

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 207**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/549 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2013 PCT/KR2013/003734**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14003305**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2013 E 13809531 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2868316**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene fimarsatán e hidroclorotiazida**

30 Prioridad:

28.06.2012 KR 20120070359

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

12.02.2018

73 Titular/es:

**BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
136 Wonnam-dong Changgyeonggung-ro
Jongno-gu
Seoul 110-750, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JE HAK;
NAM, KYUNG WAN;
PARK, SEO HUN;
KIM, JU WON y
KIM, SANG YEOP**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 654 207 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 contiene fimarsatán e hidroclorotiazida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fimarsatán e hidroclorotiazida y, más concretamente, a una composición farmacéutica que comprende fimarsatán, un antagonista del receptor de la angiotensina II e hidroclorotiazida, un diurético.

10

Antecedentes de la técnica

El fimarsatán es conocido como un antagonista del receptor de la angiotensina II desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas (patente coreana n.º 10-1058284). El fimarsatán se define químicamente como 2-*n*-butil-5-dimetil-aminotiocarbonilmetil-6-metil-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4 (3*H*)-ona, es un no péptido molecular definido químicamente y tiene una fórmula empírica de C₂₇H₃₀N₇OS y un peso molecular de 501,65. El fimarsatán ha sido aprobado como un producto farmacéutico, trihidrato potásico de fimarsatán, para su uso en Corea del Sur y disponible en el mercado.

15

Además, la hidroclorotiazida es un diurético que se administra por vía oral para el tratamiento del edema y la hipertensión, y que tiene un nombre químico de 6-cloro-3,4-dihidro-2*H*-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido, una fórmula empírica de C₇H₈ClN₃O₄S₂ y un peso molecular de 297,74.

20

Se sabe que la terapia de combinación con un fármaco ARB que incluya fimarsatán e hidroclorotiazida como diurético presenta eficacia terapéutica sinérgica en el tratamiento de la hipertensión, y por lo tanto, se han realizado muchos estudios para combinar estructuralmente el fármaco ARB y el diurético hidroclorotiazida, pero es difícil combinar uniformemente dos fármacos en preparados farmacéuticos.

25

Cuando un producto que contiene un alto contenido de componentes principales se prepara mezclando y comprimiendo directamente, en general, se producen problemas de la formación de comprimidos tales como la protección terminal o la adherencia debido a las propiedades de los componentes principales. El fimarsatán tiene altas propiedades de dispersión debido a su relativamente bajo volumen y densidades golpeadas, y tiende a aglomerarse entre sí. Debido a sus propiedades de aglomeración, cuando se mezcla el fimarsatán en un mezclador de alto rendimiento, la mezcla uniforme es muy difícil de lograr. Además, hay una diferencia de más de 10 veces en la proporción de mezcla del fimarsatán y la hidroclorotiazida, y por lo tanto, es muy difícil preparar un gránulo en el que los contenidos de dos componentes principales sean uniformes.

30

35

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica que contenga principios activos de fimarsatán e hidroclorotiazida con excelentes propiedades físicas de los gránulos para la preparación de comprimidos y una alta uniformidad del contenido de fimarsatán e hidroclorotiazida.

40

Documento de la técnica anterior

Documento de patente:

45

Patente coreana n.º 10-1058284.

Documento no de patente:

50

Jeon *et al.*, *Cardiovasc Pharmacol*, Volumen 59, n.º 1, 84-91 (2012).

Divulgación

Problema técnico

55

La presente invención pretende proporcionar una composición farmacéutica que comprenda fimarsatán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo e hidroclorotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma, presenta una alta uniformidad del contenido de fimarsatán e hidroclorotiazida, que son los principales componentes de un preparado de combinación, y tiene excelentes propiedades físicas, y un método de preparación del mismo.

60

Solución técnica

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende: fimarsatán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo; hidroclorotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma; y un aglutinante;

65

composición farmacéutica que se puede obtener: mediante la preparación de una mezcla que comprenda fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo e hidrocortiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma; la preparación de gránulos mezclando la mezcla con una solución aglutinante en la que se disuelva un aglutinante de modo que presente una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a 25 °C; y la preparación de un comprimido sin recubrir que contenga los gránulos. La composición farmacéutica producida mediante una solución aglutinante que presenta una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a temperatura ambiente de 25 °C tiene una alta uniformidad del contenido. Esto permite la preparación de una composición farmacéutica estable mediante la mezcla uniforme de los componentes principales, fimasartán e hidrocortiazida, y presenta un excelente efecto de prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El aglutinante puede ser almidón, gelatina, jarabe de glucosa, polivinilpirrolidona, goma arábiga, polietilenglicol 6000, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. y preferentemente puede comprender al menos una seleccionada del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que se usa convencionalmente en la industria farmacéutica, y los ejemplos de la sal incluyen sales de iones inorgánicos tales como calcio, potasio, sodio y magnesio, etc., sales de ácidos inorgánicos tales como las de ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromico, ácido yodhídrico, ácido perclórico y ácido sulfúrico, etc., sales de ácidos orgánicos tales como las de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico, ácido yodhídrico, ácido mícico, ácido pamoico y ácido pantoténico, etc., sales de ácidos sulfónicos tales como las del ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico o ácido naftalenosulfónico, etc., sales de aminoácidos tales como las de glicina, arginina, lisina, etc., y sales de aminas tales como las de trimetilamina, trietilamina, amoníaco, piridina, picolina, etc., pero sin limitarse a las mismas.

El hidrato de fimasartán de acuerdo con la presente invención puede ser un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato, etc., preferentemente un trihidrato.

Preferentemente, la composición farmacéutica puede comprender fimasartán, trihidrato de potasio e hidrocortiazida.

La composición farmacéutica está en forma de un comprimido. El preparado sólido puede comprender al menos un aditivo tal como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un adsorbente, un humectante, un agente de recubrimiento o un aditivo de liberación controlada en la composición de la presente invención. En concreto, los ejemplos del aditivo pueden comprender almidón, gelatina, jarabe de glucosa, goma arábiga, polietilenglicol, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, avicel, carboximetilcelulosa cálcica, talco, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, cloruro sódico, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina, propilenglicol, sorbitol, Eudragit, ftalato de polivinilacetato, cera de abejas blanca, cera de carnauba, parafina, aceite vegetal endurecido, goma laca o zeína, etc.

El comprimido puede ser un comprimido recubierto de azúcar, recubierto de azúcar o de alcohol de azúcar en un comprimido sin recubrimiento, o un comprimido recubierto con una película, recubierto con un agente de recubrimiento apropiado en un comprimido sin recubrimiento. Por otro lado, el comprimido puede ser un comprimido de liberación sostenida o un comprimido con cubierta entérica preparado mediante un método apropiado. Además, el comprimido puede ser un comprimido de múltiples capas preparado comprimiendo materias en partículas de diferentes composiciones en múltiples capas o un comprimido recubierto en seco preparado mediante el recubrimiento de un comprimido con núcleo interno con una capa externa de una composición diferente mediante un método apropiado, y el comprimido puede comprender preferentemente un comprimido no recubierto y una capa de recubrimiento.

La presente invención proporciona un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende: fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo, e hidrocortiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma; comprendiendo el método las etapas de:

preparar una mezcla que comprenda fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo e hidrocortiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma;
preparar gránulos mezclando la mezcla con una solución aglutinante en la que se disuelva un aglutinante de modo que presente una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a 25 °C; y
preparar un comprimido sin recubrir que contenga los gránulos.

La composición farmacéutica se prepara mediante un método de granulación en húmedo, es decir, preparando una solución de unión disolviendo un aglutinante en un disolvente tal como agua purificada o etanol, etc., y preparando después los gránulos disolviendo principios activos tales como fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, o un solvato del mismo e hidroclorotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma en la solución de unión.

El aglutinante puede ser almidón, gelatina, jarabe de glucosa, polivinilpirrolidona, goma arábica, polietilenglicol 6000, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etc. y preferentemente puede comprender al menos una seleccionada del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

La solución aglutinante que presenta una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s 25 °C puede comprender hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, que es del 3 % (p/p) al 25 % (p/p) a 25 °C, y puede comprender preferentemente: hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad del 3 % (p/p) al 15 % (p/p) (Klucel-ELF/Ashland); hidroxipropilcelulosa de alta viscosidad del 3 % (p/p) al 10 % (p/p) (Klucel-LF/Ashland); hidroxipropilmetilcelulosa del 3 % (p/p) al 15 % (p/p) (HPMC 2910/Methocel); o polivinilpirrolidona del 10 % (p/p) al 25 % (p/p) (Kollidon 30/BASF).

En el método de preparación, cuando la solución aglutinante presenta una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a temperatura ambiente de 25 °C, la composición farmacéutica tiene una alta uniformidad del contenido. Esto permite la preparación de una composición farmacéutica estable mediante la mezcla uniforme de fimasartán e hidroclorotiazida, y presenta un excelente efecto de prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El método de preparación puede comprender además las etapas de:

- preparar materiales de un tamaño determinado ajustando el tamaño de los gránulos;
- preparar una mezcla final añadiendo uno o más aditivos a los materiales de tamaño determinado; y
- preparar un comprimido sin recubrir mediante la compresión de la mezcla final.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede tener una desviación típica relativa (DTR) del 5 % o inferior, preferentemente del 4,0 % o inferior, en el ensayo de uniformidad del contenido de acuerdo con los criterios de uniformidad del contenido descritos en la uniformidad de las unidades de dosificación de la farmacopea coreana, 9ª edición.

La composición farmacéutica está en forma de un comprimido. El preparado sólido puede comprender al menos un aditivo tal como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un adsorbente, un humectante, un agente de recubrimiento o un aditivo de liberación controlada en la composición de la presente invención. En concreto, los ejemplos del aditivo pueden comprender almidón, gelatina, jarabe de glucosa, goma arábica, polietilenglicol, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, avicel, carboximetilcelulosa cálcica, talco, almidón de maíz, sílice coloidal, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, cloruro sódico, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina, propilenglicol, sorbitol, Eudragit, ftalato de polivinilacetato, cera de abejas blanca, cera de carnauba, parafina, aceite vegetal endurecido, goma laca o zeína, etc.

El comprimido puede ser un comprimido recubierto de azúcar con un agente de recubrimiento que contenga azúcar o alcohol de azúcar, o un comprimido recubierto con una película, recubierto con un agente de recubrimiento apropiado. Por otro lado, el comprimido puede ser un comprimido de liberación sostenida o un comprimido con cubierta entérica preparado mediante un método apropiado. Además, el comprimido puede ser un comprimido de múltiples capas preparado comprimiendo materias en partículas de diferentes composiciones en múltiples capas o un comprimido recubierto en seco preparado mediante el recubrimiento de un comprimido con núcleo interno con una capa externa de una composición diferente mediante un método apropiado, y el comprimido puede comprender preferentemente un comprimido no recubierto y una capa de recubrimiento.

La dureza del comprimido no recubierto es aquella adecuada para la compresión, y puede ser preferentemente de 7 Kp o superior.

El uso de la composición farmacéutica no se limita a uno en particular, pero puede usarse preferentemente para el tratamiento de la hipertensión.

La presente invención proporciona un método de tratamiento de la hipertensión que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende: fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo; hidroclorotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma; y un aglutinante que presenta una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a 25 °C.

Efectos ventajosos

La composición que comprende fimasartán e hidroclorotiazida de acuerdo con la presente invención presenta un excelente efecto de prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Además, de acuerdo con la presente invención, cuando se usa una solución aglutinante que muestra una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s en un preparado de combinación de fimasartán e hidroclorotiazida, que tienden a aglomerarse y, por tanto, no se mezclan uniformemente, dando lugar a una baja uniformidad del contenido, es posible preparar un preparado de combinación de fimasartán e hidroclorotiazida con alta uniformidad del contenido y excelentes propiedades físicas tales como la dureza.

Modo de la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan solo para ilustrar la presente invención, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

Ejemplo 1

Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida usando los ingredientes y los contenidos que se muestran en la siguiente Tabla 1. Se agitaron 132,02 mg de trihidrato potásico de fimasartán, 12,50 mg de hidroclorotiazida, 112,48 mg de hidrato de lactosa, 23,50 mg de celulosa microcristalina y 22,50 mg de croscarmelosa sódica con un agitador a 100 rpm y una cuchilla a 200 rpm durante 2 minutos (Mezclador de alta cizalla SM-5C, Sejong Pharmatech) para preparar una mezcla. Se añadió a la mezcla una solución aglutinante preparada disolviendo 2,00 mg de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (Klucel-ELF/Ashland) en 24,0 mg de etanol y 22,0 mg de agua purificada, y se agitó la mezcla con un agitador a 200 rpm y una cuchilla a 2000 rpm durante 2 minutos (Mezclador de alta cizalla SM-5C, Sejong Pharmatech) para preparar gránulos blancos. Se secaron los gránulos a 40 °C durante 10 horas y se ajustó el tamaño con un tamiz de malla 30 para preparar materiales de un determinado tamaño. Luego, se añadieron 22,50 mg de croscarmelosa sódica y 4,50 mg de estearato de magnesio a los materiales de tamaño ajustado para preparar una mezcla final. Se comprimó la mezcla final a una presión de compresión de 20 kN para preparar un comprimido sin recubrir que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida. Se recubrió el comprimido sin recubrir con Opadry a base de HPMC para preparar un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida.

Ejemplo 2

Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 2 de la siguiente Tabla 1.

Ejemplo 3

Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 3 de la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Parte de mezcla			
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	112,48 mg	110,48 mg	108,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante			
Hidroxipropilcelulosa de baja densidad (Klucel-ELF/Ashland)	2,00 mg	4,00 mg	6,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg	24,0 mg
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg	22,0 mg

ES 2 654 207 T3

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Parte de mezcla final			
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg

Ejemplo 4

- 5 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 4 de la siguiente Tabla 2.

Ejemplo 5

- 10 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 5 de la siguiente Tabla 2.

[Tabla 2]

	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Parte de mezcla		
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	112,48 mg	110,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante		
Hidroxipropilcelulosa de alta densidad (Klucel-LF/Ashland)	2,00 mg	4,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg
Parte de mezcla final		
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg

- 15 Ejemplo 6
- 20 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 6 de la siguiente Tabla 3.

Ejemplo 7

- 25 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 7 de la siguiente Tabla 3.

Ejemplo 8

- 30 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 8 de la siguiente Tabla 3.

[Tabla 3]

	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Parte de mezcla			
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	112,48 mg	110,48 mg	108,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante			
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5/Dow Chemical)	2,00 mg	4,00 mg	6,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg	24,0 mg
Parte de solución aglutinante			
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg	22,0 mg
Parte de mezcla final			
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg

Ejemplo 9

5 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 9 de la siguiente Tabla 4.

Ejemplo 10

10 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 10 de la siguiente Tabla 4.

Ejemplo 11

15 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo 11 de la siguiente Tabla 4.

20

[Tabla 4]

	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Parte de mezcla			
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	108,48 mg	106,48 mg	104,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante			
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30/BASF)	6,00 mg	8,00 mg	10,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg	24,0 mg
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg	22,0 mg

	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Parte de mezcla final			
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg

Ejemplo comparativo 1

- 5 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 1 de la siguiente Tabla 5.

Ejemplo comparativo 2

- 10 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 2 de la siguiente Tabla 5.

Ejemplo comparativo 3

- 15 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 3 de la siguiente Tabla 5.

20

[Tabla 5]

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Parte de mezcla			
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	106,48 mg	104,48 mg	108,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante			
Hidroxipropilcelulosa de baja densidad (Klucel-ELF/Ashland)	8,00 mg	10,00 mg	-
Hidroxipropilcelulosa de alta densidad (Klucel-LF/Ashland)	-	-	6,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg	24,0 mg
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg	22,0 mg
Parte de mezcla final			
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg

Ejemplo comparativo 4

- 25 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 4 de la siguiente Tabla 6.

Ejemplo comparativo 5

5 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 5 de la siguiente Tabla 6.

Ejemplo comparativo 6

10 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 6 de la siguiente Tabla 6.

[Tabla 6]

	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6
Parte de mezcla			
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	106,48 mg	112,48 mg	110,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante			
Hidroxiopropilmetilcelulosa (HPMC 2910/Methocel)	8,00 mg	-	-
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30/BASF)	-	2,00 mg	4,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg	24,0 mg
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg	22,0 mg
Parte de mezcla final			
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg

15 Ejemplo comparativo 7

Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 7 de la siguiente Tabla 7.

20 Ejemplo comparativo 8

25 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 8 de la siguiente Tabla 7.

Ejemplo comparativo 9

30 Se preparó un comprimido que comprendía trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida esencialmente mediante el mismo método que en el Ejemplo 1, a excepción de que se usaron los ingredientes y los contenidos mostrados en el Ejemplo comparativo 9 de la siguiente Tabla 7.

[Tabla 7]

	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9
Parte de mezcla			
Trihidrato potásico de fimasartán	132,02 mg	132,02 mg	132,02 mg
Hidroclorotiazida	12,50 mg	12,50 mg	12,50 mg
Hidrato de lactosa	106,48 mg	112,48 mg	110,48 mg
Celulosa microcristalina	23,50 mg	23,50 mg	23,50 mg
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Parte de solución aglutinante			
Hidroxipropilcelulosa de alta densidad (Klucel-LF/Ashland)	8,00 mg	10,00 mg	-
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910/Methocel)	-	-	10,00 mg
Etanol	24,0 mg	24,0 mg	24,0 mg
Agua purificada	22,0 mg	22,0 mg	22,0 mg
Parte de mezcla final			
Croscarmelosa de sodio	22,50 mg	22,50 mg	22,50 mg
Estearato de magnesio	4,50 mg	4,50 mg	4,50 mg

Ejemplo experimental 1: Prueba de viscosidad de soluciones aglutinantes según el tipo y la concentración de los aglutinantes

5 Se midieron las viscosidades de las soluciones aglutinantes usadas en los Ejemplos 1 a 11 y los Ejemplos comparativos 1 a 9 usando un viscosímetro (Fungilab/Visco Basic-L) a temperatura ambiente de 25 °C. Los resultados de la prueba de viscosidad se muestran en la Tabla 8:

10 [Tabla 8]

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Viscosidad (mPa•s)	20	140	480	80	640	30	230
	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Viscosidad (mPa•s)	650	26	31	39	1.110	2.210	1.930
	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8	Ej. comp. 9	-
Viscosidad (mPa•s)	1.640	7	12	-	-	-	-

15 En la Tabla 8 anterior, se detuvo la preparación de la solución aglutinante, porque se aplicó carga excesiva en el mezclador debido a la alta viscosidad al ser la concentración de hidroxipropilcelulosa de alta viscosidad (Klucel-LF/Ashland) del 17,4 % (Ejemplos comparativos 7 y 8), siendo superior a la concentración de la solución aglutinante, del 13,0 %, y la preparación de la solución aglutinante también se detuvo por el mismo problema cuando la concentración de hidroxipropilmetilcelulosa fue del 21,7 % (Ejemplo comparativo 9). De acuerdo con los resultados de la prueba, las soluciones aglutinantes que no se prepararon en los Ejemplos comparativos 7 a 9 no se usaron en el siguiente experimento.

20 Ejemplo experimental 2: Prueba de uniformidad del contenido de trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida

25 La prueba de uniformidad del contenido de trihidrato potásico de fimasartán e hidroclorotiazida se realizó en las muestras recogidas de un total de 10 partes de las mezclas finales por HPLC. Las condiciones del análisis de HPLC se muestran en la Tabla 9, y el proceso de preparación de la solución patrón y la solución de prueba se muestran en la Tabla 10. Los resultados de la prueba de uniformidad del contenido se muestran en la Tabla 11, en la que F representa el trihidrato potásico de fimasartán y H representa hidroclorotiazida.

[Tabla 9]

Columna	Xterra C18 (5 micrómetros, 250 x 4,6 mm)	
Dispositivo	Detección	260 nm
Diluyente	Temperatura	40 °C
Tampón	Tiempo de ejecución	16 min
Fase móvil	Inyección	20 ul
	Caudal	1,0 ml/min
	Temperatura de la mezcla	25 °C
	MeOH	
	Tampón fosfato 0,01 M (pH 2,5)	
	Tampón: Acetonitrilo = 60:40	

[Tabla 10]

Preparación de la solución patrón	Preparación de la solución de prueba
<p>A. Se toma una cantidad correspondiente a 66,0 mg de trihidrato potásico de fimarsatán</p> <p>↓← Diluyente 50 ml v/f</p> <p>B. Se toma una cantidad correspondiente a 12,5 mg de hidrocortiazida</p> <p>↓← Diluyente 100 ml v/f</p> <p>Se toman 5 ml de A y de B</p> <p>↓← Fase móvil 200 ml v/f</p>	<p>Se toma una cantidad correspondiente a un comprimido</p> <p>↓← 10 ml de agua purificada</p> <p>Sonicación durante 30 s</p> <p>↓← 60 ml de diluyente</p> <p>Sonicación durante 20 min</p> <p>↓← Diluyente 100 ml v/f</p> <p>Se toman 5 ml</p> <p>↓← Fase móvil 200 ml v/f</p>

5

[Tabla 11]

	Ej. 1		Ej. 2		Ej. 3		Ej. 4		Ej. 5		Ej. 6	
	F (%)	H (%)										
Media	97,2	96,9	100,3	97,9	99,5	99,1	98,6	97,2	99,2	98,6	99,6	98,1
DTR	2,93	3,43	3,17	3,04	1,76	1,34	2,29	2,36	3,18	3,05	2,49	2,42
	Ej. 7		Ej. 8		Ej. 9		Ej. 10		Ej. 11			
	F (%)	H (%)										
Media	98,3	97,4	99,1	97,7	100,1	98,7	98,1	97,8	99,4	98,3		
DTR	3,03	2,96	2,24	2,01	3,14	2,76	2,34	2,87	3,34	3,07		
	Ej. comp. 1		Ej. comp. 2		Ej. comp. 3		Ej. comp. 4		Ej. comp. 5		Ej. comp. 6	
	F (%)	H (%)										
Media	97,1	95,4	97,4	96,3	98,3	97,5	109,4	98,6	99,9	98,8	98,9	98,3
DTR	9,21	9,47	10,58	10,55	15,87	14,95	12,02	13,53	3,35	3,25	3,17	3,38

5 Como se puede ver en la Tabla 11 anterior, en los Ejemplos 1 a 11 y en los Ejemplos comparativos 5 y 6, en los que se usaron soluciones aglutinantes con viscosidades inferiores a 1.000 mPa·s, las desviaciones típicas relativas (DTR) fueron del 4,0 % o menos, indicando una alta uniformidad del contenido. Sin embargo, en los Ejemplos comparativos 1 a 4, en los que se usaron soluciones aglutinantes con viscosidades de 1.000 mPa·s o superiores, las desviaciones típicas relativas (DTR) se aumentaron significativamente hasta un valor del 9,21 al 15,87 %, lo que indica una baja uniformidad del contenido. De acuerdo con los resultados de la prueba, podría encontrarse que la uniformidad del contenido de la mezcla final de trihidrato potásico de fimarsatán y de hidroclorotiazida de la presente invención es alta cuando se usa una solución aglutinante con una viscosidad inferior a 1.000 mPa·s. Además, se puede ver que la solución aglutinante contiene preferentemente del 4,3 % (p/p) al 13,0 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad (Klucel-ELF/Ashland); del 4,3 % (p/p) al 8,7 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa de alta viscosidad (Klucel-LF/Ashland); del 4,3 % (p/p) al 13,0 % (p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910/Methocel); o del 13,0 % (p/p) al 21,7 % (p/p) de polivinilpirrolidona (Kollidon 30/BASF) en un disolvente a 25 °C.

15 Ejemplo experimental 3: Prueba de dureza de comprimidos sin recubrimiento que comprenden trihidrato potásico de fimarsatán e hidroclorotiazida

20 Se realizó la prueba de dureza para el recubrimiento de un comprimido sin recubrir que trihidrato potásico de fimarsatán e hidroclorotiazida por compresión a una presión de 20 kN. Para recubrir el comprimido sin recubrir que comprende trihidrato potásico de fimarsatán e hidroclorotiazida, el comprimido sin recubrir debe tener una dureza mínima de 7 a 8 Kp, y cuando la dureza es inferior a 7 Kp, el comprimido puede romperse o desgastarse durante el proceso de recubrimiento, lo que hace imposible la obtención de un producto final de buena calidad. Los resultados de la prueba de dureza se muestran en la Tabla 12:

[Tabla 12]

Muestra	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
Dureza media (Kp)	7,1	8,6	10,7	8,1	11,9	7,5
Muestra	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9		Ej. 10	Ej. 11
Dureza media (Kp)	8,6	11,7	7,2		7,1	7,6
Muestra	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6
Dureza media (Kp)	12,3	13,7	13,5	13,3	3,4	4,7

25 Como se puede ver en la Tabla 12 anterior, se confirmó que en los Ejemplos comparativos 5 y 6, en los que se usaron soluciones aglutinantes con viscosidades inferiores a 20 mPa·s, la dureza resultó ser de 3,4 Kp y 4,7 Kp, respectivamente, lo que indica que la dureza no es adecuada para el proceso de recubrimiento. De acuerdo con los resultados de la prueba, se descubrió que al usarse una solución aglutinante con una viscosidad de 20 mPa·s o superior para recubrir el comprimido sin recubrir que comprende trihidrato potásico de fimarsatán e hidroclorotiazida, se puede producir un preparado de combinación que tenga alta dureza, de 7 Kp o superior.

30 **Aplicabilidad industrial**

35 Como se ha descrito anteriormente, la composición que comprende fimarsatán e hidroclorotiazida de acuerdo con la presente invención presenta un excelente efecto de prevención o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

40 Además, de acuerdo con la presente invención, cuando se usa una solución aglutinante que muestra una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s en un preparado de combinación de fimarsatán e hidroclorotiazida, que tienden a aglomerarse y, por tanto, no se mezclan uniformemente, dando lugar a una baja uniformidad del contenido, es posible preparar un preparado de combinación de fimarsatán e hidroclorotiazida con alta uniformidad del contenido y excelentes propiedades físicas tales como la dureza.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
- 5 fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo; hidrocloreotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma; y
un aglutinante;
composición farmacéutica que se puede obtener mediante:
- 10 la preparación de una mezcla que comprenda fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo e hidrocloreotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma;
la preparación de gránulos mezclando la mezcla con una solución aglutinante en la que se disuelva un
15 aglutinante de modo que presente una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a 25 °C; y
la preparación de un comprimido sin recubrir que contenga los gránulos.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el aglutinante comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- 20 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica tiene una desviación típica relativa (DTR) del 4,0 % o inferior en la prueba de uniformidad del contenido.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.
- 25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el comprimido comprende un comprimido sin recubrir y una capa de recubrimiento.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el comprimido sin recubrir tiene una dureza de 7 Kp o superior.
- 30 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica se usa para el tratamiento de la hipertensión.
- 35 8. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende: fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo, e hidrocloreotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma; comprendiendo el método las etapas de:
- 40 preparar una mezcla que comprenda fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo o un solvato del mismo e hidrocloreotiazida, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un hidrato de la misma o un solvato de la misma;
preparar gránulos mezclando la mezcla con una solución aglutinante en la que se disuelva un aglutinante de
45 modo que presente una viscosidad de 20 mPa·s a 1.000 mPa·s a 25 °C; y
preparar un comprimido sin recubrir que contenga los gránulos.
9. El método de la reivindicación 8, que comprende además las etapas de:
- 50 preparar materiales de un tamaño determinado ajustando el tamaño de los gránulos;
preparar una mezcla final añadiendo uno o más aditivos a los materiales de tamaño determinado; y
preparar un comprimido sin recubrir mediante la compresión de la mezcla final.
10. El método de la reivindicación 8, en el que el aglutinante comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- 55 11. El método de la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica tiene una desviación típica relativa (DTR) del 4,0 % o inferior en la prueba de uniformidad del contenido.
- 60 12. El método de la reivindicación 8, en el que el comprimido sin recubrir tiene una dureza de 7 Kp o superior.
13. El método de la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica se usa para el tratamiento de la hipertensión.