(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 634 090**

(51) Int. Cl.:

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***A61K 31/4178*** | (2006.01) | ***A61P 9/12*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/4184*** | (2006.01) | ***A61P 3/00*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/519*** | (2006.01) | ***A61P 3/06*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/41*** | (2006.01) | ***A61P 3/10*** | (2006.01) |
| ***A61K 45/06*** | (2006.01) | ***A61K 9/16*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/4439*** | (2006.01) | ***A61K 9/00*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/505*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 9/20*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 9/48*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 9/14*** | (2006.01) | | |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2009** **PCT/CN2009/000823**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2010** **WO10009618**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009** **E 09799934 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 2322175**

(54) Título: **Composición farmacéutica para tratar la hipertensión y síndrome metabólico y uso de la misma**

(30) Prioridad:

**24.07.2008 CN 200810133757**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**26.09.2017**

(73) Titular/es:

**LUNAN PHARMACEUTICAL GROUP CORPORATION (100.0%)**
**No. 209, Hongqi Road**
**Linyi City Shandong Province 276006, CN**

(72) Inventor/es:

**ZHAO, ZHIQUAN**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 634 090 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 para tratar la hipertensión y síndrome metabólico y uso de la misma

### Campo técnico

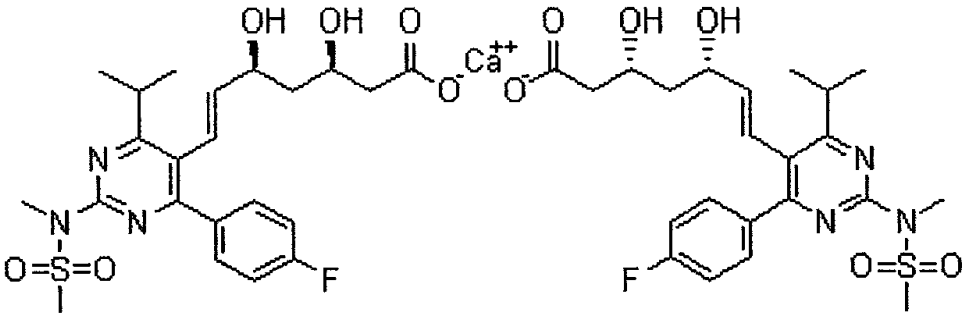
La presente invención se refiere al campo farmacéutico, y específicamente se refiere a una composición farmacéutica y al uso de la misma en la preparación de un medicamento para tratar la hipertensión y el síndrome metabólico.

### Antecedentes de la técnica

La hipertensión deteriora principalmente los vasos sanguíneos de los humanos, produciendo angioesclerosis arterial y arteriactia, que generalmente se denominan “arterioesclerosis”. Cuando se combina la hipertensión con diabetes mellitus, el daño a los vasos sanguíneos se volvería acelerado y más grave y las condiciones de los pacientes empeorarían rápidamente, a los que deberá aplicarse tratamiento activo. La hipertensión es una de las enfermedades cardiovasculares más comunes y está estrechamente relacionada con alguna de las enfermedades humanas más fatales, tales como enfermedad cardiaca coronaria, enfermedades cerebrovasculares, etc. Aunque la incidencia de la hipertensión en China no es tan alta como en países occidentales, aumenta año a año. Con la mejora del nivel de vida y la degradación del medio ambiente, el número de pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, hiperlipemia e hipercolesterolemia se mantiene en aumento. De acuerdo con el informe, el número de pacientes de hipertensión en China ha alcanzado 150 millones al final de 2003 y aumenta a una velocidad de 5 millones al año. Se ha puesto gran atención en todo el mundo a las investigaciones de hipertensión, desde la patogenia hasta la prevención clínica y el tratamiento de la enfermedad.

Los antagonistas del receptor de angiotensina II son la primera elección entre los fármacos antihipertensores, que tienen un nuevo mecanismo antihipertensor. Exhibe efectos antihipertensores estables, buenos efectos curativos, acción a largo plazo y buena conformidad. Los fármacos de sartán incluyen losartán, irbesartán, candesartán, tasosartán, eprosartán, temisartán, valsartán, etc., en los que el losartán es la primera generación de inhibidores del receptor de angiotensina II no peptídicos para la administración oral desarrollados por Merck & Co., Inc., y se encuentra el primero entre los fármacos de sartán en el mundo. El losartán se lanzó por primera vez en Suecia en junio, 1994 y alcanzó la protección administrativa en China en 1996. El receptor de angiotensina II (AngII) tiene cuatro subtipos, AT1, AT2, AT3 y AT4, entre los que el receptor aT1 es el subtipo abrumadoramente predominante en los vasos sanguíneos, la corteza adrenal y el riñón de los humanos. Las medicinas actualmente usadas en el tratamiento clínico son inhibidores selectivos del receptor AT1 tales como losartán, que pueden bloquear diversos efectos farmacológicos producidos por AngII endógena y exógena (incluyendo la promoción de la vasocnostricción, la liberación de aldosterona, etc.), selectivamente actúan en los receptores AT1 sin afectar a las funciones de otros receptores de hormonas o canales iónicos importantes en cardiovascular, o que inhiben la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II) que degrada la bradiquinina, o que afectan a los procesos metabólicos de AngII y bradiquinina. Como una primera elección de fármaco antihipertensor, el losartán tiene las ventajas de potentes efectos, actuación a largo plazo, buen cumplimiento, junto con efectos renoprotectores pero pocos efectos adversos de tos seca.

La rosuvastatina cálcica es un fármaco de estatina sintetizado que se desarrolló por Shionogi Co., Ltd. (Shionogi Company, Osaka) y se asignó a AstraZeneca UK Limited en abril de 1998. La rosuvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxil-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, y puede usarse en el tratamiento de ateroma, hiperlipemia, hipercolesterolemia familiar y enfermedades similares. La fórmula molecular de rosuvastatina cálcica se muestra como sigue:




En vista de los resultados de los ensayos clínicos y los datos de comparación entre estatinas, la rosuvastatina cálcica es de hecho una “súper estatina”, que tiene efectos antilipémicos extremadamente buenos, y es con mucha diferencia el fármaco antilipémico más potente.

La solicitud de patente china CN1738617 desvela el uso de una composición que comprende telmisartán y atorvastatina en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares, cardiopulmonares o renales.

De acuerdo con el informe de “Effect of Valsartan and Atorvastatin on Intima-Media Thickness of Common Carotid Artery in Patients with Hypertension”, Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis, Artículo 2, 2005, el valsartán combinado con atorvastatina es más eficaz que el valsartán solo revirtiendo el grosor de la íntima-media carotídeo en pacientes con hipertensión primaria.

Aunque la combinación de los sartanos y las estatinas mencionados podría traer efectos tanto antihipertensores como antilipémicos como se describe en los anteriores solicitud de patente y documento, estos efectos no son suficientes para pacientes hipertensos quienes pueden tener el riesgo de enfermedades cardiovasculares, ya que la hipertensión crónica puede resultar en daños a órganos clave tales como el sistema cardiovascular y el riñón. En consecuencia, el objeto del tratamiento antihipertensor no es solamente reducir la presión sanguínea al nivel deseado, sino también rectificar los factores de riesgo coexistentes tales como enfermedades cardiovasculares. Mientras tanto, debe seleccionarse un medicamento adecuado para mejorar trastornos metabólicos y la prognosis de los pacientes. Por lo tanto, se desea en el tratamiento clínico encontrar una terapia de combinación multifármaco que pueda tratar enfermedades hipertensoras, mientras que controle eficazmente la incidencia de enfermedades cardiovasculares asociadas y mejorar más potentemente la supervivencia y la prognosis de los pacientes hipertensos.

**Sumario de la invención**

El objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica para tratar hipertensión o síndrome metabólico, controlando eficazmente la incidencia de enfermedades cardiovasculares asociadas y más potentemente mejorar la supervivencia y la prognosis de pacientes hipertensos. Mientras se reduce la presión reducida al nivel deseado, se rectifican los factores de riesgo coexistentes tales como enfermedades cardiovasculares, se mejoran los trastornos metabólicos y la prognosis de los pacientes y se aumenta la tasa de supervivencia de los pacientes hipertensos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes principios activos

1) losartán;
2) una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona; y
3) una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina.

En una realización de la presente invención, la relación en peso de losartán, una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona y una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es 1: (0,01~4) : (0,01~3,5), en la que, el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona se calcula como pioglitazona y el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina se calcula como rosuvastatina.

Preferentemente, la relación en peso de losartán, una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona y una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es 1: (0,02~1) : (0,02~1), en la que, el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona se calcula como pioglitazona y el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina se calcula como rosuvastatina.

En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona en la composición farmacéutica de la presente invención es clorhidrato de pioglitazona.

En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina en la composición farmacéutica de la presente invención es rosuvastatina cálcica.

En vista del reciente progreso de la investigación clínica en la terapia antihipertensiva y la tendencia del desarrollo de enfermedades hipertensas, la presente invención introduce de forma inventiva la pioglitazona, un fármaco anti-diabético, en la terapia antihipertensiva existente y logra efectos de tratamiento extraordinarios. Los experimentos demuestran que la composición farmacéutica del losartán, la pioglitazona y la rosuvastatina de acuerdo con la presente invención no solamente exiben significativos beneficios antihipertensores, sino también reducen eficazmente el daño de órganos clave tales como el sistema cardiovascular y el riñón provocados por la hipertensión crónica, rectifican eficazmente los factores de riesgo tales como enfermedades cardiovasculares, mejora los trastornos metabólicos y la prognosis de los pacientes y logra efectos sinérgicos buenos e inesperados en el tratamiento y el control de diversas complicaciones cardiovasculares provocadas por la hipertensión. Los resultados de determinación de hipertrofia cardiaca y el grosor de la íntima-media carotídeo en ratas demuestran que la composición farmacéutica proporcionada por la presente invención puede revertir la hipertrofia cardiaca y controlar eficazmente la incidencia de enfermedades cardiovasculares, lo que demuestra sus ventajas en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los resultados de determinación de la microalbúmina urinaria en ratas demuestran que la composición farmacéutica de la presente invención tiene efectos renoprotectores y puede

retrasar eficazmente el daño al riñón de pacientes con hipertensión.

Como también se describe en el presente documento, se ha confirmado por una gran cantidad de investigaciones experimentales que la administración combinada de uno de irbesartán, candesartán, tasosartán, eprosartán, temisartán y valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma también puede revertir la hipertrofia cardiaca en ratas, exhibiendo efectos antihipertensores remarcables, reduciendo eficazmente el daño a los órganos clave tales como el sistema vascular y el riñón provocados por la hipertensión crónica, rectificando eficazmente los factores de riesgo tales como las enfermedades cardiovasculares, reduciendo la microalbúmina urinaria y protegiendo el riñón del daño provocado por la hipertensión. Mientras tanto, también puede mejorar los trastornos metabólicos y exhibir ciertos efectos en el tratamiento del síndrome metabólico.

En consecuencia, la presente invención proporciona un uso de la composición farmacéutica de la presente invención para preparar un medicamento para tratar la hipertensión o el síndrome metabólico.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de la presente invención para su uso en un método para tratar hipertensión o síndrome metabólico, que comprende la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la presente invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica como se describe anteriormente para su uso en el tratamiento de hipertensión de o síndrome metabólico.

La frase “síndrome metabólico” se refiere a una afección patológica en la que coexisten varios trastornos metabólicos en un único paciente. En la presente invención, síndrome metabólico incluye obesidad (obesidad abdominal), resistencia a insulina, regulación de glucosa dañada, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, microalbuminuria e hiperuricemia, etc. La composición farmacéutica de la presente invención puede reducir eficazmente el colesterol total (TC, por sus siglas en inglés), el colesterol lipídico de alta densidad (HDLC, por sus siglas en inglés), la hemoglobina glicada (HbAIC, por sus siglas en inglés), la glucosa en sangre en ayunas (FBG, por sus siglas en inglés), la insulina en ayunas (FINS, por sus siglas en inglés) y el fibrinógeno (Fg) en pacientes con síndrome metabólico, controlar eficazmente los síntomas asociados de las enfermedades cardiovasculares y reducir la tasa de invalidez y la tasa de fatalidad.

La frase “cantidad eficaz” se refiere a una dosificación de la composición farmacéutica que podría producir efectos deseados de tratamiento en un paciente.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una formulación farmacéutica sólida, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, píldoras, píldoras de goteo, etc., dependiendo de las propiedades del fármaco y los requerimientos de administración convenientes para los pacientes. Dichos comprimidos incluyen comprimidos generales, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos efervescentes, comprimidos masticables, comprimidos multi-capa, comprimidos desintegrantes, comprimidos dispersables, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos de implante, comprimidos solubles, comprimidos de liberación sostenible, etc. La formulación farmacéutica sólida se emplea en la presente invención ya que tiene las ventajas de transporte y uso adecuados, vía de administración sencilla y factible y buena conformidad de los pacientes.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma de comprimidos, cápsulas o gránulos.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse siguiendo técnicas tradicionales con la adición de aditivos tradicionales tales como excipientes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manosa, sorbitol, almidón, dextrina, celulosa cristalina, goma arábiga, dextrano, etc.), lubricantes (estearato magnésico, estearato cálcico, polvos de talco, gel de sílice micronizada, ácido bórico, dodecilsulfato sódico, etc.), aglutinantes (hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.), agentes desintegrantes (hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carboximetil celulosa, carboximetil almidón, polivinilpirrolidona reticulada, etc.), emulsionantes (bentonita, hidróxido magnésico, hidróxido de aluminio, dodecilsulfato sódico, etc.), estabilizantes (p-hidroxibenzoato de metilo, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, fenol, ácido sórbico, ácido deshidroacético, etc.), agentes saborizantes (sacarosa, sabores, aspartamo, ciclodextrina, etc.), diluyentes, etc.

También descrito en el presente documento, la composición farmacéutica puede formularse también en comprimidos de liberación sostenida de acuerdo con los requerimientos de los pacientes, de tal manera que se regule la presión sanguínea eficazmente y de forma segura, manteniendo una concentración de fármaco en plasma relativamente estable y actuación a más largo plazo mediante la liberación lenta, y teniendo las ventajas de toxicidad y efectos secundarios reducidos y administración adecuada.

Los comprimidos de liberación sostenida preparados a partir de la composición farmacéutica usan derivados de celulosa o polímero de vinilo como la matriz de liberación sostenida, en los que la matriz puede ser una o más de

metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, carboxietil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y resina acrílica.

Las ventajas de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención radican en los siguientes aspectos:

1. La presente invención introduce de forma inventiva una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona, un fármaco anti-diabético, en la terapia antihipertensiva existente y logra efectos antihipertensores sinérgicos muy buenos. La administración combinada de sartanos, antagonistas del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
junto con pioglitazona, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo exhibe buenos efectos antihipertensores sinérgicos en investigaciones experimentales y observaciones clínicas.
2. La composición farmacéutica reduce significativamente la invidencia y el grado de efectos adversos. La administración tri-fármaco de un fármaco antihipertensor + un fármaco antihiperglucémico + un fármaco antilipémico resulta en un efecto sinérgico significativo en el tratamiento de la hipertensión, que reduce significativamente la dosificación de administración y reduce significativamente la incidencia y el grado de efectos adversos igualmente.
3. La administración a largo plazo de la composición farmacéutica de la presente invención da lugar a efectos beneficiosos en la tasa de supervivencia a largo plazo de pacientes hipertensos. Es el problema clínico más significativo objeto de la presente invención para proporcionar efectos positivos en la prognosis de los pacientes. Los fármacos antihipertensores tradicionales no tienen buena prevención y los efectos de tratamiento en las complicaciones provocadas por la hipertensión, tales como acciones cerebrales, daño renal, enfermedad cardiaca coronaria, etc., mientras que la composición farmacéutica de la presente invención puede tratar la hipertensión, mientras controla eficazmente la incidencia de enfermedades cardiovasculares asociadas, mejora además la supervivencia y la prognosis de pacientes con hipertensión, reduce la presión sanguínea al nivel deseado en el tratamiento antihipertensor, rectifica los factores de riesgo coexistentes tales como enfermedades cardiovasculares, mejora trastornos metabólicos y la prognosis de los pacientes y aumenta la tasa de supervivencia de pacientes hipertensos.
4. La composición farmacéutica de la presente invención tiene diversas aplicaciones. Debido al efecto sinérgico, la presente invención es adecuada para diversos tipos de pacientes de hipertensión, especialmente pacientes con hipertensión propensa a ictus y daño renal combinado con hipertensión. Adicionalmente, la presente invención también exhibe buenos efectos en la enfermedad cardiaca coronaria y angina combinadas con hipertensión, enfermedad vascular periférica, hipertensión senil, hipertensión gestacional e hipertensión resistente.
5. La composición farmacéutica de la presente invención logra los efectos deseados en el tratamiento del síndrome metabólico, que tiene alta morbilidad en la sociedad actual.

**Descripción detallada**

En lo sucesivo en el presente documento, la invención se explicará con más detalle con los siguientes ejemplos. Cualquier cambio y modificación que sean obvios para aquellos expertos en la materia se destinan a incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Nota: Como para cada componente de la composición farmacéutica en los siguientes ejemplos, el porcentaje en peso de clorhidrato de pioglitazona se calcula como pioglitazona y el porcentaje en peso de la rosuvastatina cálcica se calcula como rosuvastatina.

**Ejemplo 1: Comprimidos comunes**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 5 g |
| Losartán | 50 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 5 g |
| Almidón | 140 g |
| Dextrina | 120 g |
| Etanol al 50 % | Cantidad apropiada |
| Estearato magnésico | 1,0 g |

Proceso de fabricación: Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, losartán, clorhidrato de pioglitazona, almidón y dextrina se pesaron y se mezclaron uniformemente. Al polvo mixto, se añadió una cantidad apropiada de etanol al 50 %, y se mezcló uniformemente para obtener un material blando, que se dejó pasar a través de un tamiz de nailon de malla 18 para preparar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron a aproximadamente 60 ºC. El contenido de humedad de los gránulos secos debe controlarse por debajo del 1,5 %. Los gránulos secos se

granularon adicionalmente con un tamiz de malla 20, se mezclaron uniformemente con estearato magnésico y se presionaron para obtener el producto final.

**Ejemplo 2: Cápsulas**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 1 g |
| Losartán | 50 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 1 g |
| Celulosa microcristalina | 300 g |
| Gel de sílice micronizada | 12 g |

Proceso de fabricación: Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, losartán, clorhidrato de pioglitazona, celulosa microcristalina y gel de sílice micronizada se pesaron y se pulverizaron, se tamizaron con un tamiz de malla 100, se mezclaron uniformemente y después se cargaron directamente en cápsulas para obtener el producto final.

**Ejemplo 3: Comprimidos de doble capa**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 25 g |
| Manitol | 10 g |
| Lactosa | 40 g |
| Celulosa microcristalina | 20 g |
| Solución de PVP al 6 % en etanol al 95 % | 120 g |
| Estearato magnésico | 2 g |

Proceso de fabricación a: Se tamizó la rosuvastatina cálcica con un tamiz de malla 100 y el manitol, la lactosa y la celulosa microcristalina se tamizaron con un tamiz de malla 80. Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, manitol, lactosa y celulosa microcristalina se pesaron y se mezclaron uniformemente, a lo que se añadió una cantidad apropiada de solución de polivinilpirrolidona (PVP) al 6 % en etanol al 95 % para preparar gránulos. Los gránulos se secaron a 60 ºC y los gránulos secos se tamizaron con un tamiz de malla 16. Se añadió la cantidad prescrita de estearato magnésico a los gránulos secos.

| | |
|---|---|
| Losartán | 25 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 25 g |
| Almidón pregelatinizado | 50 g |
| Manitol | 50 g |
| Solución de PVP al 6 % en etanol al 95 % | 100 g |
| Gel de sílice micronizada | 5 g |

Proceso de fabricación b: Se tamizó el losartán y el clorhidrato de pioglitazona con un tamiz de malla 100 y el almidón pregelatinizado y el manitol se tamizaron con un tamiz de malla 80. Las cantidades prescritas de losartán, clorhidrato de pioglitazona, almidón pregelatinizado y manitol se pesaron y se mezclaron uniformemente, a lo que se añadió una cantidad apropiada de solución de PVP al 6 % en etanol al 95 % para preparar gránulos. Los gránulos se secaron a 60 ºC y los gránulos secos se tamizaron con un tamiz de malla 16. Se añadió la cantidad prescrita de gel de sílice micronizada a los gránulos secos.

Los gránulos fabricados a partir de los procesos de fabricación a y b se prensaron con una máquina de prensado de doble capa para obtener comprimidos de doble capa.

**Ejemplo 4: Comprimidos dispersables**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 25 g |
| Losartán | 50 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 25 g |
| Carboximetilcelulosa cálcica | 15 g |
| Polivinilpirrolidona reticulada | 15 g |
| Celulosa microcristalina | 140 g |
| Suspensión de almidón al 10 % | Cantidad apropiada |

| | |
|---|---|
| Estearato magnésico | 6 g |

Proceso de fabricación: Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, losartán y clorhidrato de pioglitazona se tamizaron con un tamiz de malla 100 y la carboximetilcelulosa cálcica, la polivinilpirrolidona reticulada y la celulosa microcristalina con un tamiz de malla 80. Los componentes anteriores se mezclaron uniformemente y se añadió una cantidad apropiada de suspensión de almidón al 10 % para preparar gránulos. Se añadió estearato magnésico a los gránulos y la mezcla se presionó para obtener el producto final.

**Ejemplo 5: Gránulos**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 35 g |
| Losartán | 10 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 40 g |
| Almidón | 200 g |
| Dextrina | 50 g |
| Polvo de sacarosa | 50 g |
| Etanol al 80 % | Cantidad apropiada |

Proceso de fabricación: Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, losartán, clorhidrato de pioglitazona, almidón, dextrina y polvo de sacarosa se pesaron y se mezclaron uniformemente. Al polvo mixto se añadió una cantidad apropiada de etanol al 80 % y se mezcló uniformemente para preparar un material blando, que se dejó pasar a través de un tamiz de nailon de malla 18 para para preparar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos se secaron a aproximadamente 60 ºC, se finalizó con un tamiz de malla 20 y se envasó para obtener el producto final.

**Ejemplo 6: Comprimidos desintegrantes**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 1 g |
| Losartán | 100 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 1 g |
| Carboximetilcelulosa sódica reticulada | 10 g |
| Celulosa microcristalina | 100 g |
| Polivinilpirrolidona | 20 g |
| Solución de PVP al 5 % en etanol al 60 % | Cantidad apropiada |
| Gel de sílice micronizada | 5 g |

Proceso de fabricación: Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, losartán y clorhidrato de pioglitazona se pesaron, se granularon en un lecho fluidizado con celulosa microcristalina como una carga, carboximetilcelulosa sódica reticulada y polivinilpirrolidona como agentes desintegrantes, solución de PVP al 5 % en etanol al 60 % como un aglutinante y gel de sílice micronizada como un deslizante y después se presionó para obtener el producto final.

**Ejemplo 7: Comprimidos de liberación sostenida**

| | |
|---|---|
| Rosuvastatina cálcica | 10 g |
| Losartán | 50 g |
| Clorhidrato de pioglitazona | 15 g |
| Hidroxipropilmetil celulosa | 80 g |
| Polivinilpirrolidona | 100 g |
| Lactosa | 85 g |
| Gel de sílice micronizada | 100 g |

Proceso de fabricación: Las cantidades prescritas de rosuvastatina cálcica, losartán y clorhidrato de pioglitazona se mezclaron uniformemente con cantidades prescritas de hidroxipropilmetil celulosa y lactosa. Después se añadió polivinilpirrolidona como un aglutinante para preparar gránulos, que se secaron de 40 ºC a 80 ºC para obtener gránulos secos. La cantidad prescrita de sílice micronizada se añadió como un lubricante a los gránulos secos, se mezcló uniformemente y se presionó para obtener el producto final.

**Ejemplo 8: Efectos del tratamiento de la composición farmacéutica de la presente invención en la presión sanguínea y la hipertrofia cardiaca en ratas espontáneamente hipertensas**

1. Animales experimentales y grupos animales

Ochenta y ocho ratas espontáneamente hipertensas (machos, peso corporal (300 ± 20) g, proporcionadas por Pharmacological Center for New Medicine of Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd.) se alimentaron durante una semana para su aclimatación y después se dividieron aleatoriamente en ocho grupos con once animales en cada grupo.

Grupo control modelo: administración intragástrica del mismo volumen de solución salina fisiológica;
Grupo P: 0,5 mg/(kg·d) de pioglitazona;
Grupo L: 5 mg/(kg·d) de losartán;
Grupo R: 0,5 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
Grupo L + R: 5 mg/(kg·d) de losartán + 0,5 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
Grupo P + R: 0,5 mg/(kg·d) de pioglitazona + 0,5 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
Grupo L+ P: 5 mg/(kg·d) de losartán + 0,5 mg/(kg·d) de pioglitazona;
Composición farmacéutica de la presente invención: 5 mg/(kg·d) of losartán + 0,5 mg/(kg·d) de pioglitazona + 0,5 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
A cada grupo se dio administración intragástrica una vez al día cada día durante diez semanas. Durante el experimento, se grabaron la dieta, el estado de supervivencia y los comportamientos de los animales y los animales se pesaron una vez al día cada día y las dosis de administración se ajustaron de acuerdo con los pesos corporales. Los animales se sacrificaron después de diez semanas y sus corazones se tomaron para determinar los pesos de los ventrículos izquierdos y se calcularon índices de ventrículos izquierdos.

2. Métodos experimentales y resultados

2.1. Efectos de la composición farmacéutica de la presente invención en la presión sanguínea de ratas espontáneamente hipertensas

La temperatura se controló entre 18 ºC y 22 ºC, la humedad se controló entre el 45 % y el 65 % y se usó luz natural interior. Se midió la presión sanguínea arterial de la cola de una rata consciente con un Monitor de Presión sanguínea no invasivo inteligente BP-2006A (proporcionado por Beijing Softron Co., Ltd.). Las presiones sanguíneas se midieron cinco veces entre dos y cinco horas después de la administración intragástrica en la primera semana, la tercera semana, la quinta semana y la octava semana, respectivamente. El valor promedio de las presiones sanguíneas se usó como la presión sanguínea de la muestra.

Tabla 1: Efectos de la composición farmacéutica de la presente invención en la presión sanguínea de ratas espontáneamente hipertensas (Ẋ±S, n = 11) (mmHg)

| Grupos | Antes del tratamiento | Después del tratamiento | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Primera semana | Tercera semana | Quinta semana | Octava semana |
| Grupo control modelo | 169±9,1 | 171±9,1 | 175±8,3 | 176±9,5 | 180±8,0 |
| Grupo P | 172±8,3 | 172±9,5 | 168±8,6 | 171±7,7 | 172±8,4 |
| Grupo L | 171±11,6 | 168±7,9 | 162±8,5 | 155±8,1$^{\bullet}$ | 156±7,2$^{\bullet}$ |
| Grupo R | 168±7,5 | 166±8,3 | 168±10,8 | 170±8,3 | 169±7,7$^{\bullet}$ |
| Grupo L + R | 171±8,5 | 165±9,4 | 160±8,7 | 152±12,8$^{\bullet}$ | 149±8,5$^{\bullet\bullet}$ |
| Grupo P + L | 169±8,6 | 166±13,7 | 167±9,4 | 168±8,9 | 167±11,4$^{\bullet}$ |
| Grupo L + P | 172±12,8 | 164±8,1 | 157±13,2$^{\bullet}$ | 150±9,7$^{\bullet\bullet}$ | 149±7,0$^{\bullet\bullet}$ |
| Composición farmacéutica de la presente invención | 170±7,7 | 158±8,6$^{\bullet}$ | 144±7,1$^{\bullet\bullet}$** | 135±7,0$^{\bullet\bullet\blacktriangledown}$**# | 131±7,9$^{\bullet\bullet\blacktriangledown}$**# |

● p<0,05, en comparación con el grupo control modelo, ●● p<0,01, en comparación con el grupo control modelo, ▼ p<0,05, en comparación con el grupo L + P, ** p<0,01, en comparación con el grupo P + R, # p<0,05, en comparación con el grupo L + R.

Los resultados indicaron que la combinación de rosuvastatina, losartán y pioglitazona tienen un efecto sinérgico disminuyendo las presiones sanguíneas de ratas espontáneamente hipertensas. Como se muestra a partir de los datos de las presiones sanguíneas medidas en la quinta semana y la séptima semana, la administración combinada de los tres fármacos exhibió buenos efectos sinérgicos, sin importar la administración de losartán y rosuvastatina en combinación con pioglitazona, de pioglitazona y rosuvastatina en combinación con losartán o de losartán y pioglitazona en combinación con rosuvastatina.

2.2. Mediciones del peso del corazón, el peso del ventrículo izquierdo, el peso corporal y el índice de hipertrofia del ventrículo izquierdo (peso del ventrículo izquierdo/peso corporal):

Después de sacrificarse con cloruro potásico al 10 % (2 mmol/l, 1 ml/rata), se pesaron las ratas. Se sacó el corazón y las aortas y los tejidos conectivos fuera del corazón se retiraron. El corazón se limpió lavándolo, se secó con un papel de filtro y se pesó. El ventrículo izquierdo se pesó después de que se retiraran los atrios y se calculó una relación del peso de ventrículo izquierdo al peso de ventrículo derecho.

Tabla 2: Efectos de la composición farmacéutica de la presente invención en la hipertrofia cardiaca de ratas espontáneamente hipertensas (X±S, n = 8) (g)

| Grupos | Peso corporal | Peso del ventrículo izquierdo | Peso del ventrículo izquierdo/ peso corporal (× $10^{-3}$) |
|---|---|---|---|
| Grupo control modelo | 306±14 | 1,03±0,11 | 3,37±0,33 |
| Grupo P | 299±12 | 0,986±0,06 | 3,30±0,25 |
| Grupo L | 301±16 | 0,873±0,10 | 2,90±0,26● |
| Grupo R | 304±15 | 0,960±0,08 | 3,16±0,24● |
| Grupo L + R | 302±15 | 0,846±0,15 | 2,80±0,19●● |
| Grupo P + L | 305±13 | 0,946±0,14 | 3,10±0,23 |
| Grupo L + P | 298±16 | 0,820±0,12 | 2,75±0,21●● |
| Composición farmacéutica de la presente invención | 303±14 | 0,76±0,09 | 2,51±0,14●●▼**# |

● p<0,05, en comparación con el grupo control modelo, ●● p<0,01, en comparación con el grupo control modelo, ▼ p<0,05, en comparación con el grupo L + P, ** p<0,01, en comparación con el grupo P + R, # p<0,05, en comparación con el grupo L + R.

Los resultados indicaron que la combinación de rosuvastatina, losartán y pioglitazona podrían revertir eficazmente la hipertrofia del ventrículo izquierdo en ratas espontáneamente hipertensas y la combinación triple de rosuvastatina, losartán y pioglitazona tiene un buen efecto sinérgico en el tratamiento de la hipertrofia cardiaca en ratas espontáneamente hipertensas. Los buenos efectos sinérgicos se lograron mediante la administración de losartán y rosuvastatina en combinación con pioglitazona, de pioglitazona y rosuvastatina en combinación con losartán o de losartán y pioglitazona en combinación con rosuvastatina.

**Ejemplo 9: Efectos de tratamiento de la composición farmacéutica de la presente invención en la microalbúmina urinaria y el grosor de la íntima-media carotídeo de las arterias carótidas en ratas espontáneamente hipertensas**

1. Animales experimentales y grupos animales

Sesenta y cuatro ratas espontáneamente hipertensas (machos, peso corporal (300 ± 20) g, proporcionadas por Pharmacological Center for New Medicine of Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd.) se alimentaron durante una semana para su aclimatación y después se dividieron aleatoriamente en ocho grupos con ocho ratas en cada grupo.

Grupo control modelo: administración intragástrica del mismo volumen de solución salina fisiológica;
Grupo P: 1,5 mg/(kg·d) de pioglitazona;
Grupo L: 5 mg/(kg·d) de losartán;
Grupo R: 1 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
Grupo L + R: 5 mg/(kg·d) de losartán + 1 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
Grupo P + R: 1,5 mg/(kg·d) de pioglitazona + 1 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
Grupo L + P: 5 mg/(kg·d) de losartán + 1,5 mg/(kg·d) de pioglitazona;
Composición farmacéutica de la presente invención: 5 mg/(kg·d) of losartán + 1,5 mg/(kg·d) de pioglitazona + 1 mg/(kg·d) de rosuvastatina cálcica;
A cada grupo se dio administración intragástrica una vez al día cada día y se alimentaron con dieta de alto azúcar y altas grasas durante seis meses. Durante el experimento, se grabaron la dieta, el estado de supervivencia y los comportamientos de los animales y los animales se pesaron una vez al día cada día y las dosis de administración se ajustaron de acuerdo con los pesos corporales.

2. Métodos experimentales y resultados

2.1. Mediciones de la microalbúmina urinaria

Reactivos:

1. Solución de ácido acético glacial al 10 % (v/v) (pH 2,8).
2. 0,303 mol/l de solución tampón de glicina-ácido acético glacial (pH 3,0): 22,72 g de glicina se pesaron y se diluyeron con solución de ácido acético glacial al 10 % en 1000 ml, a lo que se añadieron 100 mg de $NaN_3$. La solución tampón puede mantenerse durante un año a temperatura ambiente después de sellarse.
3. Solución madre de azul de bromofenol (1,924 mmol/l): 257,36 mg de BPB se pesaron de forma precisa y se disolvieron en 200 ml con etanol absoluto. La solución madre puede mantenerse durante un año en un refrigerador a 4 ºC.
4. Agente desarrollador del azul de bromofenol (0,231 mmol/l): a 60 ml de solución madre de BPB, se añadieron 2,5 ml de Triton X-100 y después se diluyó a 500 ml con solución tampón de glicina-ácido acético glacial. El agente desarrollador puede mantenerse durante un año a temperatura ambiente después de sellarse.

Recogida y detección de muestras: las ratas se sacaron y se alimentaron en una jaula metabólica en la cuarta semana, la octava semana, la doceava semana y la dieciseisava semana, respectivamente, y se realizó una recogida urinaria de doce horas durante la noche. Las cantidades urinarias se grabaron de forma precisa. Se muestrearon 4 ml de orina, se trataron con azida sódica y se centrifugaron a 2000 r/min durante 10 min. Se recogió el sobrenadante y se almacenó en un congelador a -20 ºC antes de la medición de la albúmina urinaria. Se muestrearon 2 ml de orina almacenada y se añadió 1 ml de agente desarrollador y se mezcló uniformemente (evitando la generación de burbujas de aire). La absorbancia A se determinó con un espectrofotómetro UV a 600 nm.

Tabla 3: Efectos de la composición farmacéutica de la presente invención en microalbúmina urinaria en ratas espontáneamente hipertensas (Ẋ+S)

| Grupos | n | Absorbancia A (600 nm) |
|---|---|---|
| Grupo control modelo | 8 | 0,6851±0,117 |
| Grupo P | 8 | 0,5714±0,124$^{\bullet}$ |
| Grupo L | 8 | 0,6132±0,130 |
| Grupo R | 8 | 0,5672±0,114$^{\bullet}$ |
| Grupo L + R | 8 | 0,5136±0,108$^{\bullet}$ |
| Grupo P + L | 8 | 0,4925±0,105$^{\bullet\bullet}$ |
| Grupo L + P | 8 | 0,4968±0,104$^{\bullet\bullet}$ |
| Composición farmacéutica de la presente invención | 8 | 0,3554±0,101$^{\bullet\bullet\blacktriangledown *\#}$ |

● p<0,05, en comparación con el grupo control modelo, $^{\bullet\bullet}$ p<0,01, en comparación con el grupo control modelo, ▼ p<0,05, en comparación con el grupo L + P, $^{**}$ p<0,01, en comparación con el grupo P + R, $^{\#}$ p<0,05, en comparación con el grupo L + R.

Los resultados indicaron que la combinación de rosuvastatina, losartán y pioglitazona podrían disminuir la microalbúmina urinaria y proteger el riñón del daño provocado por la hipertensión y la combinación triple de rosuvastatina, losartán y pioglitazona tiene un buen efecto sinérgico en la microalbúmina urinaria en ratas espontáneamente hipertensas. Los buenos efectos sinérgicos se lograron mediante la administración de losartán y rosuvastatina en combinación con pioglitazona, de pioglitazona y rosuvastatina en combinación con losartán o de losartán y pioglitazona en combinación con rosuvastatina.

2.2. Mediciones del grosor de la íntima-media carotídeo

Después de que el animal se anestesiara y se fijara, se inyectó tinte azul de Even (60 mg/kg) a través de la arteria femoral. Después de 30 minutos, se realizó la perfusión de miocardio con un 0,9 % de solución salina fisiológica como un perfundido a una presión de perfusión de 13,3 kPa hasta que el efluente se volvió transparente. Después, se perfundió paraformaldehído al 4 % en solución salina fisiológica durante 10 minutos para la fijación *in situ* (la presión de perfusión fue la misma que anteriormente). La sección de la arteria carótida teñida con azul de Even se tomó y se fijó adicionalmente con solución de formalina, y se muestrearon tres partes, es decir, las partes frontal, media y trasera y se embebieron en parafina, y después se rebanaron discontinuamente para obtener 8 a 10 capas, que se tiñeron con HE. Se seleccionaron aleatoriamente tres secciones vasculares y se metieron en un sistema de procesamiento de imágenes de ordenador para realizar una medición de imagen computarizada, calculando de esta manera el grosor de la íntima-media.

Tabla 4: Efectos de la composición farmacéutica de la presente invención en el grosor de la íntima-media en ratas espontáneamente hipertensas (Ẍ+S, n = 8)

| Grupos | Grosor de la íntima máximo (mm) | Relación de grosor de la íntima a media |
|---|---|---|
| Grupo control modelo | 0,1386±0,0229 | 2,0638±0,4361 |
| Grupo P | 0,0958±0,0217• | 1,8325±0,3182 |
| Grupo L | 0,0926±0,0126• | 1,8055±0,3345 |
| Grupo R | 0,1153±0,0205 | 2,0754±0,4167 |
| Grupo L + R | 0,0793±0,0209•• | 1,4236±0,2824• |
| Grupo P + L | 0,0826±0,0256•• | 1,7627±0,2996•• |
| Grupo L + P | 0,0848±0,0142•• | 1,6704±0,2578•• |
| Composición farmacéutica de la presente invención | 0,0632±0,202••▼*# | 1,2106±0,2256••▼*# |

● p<0,05, en comparación con el grupo control modelo, •• p<0,01, en comparación con el grupo control modelo, ▼ p<0,05, en comparación con el grupo L + P, ** p<0,01, en comparación con el grupo P + R, # p<0,05, en comparación con el grupo L + R.

Los resultados indicaron que la combinación de rosuvastatina, losartán y pioglitazona podrían mejorar eficazmente el grosor de la íntima media en ratas espontáneamente hipertensas y la combinación triple de rosuvastatina, losartán y pioglitazona tiene un buen efecto sinérgico en el grosor de la íntima-media carotídeo de la carótida en ratas espontáneamente hipertensas. Los buenos efectos sinérgicos se lograron mediante la administración de losartán y rosuvastatina en combinación con pioglitazona, de pioglitazona y rosuvastatina en combinación con losartán o de losartán y pioglitazona en combinación con rosuvastatina.

**Ejemplo 10: Efectos de tratamiento de la composición farmacéutica de la presente invención en pacientes que padecían síndrome metabólico**

1. Información general

Sesenta y cuatro pacientes con síndrome metabólico se seleccionaron de aquellos que recibieron tratamiento en el Hospital de Linyi People de marzo de 2007 a junio de 2008 y se dividieron aleatoriamente en un grupo control y un grupo experimental.

Grupo control: veintiún hombres y once mujeres, cuyas edades estaban entre 61 y 72 y cuyos índices de masa corporal (IMC) estaban entre 26 y 30;

Grupo experimental: diecinueve hombres y trece mujeres, cuyas edades estaban entre 62 y 70 y cuyos índices de masa corporal (IMC) estaban entre 25,5 y 31;

Antes del tratamiento, todos los pacientes se sometieron a análisis de lípidos sanguíneos (incluyendo colesterol total (TC), colesterol lipídico de alta densidad (HDLC)) y detección de hemoglobina glicada (HbAIC), glucosa en sangre en ayunas (FBG), insulina en ayunas (FINS) y fibrinógeno (Fg).

Los pacientes que padecían síndrome metabólico se seleccionaron de acuerdo con la normativa diagnóstica para la diabetes mellitus tipo II y la hipertensión realizada por WHO en 1999 y con referencia a la normativa diagnóstica para el síndrome metabólico realizada por el US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) en 2000, mientras que se excluyeron casos de hipertensión primaria, fallo cardiaco (por encima de grado II), enfermedades en el hígado, el riñón y el sistema sanguíneo y similares.

2. Estrategia de tratamiento:

Los pacientes en el grupo control fueron administrados con 15 mg de pioglitazona una vez al día cada día durante ocho semanas y los pacientes en el grupo experimental fueron administrados con 50 mg de losartán, 5 mg de pioglitazona y 5 mg de rosuvastatina, es decir, las proporciones como se describen en el Ejemplo 1, una vez al día cada día. Después de ocho semanas de tratamiento continuo, todos los parámetros anteriores se re-determinaron, en los que se determinó la glucosa en sangre con el método de la hexoquinasa, el lípido sanguíneo se determinó con el método de la esterasa, el fibrinógeno se determinó con el método de coagulación y el ensayo de sustrato cromogénico, HbAIC se determinó con cromatografía y la insulina en ayunas se determinó con inmunoensayo de quimioluminiscencia.

Análisis estadístico: se empleó el software SPSS y se realizó un ensayo de significancia usando un ensayo de la t de muestra pareada.

3. Resultados del tratamiento:

Tabla 5: Cambios de Fg, FINS, HbAIC y TD7HDLC antes y después del tratamiento (Ẋ±S)

| Parámetros | Antes del tratamiento | | Después del tratamiento | |
|---|---|---|---|---|
| | Grupo control | Grupo experimental | Grupo control | Grupo experimental |
| FBG (mmol/l) | 7,11±2,12 | 7,028±2,09 | 6,69±1,71 | 5,84±1,38 *# |
| FINS (mIU/l) | 31,5±8,13 | 32,3±7,96 | 24,36±5,28 | 17,85±5,13 *# |
| HbAIC (%) | 6,92±0,61 | 6,87±0,66 | 6,33±0,54 | 5,76±0,56 *# |
| TC/HDLC (mmol/l) | 4,25±1,31 | 4,19±1,27 | 3,84±0,81 | 3,11±0,65 *# |
| Fg (mg/dl) | 426,3±86,54 | 424,7±84,72 | 390,8±54,82 | 329,4±56,37 *# |

* p<0,05, en comparación con el grupo experimental antes del tratamiento, y # p<0,05, en comparación con el grupo control después del tratamiento.

Puede verse a partir de la Tabla 5 que los valores de FBG, FINS, HbAICm TC/HDLC y Fg en los pacientes que padecían síndrome metabólico antes y después del tratamiento con la composición farmacéutica de la presente invención muestran diferencias significativas. En comparación con el grupo de pioglitazona, los valores de FBG, FINS, HbAICm TC/HDLC y Fg después del tratamiento con la composición farmacéutica de la presente invención también muestran diferencias significativas. Estos resultados indicaron que la composición farmacéutica de la presente invención tiene un efecto de tratamiento confiable y significativo en el síndrome metabólico.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, **caracterizada por que** la composición farmacéutica comprende los siguientes principios activos:

1) un antagonista del receptor de angiotensina II;
2) una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona; y
3) una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina

en la que el antagonista del receptor de angiotensina II es losartán, la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona es clorhidrato de pioglitazona y la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es rosuvastatina cálcica.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la relación en peso de losartán, una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona y una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es 1: (0,01~4) : (0,01~3,5), en donde el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona se calcula como pioglitazona y el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina se calcula como rosuvastatina.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** la relación en peso de losartán, una sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona y una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina es 1: (0,02~1) : (0,02~1), en donde el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de pioglitazona se calcula como pioglitazona y el peso de la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina se calcula como rosuvastatina.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** la composición farmacéutica está en una forma de dosificación sólida.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** la forma de dosificación sólida se selecciona de comprimidos, cápsulas o gránulos.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de hipertensión o de síndrome metabólico.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de enfermedad cardiaca coronaria y angina combinadas con hipertensión, arterioesclerosis provocada por hipertensión y daño renal provocado por hipertensión.

8. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión o de síndrome metabólico.

9. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad cardiaca coronaria y angina combinadas con hipertensión, arterioesclerosis provocada por hipertensión y daño renal provocado por hipertensión.