que son los resultados del ejemplo de prueba 1, un comprimido preparado mezclando simplemente los dos fármacos no cumple con el criterio de disolución de amlodipino, es decir, el 80% a 30 min. Por tanto, una formulación combinada aceptable debe estar libre del problema de gelificación del losartán incluso a una condición de pH bajo.

El segundo problema es que la estabilidad farmacológica de una formulación combinada simple que mezcla los dos fármacos disminuye rápidamente debido a la influencia adversa del losartán sobre la estabilidad farmacológica del amlodipino.

Por consiguiente, la presente invención también incluye dentro de su alcance una formulación combinada de amlodipino y losartán en la que el contacto entre los dos fármacos se minimiza separando físicamente el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo del losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mejorando de ese modo las tasas de disolución y las estabilidades del amlodipino y losartán.

Según una realización de la presente invención, la formulación combinada de amlodipino-losartán puede prepararse usando una forma o gránulo separado de amlodipino con el fin de separar físicamente el amlodipino del losartán en la formulación. Es decir, la formulación combinada inventiva puede prepararse mediante un método que comprende las etapas de 1) granular amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener gránulos separados; y 2) mezclar la parte de gránulos separados con una mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las formulaciones combinadas de los ejemplos 1 a 4 preparadas mediante este método muestran una tasa de disolución potenciada de amlodipino manteniendo a la vez una tasa de disolución satisfactoria de losartán (véanse las figuras 1 a 3), y también muestran una alta estabilidad farmacológica de amlodipino (véase la tabla 1), en comparación con la formulación combinada del ejemplo comparativo 1, que es un comprimido obtenido usando una mezcla simple de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

formulación inventiva en la que el amlodipino y el losartán están separados entre sí, puede tomar la forma de un comprimido de losartán recubierto con amlodipino. Un comprimido de este tipo puede prepararse mediante un método que comprende las etapas de disolver o dispersar amlodipino en una disolución de recubrimiento, y recubrir un comprimido de losartán con el dispersante resultante. Este comprimido puede comprender además una capa de separación entre el comprimido de losartán y la capa de recubrimiento de amlodipino. La disolución de recubrimiento usada en el procedimiento de dispersión de amlodipino puede ser una disolución de uno de los materiales de recubrimiento conocidos, que pueden incluir pero no se limitan a metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC).

Por consiguiente, en una realización adicional, la presente invención también incluye dentro de su alcance una composición para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, separándose la parte que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la parte que contiene losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización, la presente invención también incluye dentro de su alcance una composición para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preparándose la composición granulando por separado amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener una parte de gránulos de amlodipino, y mezclando la parte de gránulos de amlodipino con una mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición de la presente invención puede comprender además una capa de recubrimiento aplicada sobre la parte de gránulos de amlodipino.

su alcance una composición para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está en forma de un comprimido de losartán o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, recubierto con amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la composición de la presente invención puede comprender además una capa de separación.

En la composición inventiva para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares, los gránulos de amlodipino y la mezcla que comprende losartán pueden comprender respectivamente portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, fosfato de calcio, glicina, almidón, disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y silicato compuesto) y aglutinantes de granulación (por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga). Además, la composición inventiva puede comprender además lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

En una realización preferida de la presente invención, la parte de gránulos de amlodipino puede comprender amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes en cantidades correspondientes a una razón en peso en el intervalo de 1:10 a 1:60. Cuando la razón en peso es menos de 1:10, la tasa de disolución de la composición se vuelve escasa (véanse los ejemplos 5-7 y la figura 4), y cuando es más de 1:60, la composición se vuelve demasiado voluminosa para una administración fácil.

Además, en la composición de la presente invención, puede usarse amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cantidades correspondientes a una razón en peso en el intervalo de 1:2,5 a 1:20, preferiblemente de 1:5 a 1:10.

La composición de la presente invención puede administrarse en forma de un comprimido, una cápsula o múltiples partículas a través de diversas vías de administración oral incluyendo cavidad oral, boca e hipogloso. Sin embargo, debe entenderse que la vía de administración de la composición inventiva debe determinarse por el médico encargado basándose en los síntomas y requisitos del paciente.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición farmacéutica inventiva que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

a) granular en húmedo y secar una mezcla de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una parte de gránulos de amlodipino; y

b) mezclar la parte de gránulos de amlodipino obtenida en la etapa a) con una parte de mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos tienen la finalidad de ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: Preparación del comprimido combinado I

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
celulosa microcristalina	70,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	60,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
povidona	3,0 mg
agua purificada	70,0 mg
- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

Se granularon en húmedo los componentes de la parte de gránulos de amlodipino usando 70,0 mg/comprimido de agua purificada, se hicieron pasar a través de una malla de 20 y se secaron para obtener la parte de gránulos que

tenía las cantidades especificadas del componente. Se mezcló la parte de gránulos de amlodipino seca con los componentes de la parte de mezcla de losartán según las cantidades correspondientes, y se formuló la mezcla resultante para dar un comprimido combinado que tenía 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán.

Ejemplo 2: Preparación del comprimido combinado II

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
manitol	70,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	60,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
povidona	3,0 mg
agua purificada	70,0 mg
- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg
manitol	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

- 5 Se preparó un comprimido combinado que contenía 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, excepto por el uso de manitol en lugar de celulosa microcristalina.

Ejemplo 3: Preparación del comprimido combinado III

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	15,68 mg
celulosa microcristalina	140,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	120,0 mg
glicolato sódico de almidón	24,0 mg
povidona	6,0 mg
agua purificada	140,0 mg
- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

- 10 Se preparó un comprimido combinado que contenía 10 mg de amlodipino y 50 mg de losartán repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, excepto por el uso de los componentes descritos en la parte de gránulos de amlodipino en el doble de las cantidades correspondientes, respectivamente.

Ejemplo 4: Preparación del comprimido combinado IV

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	15,68 mg
celulosa microcristalina	140,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	120,0 mg
glicolato sódico de almidón	24,0 mg
povidona	6,0 mg
agua purificada	140,0 mg
- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	100,0 mg
celulosa microcristalina	160,0 mg
glicolato sódico de almidón	24,0 mg
estearato de magnesio	4,0 mg

Se preparó un comprimido combinado que contenía 10 mg de amlodipino y 100 mg de losartán repitiendo el procedimiento del ejemplo 3, excepto por el uso de los componentes descritos en la parte de mezcla de losartán en el doble de las cantidades correspondientes, respectivamente.

- 15 Ejemplo 5: Preparación del comprimido combinado V

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
celulosa microcristalina	35,0 mg

dihidrogenofosfato de calcio	30,0 mg
glicolato sódico de almidón	6,0 mg
povidona	1,5 mg
agua purificada	35,0 mg

- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, excepto por el uso de los excipientes restantes en una cantidad de 10 partes en peso basándose en 1 parte en peso de camsilato de amlodipino en el procedimiento de preparación de la parte de gránulos de amlodipino.

Ejemplo 6: Preparación del comprimido combinado VI

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
celulosa microcristalina	231,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	198,0 mg
glicolato sódico de almidón	40,0 mg
povidona	10,0 mg
agua purificada	462,0 mg

- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

- 5 Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 1, excepto por el uso de los excipientes restantes en una cantidad de 60 partes en peso basándose en 1 parte en peso de camsilato de amlodipino en el procedimiento de preparación de la parte de gránulos de amlodipino.

Ejemplo 7: Preparación del comprimido combinado VII

- Parte de gránulos de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	15,68 mg (10 mg de amlodipino)
celulosa microcristalina	462,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	396,0 mg
glicolato sódico de almidón	80,0 mg
povidona	20,0 mg
agua purificada	924,0 mg

- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg
celulosa microcristalina	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

- 10 Se preparó un comprimido combinado repitiendo el procedimiento del ejemplo 3, excepto por el uso de los excipientes restantes en una cantidad de 60 partes en peso basándose en 1 parte en peso de camsilato de amlodipino en el procedimiento de preparación de la parte de gránulos de amlodipino.

Ejemplo de referencia 8: Preparación de un comprimido de dos capas

- Parte del comprimido de amlodipino -	
camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
celulosa microcristalina	70,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	60,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
povidona	3,0 mg
agua purificada	70,0 mg

- Parte de mezcla de losartán -	
losartán potásico	50,0 mg

celulosa microcristalina	80,0 mg
glicolato sódico de almidón	12,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

5 Se granularon en húmedo los componentes descritos en la parte del comprimido de amlodipino usando 70,0 mg/comprimido de agua purificada, se hicieron pasar a través de una malla de 20 y se secaron, según las cantidades correspondientes. Se formuló la parte de gránulos de amlodipino seca para dar un comprimido usando una máquina de prensado de comprimidos de dos capas (MRC-45, Sejong Pharmatech), se añadieron los componentes descritos en la parte de mezcla de losartán al mismo según las cantidades correspondientes, y se formuló la mezcla resultante para dar un comprimido de dos capas que contenía 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán.

Ejemplo comparativo 1: Preparación de un comprimido por compresión directa de amlodipino y losartán no separados

camsilato de amlodipino	7,84 mg (5 mg de amlodipino)
celulosa microcristalina	150,0 mg
dihidrogenofosfato de calcio	60,0 mg
glicolato sódico de almidón	24,0 mg
povidona	3,0 mg
losartán potásico	50,0 mg
estearato de magnesio	2,0 mg

10 Se mezclaron entre sí todos los componentes descritos en el ejemplo 1 según las cantidades correspondientes y se formuló la mezcla para dar un comprimido por compresión directa que contenía 5 mg de amlodipino y 50 mg de losartán.

Ejemplo de prueba 1: Prueba de disolución de amlodipino

15 Se sometieron cada uno del comprimido combinado preparado en el ejemplo 1 y el comprimido de una mezcla no separada preparado en el ejemplo comparativo 1 a una prueba de disolución de fármacos en las siguientes condiciones.

- Condiciones de prueba -

Efluente: 500 ml de HCl 0,01 N (pH 2,0)

Sistema de la prueba de disolución: método de paleta de la USP, 75 rpm

20 Temperatura: 37°C

- Condiciones analíticas -

Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 25 cm) rellena con gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía líquida de 5 µm

Fase móvil: una mezcla de metanol y dihidrogenofosfato de potasio 0,03 M (600:400, v/v)

25 Detector: espectrofotómetro ultravioleta (237 nm)

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

Volumen de inyección: 20 µl

- Criterio de la tasa de disolución -

más del 80% a 30 min.

30 - Resultados -

35 Tal como se muestra en la figura 1, el comprimido combinado de amlodipino-losartán preparado en el ejemplo 1 mostró una tasa de disolución de amlodipino dos veces mayor en comparación con la del comprimido por compresión directa de una mezcla no separada preparado en el ejemplo comparativo 1. Además, la tasa de disolución del comprimido preparado en el ejemplo comparativo 1 no satisfizo el criterio requerido, mientras que la del comprimido del ejemplo 1 cumplió el criterio.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de disolución de losartán

Se sometieron cada uno del comprimido combinado preparado en el ejemplo 1 y el comprimido de una mezcla no separada preparada en el ejemplo comparativo 1 a una prueba de disolución de fármacos en las siguientes

condiciones.

- Condiciones de prueba -

Efluente: agua purificada

Sistema de la prueba de disolución: método de paleta de la USP, 50 rpm

5 Temperatura: 37°C

- Condiciones analíticas -

Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 25 cm) rellena con gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía líquida de 5 µm

Fase móvil:

10 fase móvil A - tampón fosfato:acetonitrilo (850:150, v/v)

fase móvil B - acetonitrilo

sistema del gradiente de concentración

Tiempo (min)	Fase móvil A%	Fase móvil B%
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Detector: espectrofotómetro ultravioleta (250 nm)

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

15 Volumen de inyección: 10 µl

- Criterio de la tasa de disolución -

más del 85% a 45 min.

- Resultados -

20 Tal como se muestra en la figura 2, el comprimido combinado de amlodipino-losartán preparado en el ejemplo 1 y el comprimido de una mezcla no separada preparado en el ejemplo comparativo 1 no mostraron ninguna diferencia significativa en las tasas de disolución de losartán, y los dos comprimidos cumplieron el criterio. Esto sugiere que la granulación separada de amlodipino no afecta a la tasa de disolución de losartán.

Ejemplo de prueba 3: Prueba de disolución de amlodipino para las formulaciones de los ejemplos 1 a 4

25 Se sometieron cada uno de los comprimidos combinados de los ejemplos 1 a 4, que se prepararon usando un gránulo separado, respectivamente, a una prueba de disolución de fármacos en las mismas condiciones de prueba y analíticas del ejemplo de prueba 1.

- Resultados -

Tal como puede observarse en la figura 3, los comprimidos combinados preparados en los ejemplos mostraron tasas de disolución de amlodipino similares independientemente de la diferencia en el contenido o tipo de componentes.

30 Ejemplo de prueba 4: Prueba de disolución de amlodipino para las formulaciones de los ejemplos 1, 5 y 6

Se sometieron cada uno de los comprimidos combinados preparados en los ejemplos 1, 5 y 6 a una prueba de disolución de fármacos en las mismas condiciones de prueba y analíticas del ejemplo de prueba 1.

- Resultados -

35 Tal como se muestra en la figura 4, el comprimido obtenido en el ejemplo 6, que se preparó usando los excipientes restantes en una cantidad de 60 partes en peso basándose en 1 parte en peso de camsilato de amlodipino, mostró una tasa de disolución de amlodipino similar a la de la formulación obtenida en el ejemplo 1, mientras que el comprimido del ejemplo 5, que se preparó usando los excipientes restantes en una cantidad de 10 partes en peso basándose en 1 parte en peso de camsilato de amlodipino, mostró una tasa de disolución ligeramente menor que la de la formulación del ejemplo 1. La tasa de disolución a 30 min de la formulación obtenida en el ejemplo 5 es del

80%, que cumplió el criterio, y por consiguiente, puede esperarse que la tasa de disolución de la formulación inventiva se vuelva insatisfactoria cuando la cantidad de los excipientes restantes sea menos de 10 partes en peso.

Ejemplo de prueba 5: Prueba de disolución de amlodipino para las formulaciones del ejemplo 1 y el ejemplo de referencia 8

- 5 Se sometieron cada uno del comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1 y el comprimido de dos capas obtenido en el ejemplo de referencia 8 a una prueba de disolución de fármacos en las mismas condiciones de prueba y analíticas del ejemplo de prueba 1.

- Resultados -

- 10 Tal como se muestra en la figura 5, el comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1 y el comprimido de dos capas obtenido en el ejemplo de referencia 8 mostraron tasas de disolución similares independientemente de la diferencia en las formas de la formulación. Por consiguiente, esto sugiere que la formulación inventiva preparada usando un gránulo separado de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mostraría una tasa de disolución satisfactoria independientemente de la forma de formulación.

Ejemplo de prueba 6: Prueba de estabilidad de amlodipino

- 15 Se realizó una prueba de estabilidad para el comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1, que se preparó usando un gránulo separado, y el comprimido de una mezcla no separada obtenido en el ejemplo comparativo 1 en las siguientes condiciones.

Condiciones de incubación: botella de HDPE a 40°C/el 75% de humedad relativa

Tiempo de incubación: 0, 1, 2, 4 y 6 meses

- 20 Objeto de prueba: amlodipino

Condiciones analíticas: las condiciones analíticas del ejemplo 1

Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Formulación	0	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses
Ejemplo 1	100,3%	100,2%	99,6%	98,9%	99,1%
Ejemplo comparativo 1	100,2%	97,8%	94,9%	90,3%	85,7%

- 25 Tal como se muestra en la tabla 1, el comprimido combinado obtenido en el ejemplo 1, que se preparó usando un gránulo separado, mostró una alta estabilidad de fármaco en comparación con el comprimido de una mezcla no separada obtenido en el ejemplo comparativo 1.

- 30 Tal como se describió anteriormente, la composición inventiva que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede conseguir efectos terapéuticos mejorados para trastornos cardiovasculares. Además, cuando se administra, la composición inventiva preparada usando un gránulo separado de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporciona tasa de disolución y de estabilidad mejoradas en relación con la composición de una mezcla no separada de amlodipino y losartán.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están separados físicamente entre sí, pudiendo obtenerse dicha composición mediante un método que comprende las etapas de granular amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener una parte de gránulos de amlodipino, y mezclar la parte de gránulos de amlodipino con una parte de mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 

5
2. Composición según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según la reivindicación 1, que comprende además una capa de recubrimiento formada sobre la parte de gránulos de amlodipino.
 

10
3. Composición según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según la reivindicación 1, en la que la parte de gránulos de amlodipino y la parte de mezcla comprenden además excipientes farmacéuticamente aceptables.
 

15
4. Composición según la reivindicación 3 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según la reivindicación 1, en la que la parte de gránulos de amlodipino comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades correspondientes a una razón en peso en el intervalo de 1:10 a 1:60.
 

20
5. Composición según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de amlodipino es camsilato de amlodipino.
 

25
6. Composición según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de losartán es losartán potásico.
 

25
7. Composición según la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares según la reivindicación 1, en la que los trastornos cardiovasculares se seleccionan del grupo que consiste en angina de pecho, hipertensión, vasoespasma arterial, trombosis venosa profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio
 

30
8. Método para preparar la composición según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
  - a) granular en húmedo y secar una mezcla de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una parte de gránulos de amlodipino; y
  - b) mezclar la parte de gránulos de amlodipino obtenida en la etapa a) con una parte de mezcla que comprende losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables.
 

35

Fig.1

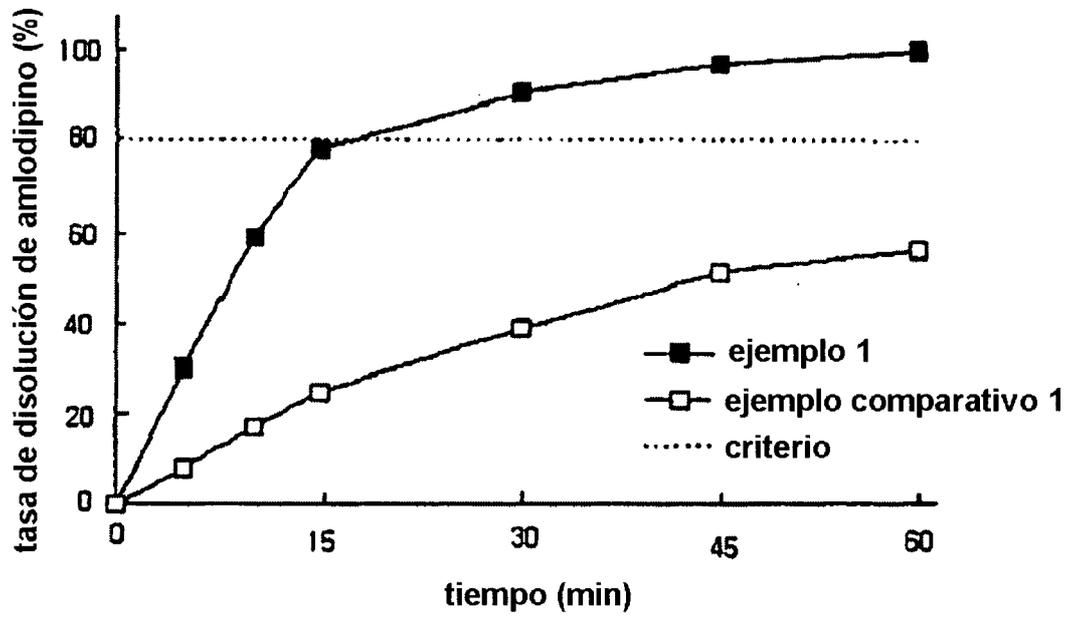


Fig. 2

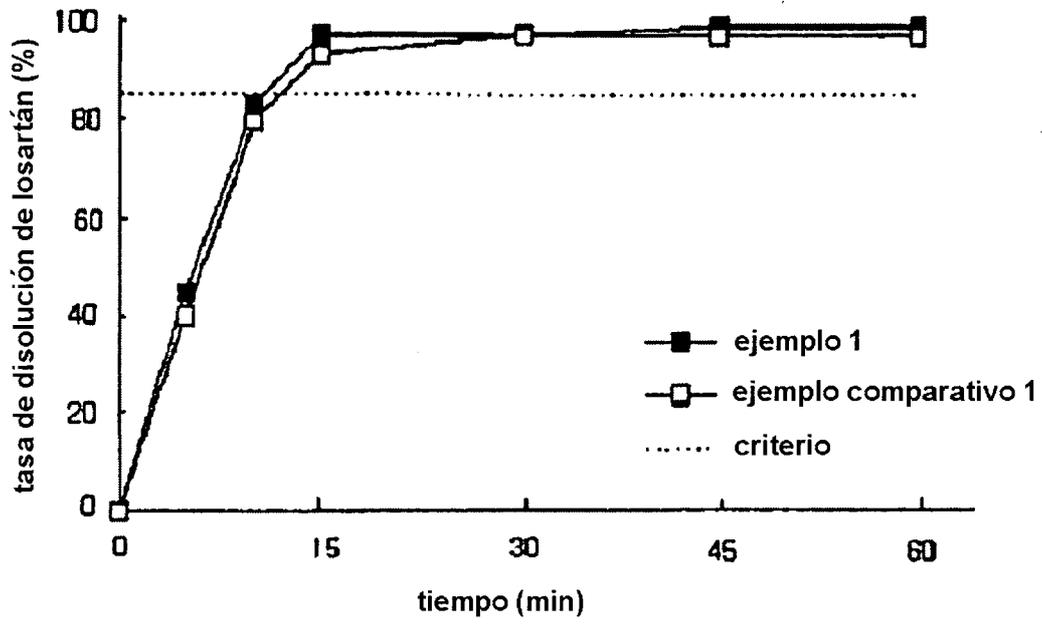


Fig. 3

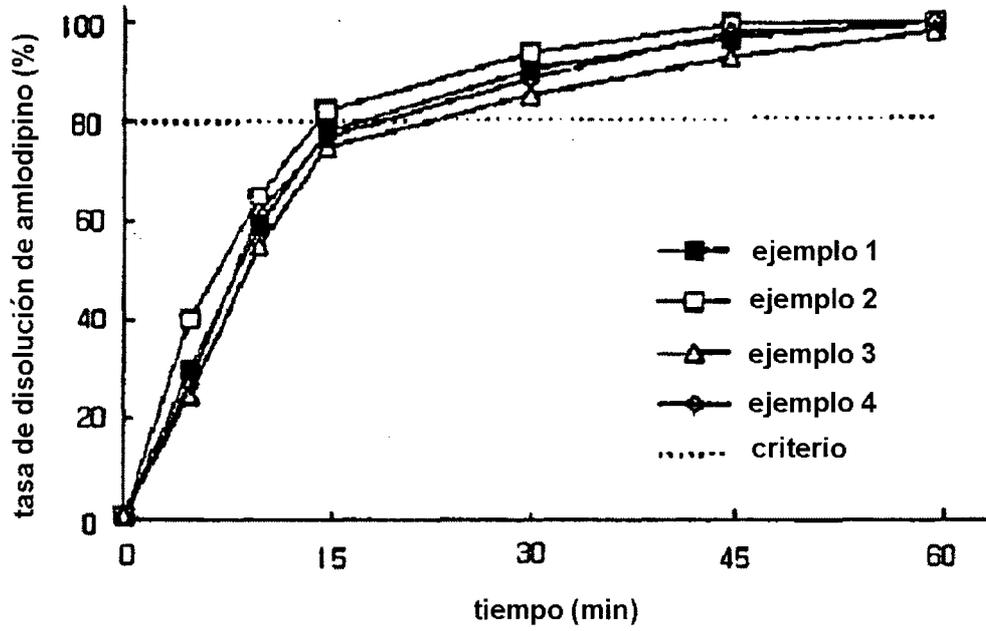


Fig. 4

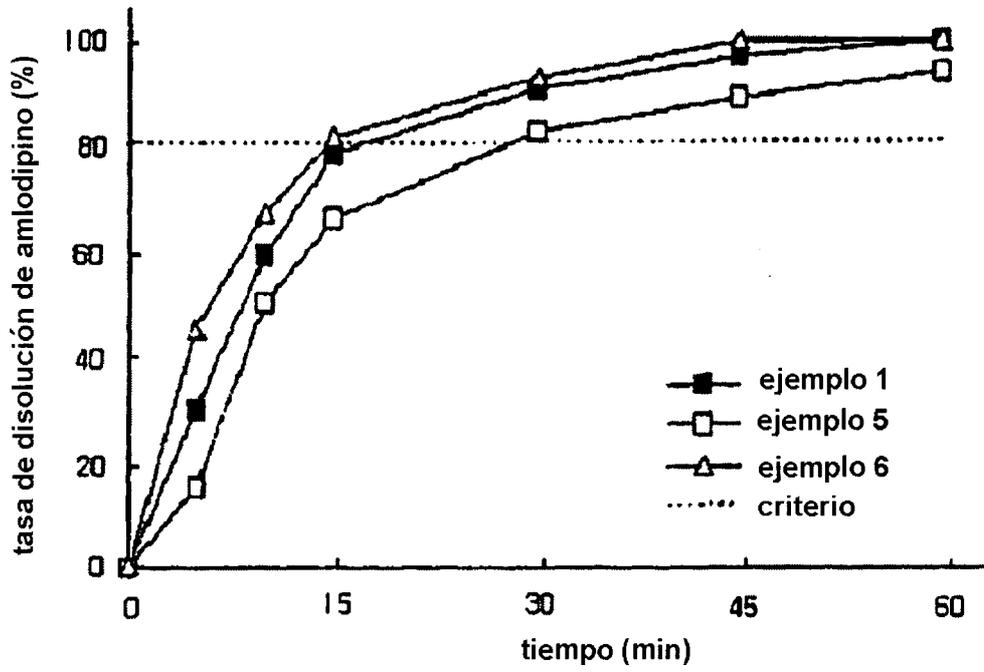
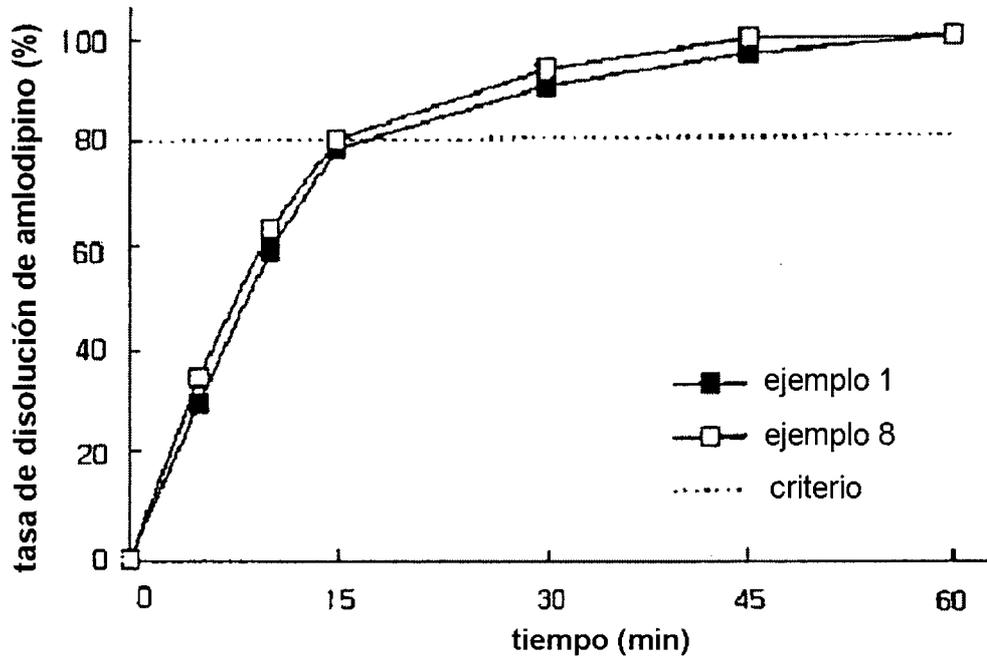


Fig. 5



El ejemplo 8 es un ejemplo de referencia