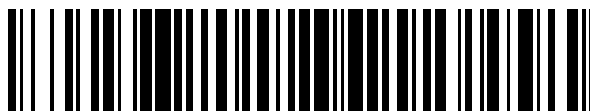


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 606**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2009 E 09838934 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2391365**

54 Título: **Composición farmacéutica sólida que comprende amlodipina y losartán**

30 Prioridad:

**23.01.2009 KR 20090005840**

**24.09.2009 KR 20090090540**

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

**13.01.2015**

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;  
PARK, JAE HYUN;  
KIM, YONG IL;  
KIM, KYEONG SOO;  
YIM, HO TAEK y  
IM, JI HYUN**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 526 606 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 sólida que comprende amlodipina y losartán

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida para prevenir o tratar trastornos cardiovasculares que comprende amlodipina y losartán, que puede mantener un nivel elevado y estable de las velocidades de disolución de amlodipina y losartán incluso en condiciones de pH bajo.

10

**Antecedentes de la invención**

En el tratamiento de la hipertensión para reducir los riesgos de complicaciones tales como enfermedades cardíacas coronarias y enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, apoplejía, insuficiencia cardíaca, e infarto de miocardio, es más importante mantener la presión sanguínea dentro de un intervalo normal en una base coherente que simplemente reducir el nivel de presión sanguínea en sí mismo. En consecuencia, se necesitan agentes antihipertensivos que sean eficaces para el tratamiento de la hipertensión a largo plazo. Además, la terapia avanzada que usa una combinación de dos o más fármacos que tienen diferentes acciones farmacológicas hace posible mejorar los efectos preventivos o terapéuticos, a la vez que se disminuyen los efectos secundarios que aparecen debido a la administración a largo plazo de un solo fármaco.

Los fármacos antihipertensivos notables incluyen diuréticos, agentes simpaticolíticos y vasodilatadores. Los vasodilatadores son los fármacos antihipertensivos prescritos más ampliamente, y se dividen en varios grupos de acuerdo con sus acciones farmacológicas que incluyen inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina), antagonistas de los receptores de la angiotensina II y bloqueadores de los canales de calcio.

Amlodipina es el nombre genérico del dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5-piridina. El besilato de amlodipina se comercializa en la actualidad como Novasc (marca comercial). La amlodipina es un bloqueador de los canales de calcio de larga duración que es útil en el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, hipertensión, e insuficiencia cardíaca congestiva.

Losartán es el nombre genérico del 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1*H*-imidazol-5-metanol, que se ha desvelado en las Patentes de Estados Unidos N° 5.608.075; N° 5.138.069; y N° 5.153.197. El losartán potásico está disponible en el mercado como Cozaar (nombre comercial). El losartán bloquea la interacción de la angiotensina II y su receptor, y se usa principalmente para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastorno circulatorio periférico por isquemia, isquemia del miocardio (angina de pecho), neuropatía diabética, y glaucoma, y además para prevenir el avance de la insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio.

El documento de patente WO 2008/069612 y el documento de patente WO 2005/070463 describen comprimidos que comprenden amlodipina, el losartán y glicolato sódico de almidón como un agente disgregante para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El documento de patente WO 2008/044862 desvela comprimidos de dos capas que comprenden amlodipina, el losartán y cospovidona como un agente disgregantes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El documento de patente WO 2006/048208 desvela comprimidos que comprenden telmisartán y amlodipina con glicolato sódico de almidón o cospovidona como un agente disgregante.

Los presentes inventores han encontrado que una formulación combinada que comprende amlodipina y losartán que tiene diferentes actividades farmacológicas es útil para el tratamiento de la hipertensión, y han realizado intensos estudios en tal formulación combinada.

50

Sin embargo, cuando la formulación combinada de amlodipina y losartán se prepara simplemente mezclando los dos fármacos, se produce una gelificación del losartán no deseada: el losartán se disuelve fácilmente en agua purificada y se libera fácilmente a un pH relativamente alto (por ejemplo, pH 6,8), pero se libera muy lentamente a un pH bajo (por ejemplo, pH 2,0 o pH 1,2) debido a la gelificación. En el caso del Cozaar (nombre comercial), se usa una preparación de losartán disponible en el mercado, la cantidad de losartán liberado en los 30 minutos iniciales es inferior a un 30 % en un intervalo de pH de 1,2 a 2,0. En tal formulación combinada de amlodipina y losartán, la amlodipina también se puede bloquear en el gel de losartán.

Por lo general, una preparación administrada por vía oral experimenta una desintegración y disolución en el estómago que tiene un pH bajo, y por lo tanto, una velocidad de disolución baja de un principio activo a un pH bajo en una preparación puede dar como resultado una disminución significativa de su biodisponibilidad.

Además, teniendo en cuenta el hecho de que el pH del estómago de un adulto normal varía ampliamente en un intervalo de 1,0 a 3,5 y la  $C_{\text{máx}}$  del losartán después de la ingestión de alimentos se llegar a reducir en aproximadamente un 10 %, se necesita el desarrollo de tal formulación combinada de amlodipina-losartán capaz de

65

mantener una velocidad de disolución relativamente constante en tal variación de pH en el estómago.

### Sumario de la Invención

- 5 La invención se refiere a las realizaciones tal como se define en los artículos 1-6 que siguen a continuación:
1. Una composición farmacéutica sólida que comprende amlodipina y losartán como principios activos, y un agente disgregante que es una mezcla de al menos dos componentes seleccionados entre el grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, y crospovidona para uso en la prevención o en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.
  2. La composición para uso de acuerdo con el artículo 1, en la que el agente disgregante es una mezcla de glicolato sódico de almidón y crospovidona.
  3. La composición para uso de acuerdo con el artículo 1, en la que el agente disgregante es una mezcla de glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica.
  4. La composición para uso de acuerdo con el artículo 1, en la que el agente disgregante se usa en una cantidad que varía de aproximadamente un 2,5 a aproximadamente un 30 % en peso en base al peso total de la composición.
  5. La composición para uso de acuerdo con el artículo 4, en la que el agente disgregante se usa en una cantidad que varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 15 % en peso en base al peso total de la composición.
  6. La composición para uso de acuerdo con el artículo 1, en la que los trastornos cardiovasculares se seleccionan entre el grupo que consiste en angina de pecho, hipertensión, vasoespasma arterial, trombosis venosa profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, e infarto de miocardio.
- En consecuencia, es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica sólida que contiene amlodipina y losartán, que presenta una fluctuación mínima en las velocidades de disolución de los principios activos con variación del pH, es decir, un nivel elevado y estable de las velocidades de disolución de amlodipina y losartán incluso en condiciones de pH bajo.
- De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende amlodipina y losartán como principios activos, y un agente disgregante que es una mezcla de al menos dos componentes seleccionados entre el grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, y crospovidona para uso en la prevención o en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

### 40 Breve descripción de las figuras

Los objetivos y características anteriores y otros de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman en conjunto con las figuras adjuntas que muestran:

- 45 FIGURAS 1 y 2: velocidades de disolución de losartán en un jugo gástrico artificial (pH 1,2) y en HCl 0,01 N (pH 2,0) observadas para los comprimidos combinados preparados en los Ejemplos 3 y 4, y en los Ejemplos Comparativos 1 y 5, y el comprimido de Cozaar (nombre comercial) (Ejemplo de Ensayo 2), respectivamente.

### Descripción detallada de la invención

50 La composición farmacéutica sólida de la presente invención que comprende los principios activos amlodipina y losartán, así como al menos dos agentes disgregantes específicos seleccionados entre glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, y crospovidona presenta velocidades de disolución de amlodipina y losartán elevadas en un intervalo de pH amplio a la vez que presenta una resistencia estructural suficiente cuando se formula.

55 El losartán usado en la presente invención puede ser una de las diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de losartán es losartán potásico.

En una realización, en base a una formulación unitaria (forma de administración sólida), el losartán potásico se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg. En otra realización, el losartán potásico se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 mg. En otra realización, el losartán potásico se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. En otra realización, el losartán potásico se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg.

65

La amlodipina usada en la presente invención puede ser una de las diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de amlodipina incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, besilato, y camsilato, pero no se limitan a las mismas. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de amlodipina es besilato de amlodipina o camsilato de amlodipina. Además, la amlodipina usada en la presente invención puede ser amlodipina racémica o S-amlodipina.

En una realización, en base a una formulación unitaria (forma de administración sólida), la amlodipina se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 20 mg. En otra realización, la amlodipina se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 1,875 a aproximadamente 15 mg. En otra realización, la amlodipina se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 mg. En otra realización, la amlodipina se usa convencionalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg. La cantidad prescrita de amlodipina se refiere a una cantidad de amlodipina libre presente en una forma de administración sólida correspondiente.

La composición de la invención comprende aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de administración sólida, combinada de amlodipina-losartán, en particular, comprende entre ellos de forma crítica un agente disgregante específico. A este respecto, los presentes inventores han encontrado que las velocidades de disolución de amlodipina y losartán dependen significativamente del tipo y del número de agentes disgregantes usados, especialmente, a un pH bajo. En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que tiene un tipo y un número de agentes disgregantes que son capaces de presentar velocidades de disolución optimizadas.

Con respecto al "agente disgregante", se hace referencia a materiales que funcionan acelerando la disgregación de una composición sólida en un jugo digestivo, aumentando de ese modo la velocidad de disolución de un principio activo incorporado en la misma. Al mismo tiempo, el uso excesivo del agente disgregante no permite una resistencia elevada de la preparación sólida que hace que su forma se mantenga durante el proceso de fabricación, envasado, transporte o almacenamiento. Es decir, es muy importante el uso de un tipo de agente disgregante adecuado en una cantidad adecuada con el fin de aumentar la solubilidad de una preparación sólida, especialmente un comprimido, sin causar una deformación estructural indeseable.

En una realización, el agente disgregante usado en la presente invención es una mezcla de al menos dos componentes seleccionados entre el grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, y crospovidona. En otra realización, el agente disgregante es una mezcla de glicolato sódico de almidón y crospovidona. En otra realización, el agente disgregante es una mezcla de glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica. En una realización, el agente disgregante se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente un 2,5 a aproximadamente 30 % en peso en base al peso total de la composición. En otra realización, el agente disgregante se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 15 % en peso en base al peso total de la composición.

Los presentes inventores han encontrado que la combinación de dos o más componentes entre los tres componentes que se han mencionado anteriormente conduce a una resistencia estructural y un aspecto de la disolución deseables de una formulación combinada de amlodipina-losartán. Además, a través de dicha técnica, tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención consigue una reducción de la cantidad total usada del agente disgregante, que da como resultado una mejora de la capacidad de formación de comprimidos. Cuando se usa glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica o crospovidona de una forma individual, aunque su cantidad sea excesiva, el retraso de la disolución debido a la gelificación del losartán no se inhibe de forma eficaz, y con frecuencia es difícil hacer una formulación en forma de administración oral debido a una fuerza de compresión no satisfactoria y un grado de abrasión elevado.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden incluir diluyentes tales como celulosa microcristalina, lactosa, manitol, citrato sódico, fosfato cálcico, glicina, almidón, y una mezcla de los mismos. En una realización, el diluyente se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 90 % en peso en base al peso total de la composición. En otra realización, el diluyente se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 70 % en peso en base al peso total de la composición.

Además de los diluyentes, los aditivos farmacéuticamente aceptables pueden incluir agentes estabilizantes, aglutinantes y lubricantes.

En una realización, el agente estabilizante usado en la presente invención puede ser un antioxidante. El uso de un antioxidante aumenta la estabilidad desde los principios activos frente a la reacción no deseada con otros aditivos farmacéuticamente aceptables durante un proceso de mezcla y frente a la deformación por el calor o la humedad en el tiempo, dando como resultado un aumento significativo de la estabilidad de la formulación combinada de amlodipina-losartán.

65

Los ejemplos representativos del antioxidante usado en la presente invención incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico, ácido ascorbil palmítico, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), piro-sulfito sódico, y una mezcla de los mismos. En una realización, el antioxidante es hidroxitolueno butilado.

- 5 Los ejemplos representativos del aglutinante usado en la presente invención incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona, macrogol, derivados de silicato tales como sílice dura, silicato de aluminio sintetizado, silicato cálcico, y metasilicato aluminato de magnesio, fosfatos tales como monohidrógeno fosfato cálcico, carbonatos tales como carbonato cálcico, y una mezcla de los mismos.
- 10 Los ejemplos representativos del lubricante usado en la presente invención incluyen ácido esteárico, estearato metálico tal como estearato cálcico y estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, aceites vegetales hidrogenados, ceras que tienen un punto de fusión elevado, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, dibehenato de glicerol, y una mezcla de los mismos.
- 15 La composición de la invención que comprende amlodipina y losartán puede proporcionar un aumento de los efectos preventivos o terapéuticos para trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, hipertensión, vasoespasmo arterial, trombosis venosa profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.
- 20 La composición de la invención se puede administrar en forma de un comprimido, una cápsula o partículas múltiples a través de diversas vías de administración oral que incluyen la cavidad oral, boca y nervio hipogloso. En una realización, la composición de la invención se puede formular en forma de comprimido y se puede administrar por vía oral. La composición de la invención se puede formular fácilmente en forma de comprimido por medio de mezcla de los componentes y formando comprimidos con ellos en conjunto.
- 25 En una realización, tal comprimido obtenido a partir de la composición de la invención puede tener una capa de revestimiento externo. El comprimido debería tener una dureza adecuada, es decir, una dureza media que varía de 5 kp a 30 kp cuando se mide antes de la formación de una capa de revestimiento externo.
- 30 La capa de revestimiento puede consistir en uno cualquiera de compuestos de alto peso molecular que son capaces de formar la película de revestimiento. La cantidad del revestimiento se debería reducir hasta un mínimo para facilitar la eficacia de la administración y de la fabricación, y puede estar en un intervalo de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10 % en peso en base al peso total de la formulación. En otra realización, puede estar en un intervalo de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 5 % en peso en base al peso total de la formulación.
- 35 Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

**Ejemplo 1: Preparación del comprimido combinado - (I)**

- Parte de mezcla -

losartán potásico	100,0 mg
camsilato de amlopídina	7,84 mg (5 mg de amlopídina)
celulosa microcristalina	250,0 mg
Manitol	63,16 mg
glicolato sódico de almidón	15,0 mg
Crospovidona	15,0 mg
Polivinilpirrolidona	5,0 mg

- Lubricante -

estearato de magnesio	4,0 mg
-----------------------	--------

- 40 Cada uno de losartán potásico, camsilato de amlopídina, celulosa microcristalina, manitol, glicolato sódico de almidón, crospovidona, y polivinilpirrolidona se pasaron a través de una malla de N° 20 y se mezclaron en una mezcladora de tipo V durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a esto una cantidad apropiada de estearato de magnesio (lubricante), se mezcló durante 5 minutos, y la mezcla resultante se sometió a formación de comprimidos
- 45 con una fuerza de compresión de aproximadamente 20 kN usando una máquina giratoria para formación de comprimidos (Sejong Pharmatek, MRC-45) para preparar un comprimido combinado de 100 mg de losartán - 5 mg de amlopídina.

De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 19,7 kp y de un 0,1 %, respectivamente, cuando se miden usando instrumentos para la dureza y para la medida de la abrasión de Erweka (25 rpm, 100 veces de caída libre), lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**5 Ejemplo 2: Preparación del comprimido combinado - (II)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de 15 mg de croscarmelosa sódica en lugar de 15 mg de crospovidona. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 18,5 kp y un 0,0 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo 3: Preparación del comprimido combinado - (III)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de cada uno de glicolato sódico de almidón y crospovidona en una cantidad de 25 mg. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 15,3 kp y un 0,2 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo 4: Preparación del comprimido combinado - (IV)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de glicolato sódico de almidón en una cantidad de 25 mg a la vez que se usan 25 mg of croscarmelosa sódica en lugar de 15 mg de crospovidona. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 14,5 kp y un 0,1 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo 5: Preparación del comprimido combinado - (V)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de crospovidona en una cantidad de 25 mg a la vez que se usan 25 mg de croscarmelosa sódica en lugar de 15 mg de glicolato sódico de almidón. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 17,1 kp y un 0,1 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo 6: Preparación del comprimido combinado - (VI)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de cada uno de glicolato sódico de almidón y crospovidona en una cantidad de 25 mg, mientras que se usaba adicionalmente croscarmelosa sódica en una cantidad de 25 mg. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 11,7 kp y un 0,3 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**40 Ejemplo 7: Preparación del comprimido combinado - (VII)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de cada uno de glicolato sódico de almidón y crospovidona en una cantidad de 40 mg. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 11,2 kp y un 0,2%, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo 8: Preparación del comprimido combinado - (VIII)**

Se preparó un comprimido combinado de 50 mg de losartán - 5 mg de amlopidina por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 excepto por el uso de losartán potásico en una cantidad de 50 mg. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 16,9 kp y un 0,3 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo Comparativo 1: Preparación del comprimido combinado - (IX)**

55

- Parte de mezcla -

losartán potásico	100,0 mg
camsilato de amlopidina	7,84 mg (5 mg de amlopidina)
celulosa microcristalina	250,0 mg
Manitol	63,16 mg
glicolato sódico de almidón	40,0 mg

Polivinilpirrolidona 5,0 mg

- Lubricante -

estearato de magnesio 4,0 mg

Se preparó un comprimido combinado de 100 mg de losartán - 5 mg de amlopidina por repetición del procedimiento del Ejemplo 1 usando los componentes específicos tal como se ha mostrado anteriormente. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 14,3 kp y un 0,3 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo Comparativo 2: Preparación del comprimido combinado - (X)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 excepto por el uso de glicolato sódico de almidón en una cantidad de 80 mg. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 4,7 kp y un 1,2 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es insuficiente y escasa.

**Ejemplo Comparativo 3: Preparación del comprimido combinado - (XI)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 excepto por el uso de 40 mg de croscarmelosa sódica en lugar de 40 mg de glicolato sódico de almidón. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 12,5 kp y un 0,2 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo Comparativo 4: Preparación del comprimido combinado - (XII)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 excepto por el uso de 40 mg de carboximetilcelulosa cálcica en lugar de 40 mg de glicolato sódico de almidón. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 14,9 kp y un 0,2 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

**Ejemplo Comparativo 5: Preparación del comprimido combinado - (XIII)**

Se preparó un comprimido combinado por repetición del procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 excepto por el uso de una mezcla de 25 mg de carboximetilcelulosa cálcica y 25 mg de almidón de maíz en lugar de 40 mg de glicolato sódico de almidón. De este modo se obtuvo una dureza media y un grado de abrasión del comprimido de 15,3 kp y un 0,1 %, respectivamente, lo que sugiere que la resistencia del comprimido es buena.

En lo sucesivo en el presente documento, las composiciones y propiedades (dureza y grado de abrasión) de las formulaciones obtenidas en los Ejemplos 1 a 8 y en los Ejemplos Comparativos 1 a 5 se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1**

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	E. C. 1	E. C. 2	E. C. 3	E. C. 4	E. C. 5
Relación de agente disgregante (%)	6,5	6,5	10,4	10,4	10,4	14,9	15,7	7,3	8,5	15,7	8,5	8,5	10,4
(a)	100	100	100	100	100	100	100	50	100	100	100	100	100
(b)	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84
(c)	15	15	25	25	-	25	40	15	40	80	-	-	-
(d)	15	-	25	-	25	25	40	15	-	-	-	-	-
(e)	-	15	-	25	25	25	-	-	-	-	40	-	-
(f)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	25
(g)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
(h)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	E. C. 1	E. C. 2	E. C. 3	E. C. 4	E. C. 5
(i)	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16
(j)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
(k)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Peso Total (mg/comprimido)	460	460	480	480	480	505	510	410	470	510	470	470	480
Dureza (kp)	19,7	18,5	15,3	14,5	17,1	11,7	11,2	16,9	14,3	4,7	12,5	14,9	15,3
Abrasión (%)	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2	0,3	0,3	1,2	0,2	0,2	0,1

- (a) losartán potásico
- (b) camsilato de amlopidina
- (c) glicolato sódico de almidón
- (d) crospovidona
- (e) croscarmelosa sódica
- (f) carboximetilcelulosa cálcica
- (g) almidón de maíz
- (h) celulosa microcristalina
- (i) manitol
- (j) polivinilpirrolidona
- (k) estearato de magnesio

#### Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de disolución de la amlopidina

Cada uno de los comprimidos combinados de losartán - amlopidina obtenidos en los Ejemplos 1 a 8 y en los Ejemplos Comparativos 1 a 5 se sometieron a un ensayo de disolución del fármaco en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

- 10 - Condiciones del ensayo -  
Efluente: 900 ml de jugo gástrico artificial (pH 1,2)  
Sistema del ensayo de disolución: método de palas de USP, 50 rpm  
Temperatura: 37 °C
- 15 - Condiciones analíticas -  
Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm) cargada con gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía líquida de 5 µm  
Fase móvil: una mezcla de metanol y dihidrógeno fosfato potásico 0,03 M (600:400, v/v)  
Detector: espectrofotómetro de ultravioleta (350 nm)  
Caudal: 1,5 ml/min  
20 Volumen de inyección: 20 µl



Tabla 2

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	E. C. 1	E. C. 2	E. C. 3	E. C. 4	E. C. 5
①	75,3	77,2	90,5	92,8	88,8	92,1	93,5	92,5	38,3	56,2	45,5	26,3	25,3
②	90,9	90,2	95,1	99,4	96,2	95,9	98,1	99,0	52,1	75,4	68,4	40,2	41,5

① Velocidad de disolución de la amlopídina a los 30 min (%)

② Velocidad de disolución de la amlopídina a los 60 min (%)

Tal como se muestra en la Tabla 2, las velocidades de disolución de la amlopídina a los 30 y a los 60 minutos de los comprimidos combinados obtenidos en los Ejemplos 1 a 8 fueron de un 75 % o superior y de un 90 % o superior, 5 respectivamente, mientras que las obtenidas en los Ejemplos Comparativos 1 a 5 presentaron velocidades de disolución de amlopídina incluso menores. Especialmente, aunque el comprimido obtenido en el Ejemplo Comparativo 2 tiene una dureza baja de 4,7 kp, su velocidad de disolución de amlopídina a los 30 minutos no fue más allá de un 60 %.

#### 10 Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de disolución del losartán

Cada uno de los comprimidos combinados obtenidos en los Ejemplos 3 and 4, y en los Ejemplos Comparativos 1 y 5, y 100 mg de comprimido de Cozaar (nombre comercial) se sometieron a un ensayo de disolución del fármaco en las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2.

15

- Condiciones del ensayo -

Efluente: 900 ml de jugo gástrico artificial (pH 1,2) o HCl 0,01 N (pH 2,0)

Sistema del ensayo de disolución: método de palas de USP, 50 rpm

Temperatura: 37 °C

20

- Condiciones analíticas -

Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno: 4,6 mm, longitud: 15 cm) cargada con gel de sílice octadecilsilanizado para cromatografía líquida de 5 µm

Fase móvil:

25

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

fase móvil B - sistema de gradiente de concentración de acetonitrilo

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

Detector: espectrofotómetro de ultravioleta (250 nm)

Caudal: 1,5 ml/min

30

Volumen de inyección: 10 µl

- Resultados -

El sistema de ensayo de disolución mencionado anteriormente (método de palas de USP, 50 rpm) es el que se usa 35 más ampliamente para evaluar una velocidad de disolución del fármaco para las formulaciones orales, y el efluente usado (el jugo gástrico artificial (pH 1,2) o HCl 0,01 N (pH 2,0)) tiene un pH similar al del tracto gastrointestinal.

Tal como se muestra en las Figuras 1 y 2, los comprimidos combinados obtenidos en los Ejemplos 3 y 4 40 presentaban velocidades de disolución de losartán incluso más elevadas que las de los comprimidos obtenidos en los Ejemplos Comparativos 1 y 5, y el comprimido de Cozaar (nombre comercial) que es una formulación individual de losartán.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, se debería reconocer que 45 los expertos en la materia pueden hacer diversas modificaciones y cambios en la invención que también entrar dentro del alcance de la invención, tal como se define con las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende amlodipina y losartán como principios activos, y un agente disgregante que es una mezcla de al menos dos componentes seleccionados entre el grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, y crospovidona para uso en la prevención o en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente disgregante es una mezcla de glicolato sódico de almidón y crospovidona.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente disgregante es una mezcla de glicolato sódico de almidón y croscarmelosa sódica.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente disgregante se usa en una cantidad que varía de aproximadamente un 2,5 a aproximadamente un 30 % en peso en base al peso total de la composición.
5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el agente disgregante se usa en una cantidad que varía de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 15 % en peso en base al peso total de la composición.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los trastornos cardiovasculares se seleccionan entre el grupo que consiste en angina de pecho, hipertensión, vasoespasmo arterial, trombosis venosa profunda, hipertrofia cardíaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva, e infarto de miocardio.

FIG. 1

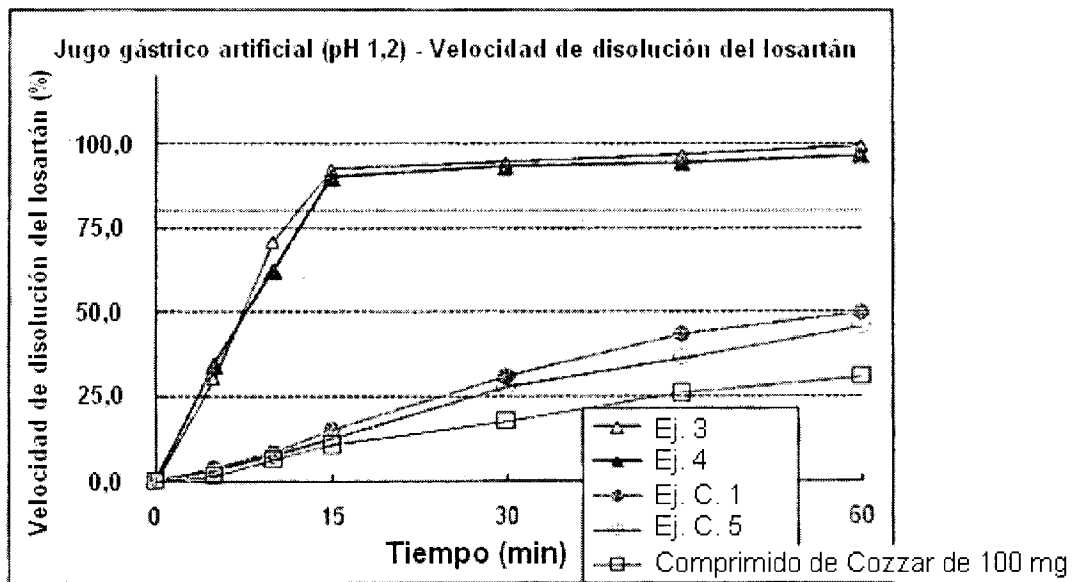


FIG. 2

