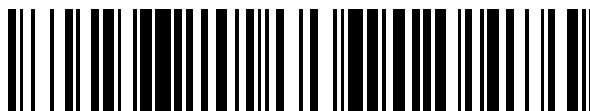


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 721**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2011** **PCT/IB2011/053532**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012** **WO12020368**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2011** **E 11754742 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017** **EP 2637695**

54 Título: **Formulaciones de olmesartán**

30 Prioridad:

08.08.2010 EP 10172244

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2018

73 Titular/es:

**ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET
ANONIM SIRKETI (100.0%)
Sanayi Mahallesi Tunc Caddesi No. 3 Esenyurt
34555 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**FARSHI, FARHAD;
SOYLEMEZ, SERDAR;
AVCI, RECEP y
YILDIRIM, ERSIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 721 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

Formulaciones de olmesartán

Campo de la invención

- 5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden olmesartán medoxomil en combinación con besilato de amlodipina y aditivos adecuados para obtener mejores perfiles de disolución.

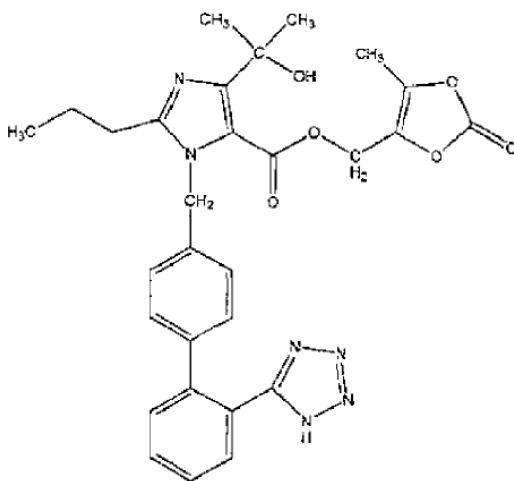
Antecedentes de la invención

- 10 La angiotensina II es una sustancia química muy potente que provoca la contracción de los músculos que rodean a los vasos sanguíneos, estrechando así los vasos sanguíneos. Este estrechamiento aumenta la presión dentro de los vasos y puede causar hipertensión. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) son medicamentos que bloquean la acción de la angiotensina II al evitar que la angiotensina II se una a los receptores de la angiotensina II en los vasos sanguíneos. Como resultado, los vasos sanguíneos aumentan de tamaño (se dilatan) y la presión arterial se reduce. La reducción de la presión arterial hace que sea más fácil para el corazón bombear sangre y puede mejorar la insuficiencia cardíaca.

- 15 Los medicamentos en esta clase incluyen candesartán, eprosartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán y prazosartán. Los BRA se usan solos o en combinación con otras clases de agentes antihipertensivos que incluyen diuréticos tiazídicos, bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la renina e inhibidores de ECA, tanto para el tratamiento de la hipertensión como para la insuficiencia cardíaca congestiva.

El olmesartán, que es un antagonista del receptor de angiotensina II, se usa farmacéuticamente como antihipertensivo para el tratamiento y la profilaxis de la hipertensión.

- 20 Su nombre químico es el 2,3-dihidroxi-2-butenil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[7-(o-1H-tetrazol-5-ilfenil)bencil]imidazol-5-carboxilato, 2,3-carbonato cíclico o (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[4-[2-(tetrazol-5-il)fenil]fenil]metilimidazol-5-carboxilato que tiene la siguiente estructura:

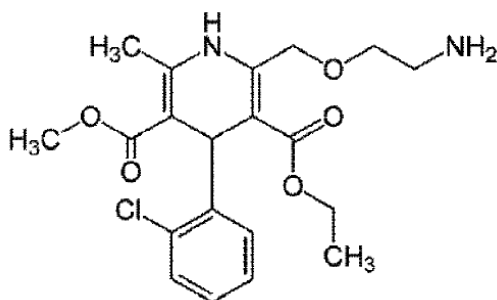


El olmesartán medoxomil fue desarrollado para lograr una mejor biodisponibilidad oral.

- 25 El olmesartán medoxomil es un profármaco de éster de olmesartán que, después de la ingestión, libera el único metabolito activo. El olmesartán medoxomil es comercializado por Sankyo con el nombre comercial de Olmetec® o Benicar®. Está disponible como tabletas orales en concentraciones de 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg.

El olmesartán medoxomil es prácticamente insoluble en agua y en el intervalo de pH de 3 a 9, escasamente soluble en ácidos fuertes (excepto insoluble en ácido clorhídrico 17) y soluble en bases fuertes.

- 30 La amlodipina es un bloqueador de los canales de calcio desarrollado para el tratamiento de la hipertensión y otras indicaciones médicas. Su nombre químico es 3-etil-5-metil-(±)-2-[(2-aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metilpiridina-3,5-dicarboxilato, que tiene la siguiente estructura:



Se conocen ciertas composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden olmesartán o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables y el proceso para su preparación.

5 El olmesartán fue descrito en primer lugar en el documento EP 0503785 B (SANKYO COMPANY LIMITED) 16.09.1992.

La amlodipina se describió en primer lugar en el documento EP 244944 B (PFIZER LIMITED) 11.11.1987.

El olmesartán fue descrito en primer lugar en el documento EP 0503785 B (SANKYO COMPANY LIMITED) 16.09.1992.

La amlodipina se describió en primer lugar en el documento EP 244944 B (PFIZER LIMITED) 11.11.1987.

10 El olmesartán medoxomil tiene una baja biodisponibilidad (BA), aproximadamente 26% en seres humanos, debido a su baja solubilidad en agua y eflujo por las bombas de resistencia a los medicamentos en el tracto gastrointestinal.

La producción de productos farmacéuticos que contienen olmesartán requiere técnicas de formulación que mejoran las propiedades de disolución del olmesartán.

15 El documento WO 2008/149338 A (DEXCEL LTD.) publicado el 11.12.2008 describe un nuevo método de preparación de una formulación que comprende un antagonista del receptor de angiotensina II y, en particular, un método que usa granulación en estado fundido de componentes sólidos. En la industria farmacéutica, la técnica de granulación en estado fundido se ha usado para mejorar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco formando una dispersión sólida o una solución sólida.

20 El documento EP 2033643 A (DAIICHI SANKYO LIMITED) publicado el 03.01.2008 describe un procedimiento de producción del medicamento que contiene olmesartán medoxomil que tiene mejores propiedades de disolución.

25 El documento WO 2007/001066 A (SANKYO COMPANY LIMITED) publicado el 04.01.2007 describe una preparación farmacéutica que comprende un antagonista del receptor de angiotensina II y un bloqueador de los canales de calcio. Se obtiene una preparación farmacéutica con propiedades de disolución mejoradas mediante la incorporación de al menos una sustancia seleccionada entre un polímero hidrófilo, una sustancia ácida y un agente fluidizante.

El documento WO 2007/001065 (SANKYO COMPANY LIMITED) publicado el 04.01.2007 describe una preparación farmacéutica de dosificación sólida que comprende un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueador de los canales de calcio y al menos un polímero hidrófilo con propiedades de disolución mejoradas, dicha forma de dosificación se prepara por granulación en húmedo.

30 El documento WO2008/032107 (SANKYO COMPANY LIMITED) publicado el 20.03.2008 describe una preparación farmacéutica de dosificación sólida que comprende olmesartán medoxomil y amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con estabilidad mejorada de los ingredientes activos, dicha forma de dosificación está sustancialmente libre de azúcares reductores.

35 El documento US 2010/0119607 (Rubicon Research Pvt. Ltd.) publicado el 13.05.2010 describe un método para aumentar la biodisponibilidad de un bloqueador del receptor de angiotensina II preparando una composición de bloqueadores del receptor de angiotensina I con al menos un agente potenciador de la solubilidad.

El documento WO 2009/084040 (Rubicon Research Pvt. Ltd.) publicado el 09.07.2009 describe una formulación de una vez al día que comprende solubilizar un bloqueador del receptor de angiotensina II con un agente potenciador de la solubilidad.

40 Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende: olmesartán medoxomil en el intervalo de 5% a 45%, besilato de amlodipina en el intervalo de 2% a 20%, poloxámero en el intervalo de desde 0,1% a 15%, disgregante en el intervalo de 1% a 15%, carga/diluyente en el intervalo de 5% a

80%, agente de deslizamiento en el intervalo de 0,1% a 10%, lubricante en el intervalo de 0,1% a 5%, agente de recubrimiento en el intervalo de 0,1% a 10% en peso de la composición farmacéutica total preparada por compresión directa o métodos de granulación en húmedo. También es un objeto de la presente descripción proporcionar un procedimiento según la reivindicación 10 o la reivindicación 11 para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende olmesartán medoxomil y besilato de amlodipina en combinación, en la que la solubilidad y biodisponibilidad de olmesartán se mejora con un proceso mecánico de mezcla y tamizando el ingrediente activo con poloxámero usando un tamiz de 315 micras.

En la presente invención, el poloxámero se usa como un agente potenciador de la solubilidad en una cantidad específica de 0,1-15% (p/p) de la composición farmacéutica total.

Problema técnico

En el desarrollo de fármacos, la eficacia terapéutica de un fármaco depende de la biodisponibilidad y, en última instancia, de la solubilidad de las moléculas del fármaco. La biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético definido por la cantidad de fármaco absorbido en función de la cantidad administrada, que se usa para determinar la eficacia de un ingrediente activo farmacéutico administrado o una formulación que lo comprende. Las características del ingrediente activo farmacéutico, por ejemplo, la solubilidad en agua, formas cristalinas y tamaño de partícula del ingrediente activo pueden afectar a la biodisponibilidad del ingrediente activo o a una composición que lo comprenda. La baja solubilidad en agua y la baja biodisponibilidad son problemas frecuentes que están directamente relacionados con la molécula del fármaco y deben ser resueltos. Por ejemplo, el medicamento escasamente soluble en agua no se absorbe en el tracto gastrointestinal, lo que conduce a una biodisponibilidad pobre.

Varias técnicas están disponibles para mejorar la solubilidad de los fármacos poco solubles. Las propiedades químicas y físicas del ingrediente activo pueden modificarse.

Además de las modificaciones físicas y químicas del ingrediente activo, generalmente se usan diferentes técnicas de formulación que mejoran las propiedades de disolución del ingrediente activo.

Aunque el uso de la recristalización en disolventes, la inclusión en complejos de ciclodextrina-fármaco y tecnologías novedosas, tales como el procesamiento de fluidos supercríticos y la micronización a través de nanopartículas, están muy extendidas y presentan limitaciones significativas en los medios de producción.

La solicitud PCT WO 2008/013416 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) publicada el 31.01.2008 describe un proceso para preparar una composición en polvo que comprende nanopartículas de un fármaco escasamente soluble en agua, que exhibe biodisponibilidad mejorada y estabilidad del tamaño de partícula del fármaco, cuando se dispersa en un medio acuoso.

Solución al problema

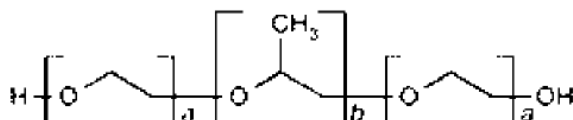
Con el fin de resolver la baja biodisponibilidad y la baja solubilidad de la molécula del fármaco, se inventa que el olmesartán medoxomil, poloxámero y preferiblemente otro excipiente o mezclas de excipientes están muy mezclados. El olmesartán medoxomil se trata mecánicamente y se tamiza con poloxámero en términos de mezcla. El poloxámero que se usa en el intervalo de 0,1% - 15% (p/p) de la composición farmacéutica total mejora la interacción fármaco-membrana. Este método no requiere ninguna inversión ni gasto suplementario.

Descripción de las realizaciones

En la presente invención, los inventores proporcionan una formulación farmacéutica y un método de producción para obtener una mejor biodisponibilidad, propiedades de solubilidad mediante un método de fabricación simple y reproducible.

En el primer aspecto de esta invención, el olmesartán medoxomil se trata con poloxámero. El tratamiento puede darse en numerosos modos. El método de preparación de la composición farmacéutica de olmesartán medoxomil en combinación con besilato de amlodipina se caracteriza porque: a) se prepara una mezcla a fondo de olmesartán medoxomil y el agente potenciador de la solubilidad poloxámero y b-) dicho agente potenciador de la solubilidad se usa en el intervalo de 0,1%-15% en peso total de la composición farmacéutica. Se puede obtener una mezcla a fondo, por ejemplo, co-tamizada, coprecipitación, co-molienda, compresión, granulación o similares.

Los poloxámeros son tensioactivos copoliméricos tribloque solubles en agua, no iónicos de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). Entre ellos, El poloxámero 188 fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos como un ingrediente seguro, se informa en el Formulario Nacional como un ingrediente farmacéutico. USP/NF especifica 5 tipos diferentes de poloxámeros con diferentes longitudes de cadena para a y b.



En preparaciones sólidas, el poloxámero actúa como agente humectante, plastificante y agente potenciador de la solubilidad para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos activos poco solubles en agua.

En esta invención, las partículas de olmesartán medoxomil y poloxámero se dimensionan con un tamiz tal como 315 micras, pero menos de 710 micras. El fármaco está en contacto a fondo con el poloxámero en las partículas. Mediante este método, se mejora la biodisponibilidad del olmesartán al aumentar el área superficial que mejora la biodisponibilidad del olmesartán.

El olmesartán y el poloxámero se tamizan a partir de un equipo de molienda adecuado en preferiblemente 315 micras. Como ejemplo, Fitzmill permite la trituración en un rango específico de partículas de ingrediente activo. Mediante este proceso, aumenta el área superficial de las partículas del ingrediente activo, lo que ayuda a la disolución y la permeabilidad del ingrediente activo. Además, las partículas de ingrediente activo están rodeadas con poloxámero que también mejora las propiedades de disolución del fármaco.

En preparaciones sólidas, el poloxámero actúa como agente humectante, plastificante y agente potenciador de la solubilidad para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos activos poco solubles en agua.

De acuerdo con esta invención, se usa poloxámero en una cantidad de 0,1%-15% (p/p) de peso total de comprimido que es la cantidad óptima para mejorar la solubilidad, absorción y biodisponibilidad del ingrediente activo.

Para obtener mejores resultados de disolución, las mezclas de ingrediente activo y poloxámero se dimensionan con diferentes pantallas. La producción por compresión directa mostró claramente que tamizar un ingrediente activo con baja biodisponibilidad con poloxámero de un tamiz preferiblemente de 315 micras mejoraba la solubilidad del fármaco.

Con un tamaño desde preferiblemente un tamiz de 315 micras, las partículas muestran mejores resultados de disolución en comparación con las partículas dimensionadas con un tamiz de 710 micras.

Los resultados de los perfiles de disolución obtenidos a partir de diferentes tamices se resumen a continuación.

Tabla 1

Tiempo (minutos)	% disuelto		
	Sevikar® Daiichi Sankyo (Referencia)	Olmesartán que contiene una tableta de película en la que el olmesartán y el poloxámero se tamizan con un tamiz de 315 micras (Prueba)	Olmesartán que contiene una tableta de película en la que el olmesartán y el poloxámero se tamizaron con un tamiz de 710 micras (Prueba)
10	58,9	56,8	49,6
15	65,6	65,9	59,6
20	70,9	72,3	66,0
30	76,8	78,5	73,1
45	81,8	82,6	78,7

El valor del factor de similitud F_2 se encuentra en 89,1 para la tableta de película que contiene olmesartán en la que el olmesartán medoxomil y el poloxámero tienen un tamaño de tamiz de 315 micras en comparación con el producto de referencia. El valor de F_2 es de 60,5 para la tableta de película que contiene olmesartán en la que el olmesartán medoxomil y el poloxámero se dimensionan en un tamiz de 710 micras en comparación con el producto de referencia. Muestra que el área superficial aumentada de la molécula de fármaco que se trata con poloxámero mejora las propiedades de disolución y la biodisponibilidad del fármaco.

Por lo tanto, otro aspecto de esta invención es que las partículas de olmesartán medoxomil y poloxámero se dimensionan con un tamiz inferior a 710 micras, preferiblemente 315 micras en términos de mezcla a fondo.

De acuerdo con esta invención, las composiciones farmacéuticas de olmesartán y el ingrediente o los ingredientes farmacéuticos activos se pueden preparar en formulaciones mediante granulación en húmedo, granulación en seco, compresión directa y similares. Dicha composición farmacéutica puede comprender además excipientes farmacéuticamente aceptables o excipientes seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, cargas, agentes potenciadores de la solubilidad, lubricantes, deslizantes, mezclas de los mismos y similares.

El término "carga" y el término "diluyente" se usan en este documento de forma intercambiable. Las cargas completan el tamaño de la composición, haciéndola práctica de producir y conveniente para el consumidor. La carga/diluyente adecuado incluye, entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa, derivados de dextrina, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tablettose®, varios grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), polímeros de metilcelulosa tales como, por ejemplo, Methocel A®, Methocel A4C®, Methocel A 15C®, Metocel A4M®, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (p. ej. Methocel E®, F y K, Metolose SH® de Shin-Etsu, grados de Methocel F® y Metolose 65 SH®, los grados de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K®; y los 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 grados de Metolose 90 SH®), carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de maíz pregelatinizado), carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón, sacarosa, azúcar y xilitol, eritritol.

Un desintegrante es una sustancia que ayuda a la composición a romperse una vez que se ingiere. Los desintegrantes son, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona, polyplpylasdone XL®, kollidon CL®); almidones tales como almidón de maíz y glicolato de almidón sódico seco; gomas tales como almidón de maíz y glicolato de almidón sódico seco; gomas tales como ácido alginico, alginato de sodio, goma de guar; croscarmelosa sódica; productos de celulosa tales como celulosa microcristalina y sus sales, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, mezclas de los mismos y similares.

Los deslizantes mejoran la fluidez de la composición. La composición también puede comprender un deslizante. Los deslizantes son, entre otros, sílice coloidal, dióxido de silicio, celulosa en polvo, talco, fosfato de calcio tribásico, mezclas de los mismos y similares.

Preferiblemente, el agente potenciador de la solubilidad puede ser PEG-20-gliceril estearato (Capmul® por Abitec), PEG-40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40® por BASF), aceite de maíz PEG 6 (Labrafil® por Gattefosse), lauril macrogol - 32 glicérido (Gelucire 44/14® por Gattefosse), estearoil macrogol glicérido (Gelucire 50/13® por Gattefosse), poligliceril - 10 mono dioleato (Caprol® PEG 860 por Abitec), propilenglicol oleato (Lutrol OP® por BASF), dioctanoato de propilenglicol (Captex® por Abitec), caprilato/caprato de propilenglicol (Labrafac® por Gattefosse), monooleato de glicerilo (Peceol® por Gattefosse), monolinoleato de glicerol (Maisine® por Gattefosse), monoestearato de glicerol (Capmul® por Abitec), PEG-20 monolaurato de sorbitán (Tween 20® por ICI), lauril éter de PEG - 4 (Brij 30® por ICI), diestearato de sacarosa (Sucroester 7® por Gattefosse), monopalmitato de sacarosa (Sucroester 15® por Gattefosse), copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (Serie Lutrol® BASF), hidroxiestetato de polietilenglicol 660, (Solutol® de BASF), lauril sulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, dioctilosulfosuccinato, L-hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de propilenglicol, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, betaínas, polietilenglicol (Carbowax® por DOW), d- α -tocoferyl polietilenglicol 1000 succinato (Vitamina E TPGS® por Eastman), o mezclas de los mismos.

La presencia de un lubricante es particularmente preferida cuando la composición es una tableta como lubricantes para mejorar el proceso de formación de comprimidos. Los lubricantes evitan que los ingredientes de la composición se agrupen y se adhieran a los punzones de las tabletas o a la máquina de llenado de las cápsulas y mejoran la fluidez de la mezcla de la composición. Los lubricantes son, entre otros, oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, estearato de sodio, cloruro de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, lauril sulfato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ésteres de sacarosa o ácidos grasos, zinc, polietilenglicol, talco, mezclas de los mismos y similares.

De acuerdo con esta invención, una composición farmacéutica, que comprende olmesartán o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, uno o más ingredientes activos y el poloxámero, también se puede preparar por compresión directa.

En una realización de esta invención, preparada mediante el método de compresión directa, la compresión directa abarca olmesartán o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y amlodipina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por consiguiente, la combinación comprende: olmesartán medoxomil que está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina que está en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero que está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, el desintegrante que está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente que está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el deslizante que está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante que está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el agente de recubrimiento que está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de la composición farmacéutica total.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomil en 19,42%, besilato de amlodipina en 6,73%, poloxámero en 2,00%, desintegrante en 4,85%, carga/diluyente en 61,18%, deslizante en 2,18%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,92% por el peso de la composición farmacéutica total.

Tabla 2

Composición farmacéutica total (40/10)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	40,00	19,42
Besilato de Amlodipina	13,86	6,73
Poloxámero	4,12	2,00
Carga/Diluyente	126,02	61,18
Desintegrante	10,00	4,85
Deslizante	4,50	2,18
Lubricante	1,50	0,73
Agente de recubrimiento	6,00	2,92
Total	206,00	100,00

- 5 Por otro lado, esta invención incluye un método de preparación para la compresión directa de olmesartán o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables y amlodipina o sales farmacéuticamente aceptables. Este método comprende los pasos de: a. Se tamizan olmesartán medoxomil y el poloxámero usando un tamiz de 315 micras y se instalan en un recipiente y se mezclan. b. Se agrega una porción de carga/diluyente al polvo preparado en la etapa (a) y se mezcla. c. El besilato de amlodipina, una porción de carga, se tamiza usando un equipo adecuado y se mezcla. d. Se agrega una porción de carga/diluyente y disgregante a la mezcla preparada en la etapa (b). e. La mezcla preparada en los pasos (c) y (d) se mezclan. f. El lubricante pre-tamizado y el deslizante pre-tamizado se instalan en el recipiente sobre la mezcla de polvo preparada en el paso e y se mezclan. g. La mezcla final se comprime. h. Se agrega un agente de recubrimiento o mezclas de agentes de recubrimiento al disolvente y se agita. i. Las tabletas núcleo se instalan en una bandeja de recubrimiento y se recubren con la suspensión de recubrimiento preparada en la etapa h.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas se preparan preferiblemente mediante un proceso de granulación en húmedo.

- En una realización de esta invención, el proceso para preparar formas de dosificación oral sólidas comprende combinar olmesartán, o sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y amlodipina, o sales farmacéuticamente aceptables, en donde la composición tiene una etapa de intragranulación e ingrediente(s) intragranular(es) y una etapa extra de granulación e ingrediente(s) extragranular(es).

Comprende los pasos de:

a. Intragranulación

1. El olmesartán medoxomil y el poloxámero se mezclan y tamizan usando un tamiz de 315 micras.
2. El aglutinante y el disolvente se mezclan hasta que se disuelve el aglutinante.
3. La mezcla preparada en la etapa (1), besilato de amlodipina, carga y una porción de disgregante se mezclan en el granulador.
4. La solución de granulación preparada en la etapa 2 se agrega a la mezcla en el granulador para formar gránulos.
5. La mezcla se mezcla y se transfiere a un secador de lecho fluidizado hasta la humedad adecuada y luego se dimensiona el granulado seco utilizando un equipo de molienda adecuado.

b. Extragranulación

1. Los gránulos de la fase interna se transfieren a la mezcladora, se añaden a la mezcla una porción de disgregante y una carga adicional.

2. El deslizante y el lubricante previamente tamizados se agregan a la mezcla y se mezclan.

3. La mezcla final se comprime en una máquina de fabricación de comprimidos utilizando los punzones adecuados.

4. El agente de recubrimiento o las mezclas de agentes de recubrimiento se añaden al agua purificada y se agitan.

5. Las tabletas núcleo se instalan en una bandeja de recubrimiento y se recubren con la suspensión de recubrimiento preparada en la etapa (4).

En una realización adicional, los disolventes usados para el proceso de granulación pueden seleccionarse entre agua, alcohol isopropílico, acetona, etanol, mezclas de cloruro de metileno de los mismos y similares.

10. En otro aspecto de esta invención, la intragranulación que comprende olmesartán medoxomil está contenido en aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina está contenido en aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero está contenido en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente está contenida en aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el disgregante está contenido en aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, y el aglutinante está contenido en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de los ingredientes de la fase intragranular.

15. Preferiblemente, la intragranulación comprende olmesartán medoxomil en 31,24%, besilato de amlodipina en 10,82%, poloxámero en 3,28%, carga/diluyente en 46,85%, disgregante en 4,69%, aglutinante en 3,12% por el peso total de los ingredientes de la fase de intragranulación.

Tabla 3

Intragranulación (40/10-20/5)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	40,00	31,24
Besilato de Amlodipina	13,86	10,82
Poloxámero	4,20	3,28
Aglutinante	4,00	3,12
Carga	60,00	46,85
Desintegrante	6,00	4,69
Total	128,06	100, 00

20. La extragranulación comprende disgregante en de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente en de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el agente deslizante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% y el agente de revestimiento en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10 en peso total de excipientes de la fase extragranular.

25. Preferiblemente, la extragranulación comprende el disgregante en 7,70%, la carga en 76,98%, el deslizante en 5,70%, el lubricante en 1,92%, el agente de recubrimiento en 7,70% en peso total de los excipientes de la etapa de extragranulación.

Tabla 4

Extragranulación (40/10-20/5)		
Ingredientes	mg	%
Desintegrante	6,00	7,70
Carga/Diluyente	60,00	76,98
Agente deslizante	4,44	5,70
Lubricante	1,50	1,92

Extragranulación (40/10-20/5)		
Agente de revestimiento	6,00	7,70
Total	77,94	100,00

En una realización de esta invención, el olmesartán medoxomil está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina está en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, el aglutinante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el disgregante está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el deslizante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el agente de recubrimiento está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de la composición farmacéutica total.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende el olmesartán medoxomil en 19,42%, besilato de amlodipina en 6,73%, poloxámero en 2,04%, aglutinante en 1,94%, disgregante en 5,82%, carga/diluyente en 58,26%, deslizante en 2,16%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,91% en peso de la composición farmacéutica total.

Tabla 5

Composición farmacéutica total (40/10-20/5)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	40,00	19,42
Besilato de Amlodipina	13,86	6,73
Poloxámero	4,20	2,04
Aglutinante	4,00	1,94
Desintegrante	12,00	5,82
Carga/Diluyente	120,00	58,26
Agente deslizante	4,44	2,16
Lubricante	1,50	0,73
Agente de recubrimiento	6,00	2,91
Total	206,00	100,00

En otro aspecto de esta invención, en formulaciones de 40 mg de Olmesartán Medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, la intragranulación comprende olmesartán medoxomil en de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina en de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente en de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el disgregante en de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% y el aglutinante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de los ingredientes de la fase intragranular.

Preferiblemente, en formulaciones de 40 mg de olmesartán medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, la intragranulación comprende olmesartán medoxomil en 33,02%, besilato de amlodipina en 5,72%, poloxámero en 3,47%, carga/diluyente en 49,53%, desintegrante en 4,95%, aglutinante en 3,30% por peso total de los ingredientes de la fase de intragranulación.

Tabla 6

Intragranulación (40/5)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	40,00	33,02

Intrgranulación (40/5)		
Besilato de Amlodipina	6,93	5,72
Poloxámero	4,20	3,47
Aglomerante	4,00	3,30
Carga/Diluyente	60,00	49,53
Disgregante	6,00	4,95
Total	121,13	100,00

En formulaciones de 40 mg olmesartán medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, la extragranulación comprende disgregante en de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente en de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el agente deslizando en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y el agente de recubrimiento en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10 en peso total de los excipientes de la fase extragranular.

En formulaciones de 40 mg Olmesartán Medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, la extragranulación comprende agente desintegrante en 7,07%, la carga en 78,86%, el agente deslizando en 5,23%, el lubricante en 1,77%, el agente de recubrimiento en 7,07% en peso total de los excipientes de la etapa de extragranulación.

Tabla 7

Extragranulación (40/5)		
Ingredientes	mg	%
Desintegrante	6,00	7,07
Carga/Diluyente	66,93	78,86
Agente deslizando	4,44	5,23
Lubricante	1,50	1,77
Agente de recubrimiento	6,00	7,07
Total	84,87	100,00

En 40 mg de formulaciones de olmesartán medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, el olmesartán medoxomil está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina está en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, el aglutinante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el disgregante está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el deslizando está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el agente de recubrimiento está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de la composición farmacéutica total.

En formulaciones de 40 mg de olmesartán medoxomil/5 mg de amlodipina besilato, la composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomil en 19,42%, amlodipino besilato en 3,36%, poloxámero en 2,04%, aglutinante en 1,94%, disgregante en 5,82%, carga/diluyente en 58,26%, deslizando en 2,16%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,91% en peso de la composición farmacéutica total.

Tabla 8

Composición farmacéutica total (40/5)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	40,00	19,42

Composición farmacéutica total (40/5)		
Besilato de Amlodipina	6,93	3,36
Poloxámero	4,20	2,04
Aglutinante	4,00	1,94
Disgregante	12,00	5,82
Carga/Diluyente	126,93	58,26
Deslizante	4,44	2,16
Lubricante	1,50	0,73
Agente de recubrimiento	6,00	2,91
Total	206,00	100,00

5 En otro aspecto de esta invención, en 20 mg de formulaciones de Olmesartán Medoxomil/10 mg besilato de amlodipina, la intragranulación comprende olmesartán medoxomil en de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina en de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero en de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15%, la carga/diluyente en de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el disgregante en de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% y el aglutinante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de los ingredientes de la fase intragranular.

10 En formulaciones de 20 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg besilato de amlodipina, preferiblemente, la intragranulación comprende olmesartán medoxomil en 16,94%, besilato de amlodipina en 11,74%, poloxámero en 1,78%, relleno/diluyente en 61,07%, desintegrante en 5,08%, aglutinante en 3,39% en peso total de los ingredientes de la fase de intragranulación.

Tabla 9

Intragranulación (20/10)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	20,00	16,94
Besilato de Amlodipina	13,86	11,74
Poloxámero	2,10	1,78
Aglomerante	4,00	3,39
Carga/Diluyente	72,10	61,07
Disgregante	6,00	5,08
Total	118,06	100,00

15 En otro aspecto de esta invención, en formulaciones de 20 mg de olmesartán medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina, la extragranulación comprende disgregante en de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente en de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el deslizante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y el agente de recubrimiento en de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso total de los excipientes de la fase extragranular.

20 En formulaciones de 20 mg de olmesartán medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina, preferiblemente, la extragranulación comprende disgregante en 6,82%, la carga/diluyente en 79,60%, el deslizante en 5,05%, el lubricante en 1,71%, el agente de recubrimiento en 6,82% en peso total de los excipientes de la etapa de extragranulación .

Tabla 10

Extragranulación (20/10)		
Ingredientes	mg	%
Desintegrante	6,00	6,82
Carga/Diluyente	70,00	79,60
Deslizante	4,44	5,05
Lubricante	1,50	1,71
Agente de recubrimiento	6,00	6,82
Total	87,94	100,00

En una realización de esta invención, en un aspecto de formulaciones de 20 mg de olmesartán medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina, el olmesartán medoxomil está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%, el besilato de amlodipina está en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, el poloxámero está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, el aglutinante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el disgregante está en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, la carga/diluyente está en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 80%, el deslizante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, el lubricante está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, el agente de recubrimiento está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de la composición farmacéutica total.

En formulaciones de 20 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina, preferiblemente, la composición farmacéutica comprende olmesartán medoxomil en 9,71%, besilato de amlodipina en 6,73%, poloxámero en 1,02%, aglutinante en 1,94%, desintegrante en 5,82%, carga/diluyente en 68,98%, deslizante en 2,16%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,91% en peso de la composición farmacéutica total.

Tabla 11

Composición farmacéutica total (20/10)		
Ingredientes	mg	%
Olmesartán Medoxomil	20,00	9,71
Besilato de Amlodipina	13,86	6,73
Poloxámero	2,10	1,02
Aglomerante	4,00	1,94
Disgregante	12,00	5,82
Carga/Diluyente	142,10	68,98
Deslizante	4,44	2,16
Lubricante	1,50	0,73
Agente de recubrimiento	6,00	2,91
Total	206,00	100,00

Se usa un método de disolución adecuado para alcanzar los perfiles de disolución. En esta invención, se prefiere y se usa el aparato USP Tipo-2. Según el método que se desarrolló durante el proceso de desarrollo del fármaco, las tabletas preparadas de acuerdo con la presente invención deberían exhibir el siguiente perfil de disolución cuando se prueban en un aparato USP Tipo 2, a 50 rpm, y 37°C, 900 ml y en medio tampón de fosfato a pH = 6,8.

Para determinar la similitud entre los perfiles de disolución del producto de prueba y de referencia, se llevó a cabo un enfoque modelo independiente simple, es decir f_2 (factor de similitud). Según la FDA de EE.UU., los valores de f_2 deben estar entre 50 y 100 para desarrollar dos perfiles de disolución similares.

- 5 El factor de similitud f_2 es una medida de la similitud a través de una comparación punto por punto como se muestra en la ecuación 1.

$$f_2 = 50 * \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}}$$

n: es el número de puntos de tiempo de muestreo

Rt: es la cantidad de fármaco liberada de un lote de referencia en el tiempo t

Tt: es la cantidad de fármaco liberada de un lote de prueba en el momento t.

- 10 En general, los valores de f_2 superiores a 50 aseguran la uniformidad del rendimiento del producto de referencia y el producto de prueba.

Los resultados del producto de prueba y del producto de referencia muestran que f_2 se encuentra dentro de los límites de 50-100 según lo establecido por la FDA de los EE.UU. para reivindicar la similitud entre los perfiles de disolución del producto de prueba y de referencia.

- 15 La tableta de prueba de olmesartán medoxomil se libera en un ambiente de tampón de fosfato a pH = 6,8 en condiciones de 900 ml de un medio de disolución a 37°C, método USP-II (pedal) 50 rpm, en donde la tableta exhibe un perfil de disolución. (Tabla 12, Figura 1). El valor F_2 es 98,7.

Los resultados obtenidos por el método de granulación en húmedo se resumen a continuación.

Tabla 12

Tiempo (minutos)	% disuelto	
	Sevikar® Daiichi Sankyo (Referencia)	Comprimido de película de olmesartán (Prueba)
10	60,6	60,6
15	68,1	68,5
20	72,8	72,7
30	78,8	78,2
45	82,3	82,1

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: olmesartán medoxomil está en el intervalo de 5% a 45%, el besilato de amlodipina está en el intervalo de 2% a 20%, el poloxámero está en el intervalo de 0,1% a 15%, el desintegrante está en el intervalo de 1% a 15%, la carga/diluyente está en el intervalo de 5% a 80%, el agente de deslizamiento está en el intervalo de 0,1% a 10%, el lubricante está en el intervalo de 0,1% a 5 %, el agente de recubrimiento está en el intervalo de 0,1% a 10% en peso de la composición farmacéutica total preparada por compresión directa o métodos de granulación en húmedo.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende: olmesartán medoxomil en 19,42%, besilato de amlodipina en 6,73%, poloxámero en 2,00%, disgregante en 4,85%, carga/diluyente en 61,18%, agente deslizante en 2,18%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,92% en peso de la composición farmacéutica total.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, preparada mediante un método de granulación en húmedo en la que la composición farmacéutica comprende: olmesartán medoxomil en el intervalo de 5% a 45%, el besilato de amlodipina en el intervalo de 2% a 20%, el poloxámero en el intervalo de 0,1% a 15%, el aglutinante en el intervalo de 0,1% a 5%, el disgregante en el intervalo de 1% a 15%, la carga/diluyente en el intervalo de 5% a 80 %, el agente deslizante en el intervalo de 0,1% a 10%, el lubricante en el intervalo de 0,1% a 5%, el agente de recubrimiento en el intervalo de 0,1% a 10% en peso de la composición farmacéutica total.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3,
 - a) en formulaciones de 40 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina y en 20 mg de Olmesartán Medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, composición farmacéutica que comprende:

olmesartán medoxomil en 19,42%, besilato de amlodipina en 6,73%, poloxámero en 2,04%, aglutinante en 1,94%, disgregante en 5,82%, carga/diluyente en 58,26%, agente deslizante en 2,16%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,91% en peso de la composición farmacéutica total,
 - b) en formulaciones de 40 mg de Olmesartán Medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, composición farmacéutica que comprende: olmesartán medoxomil en 19,42%, besilato de amlodipina en 3,36%, poloxámero en 2,04%, aglutinante en 1,94%, desintegrante en 5,82 %, carga/diluyente en 58,26%, deslizante en 2,16%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,91% en peso de la composición farmacéutica total,
 - c) en formulaciones de 20 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina, composición farmacéutica que comprende:

olmesartán medoxomil en 9,71%, besilato de amlodipina en 6,73%, poloxámero en 1,02%, aglutinante en 1,94%, disgregante en 5,82%, carga/diluyente en 68,98%, agente deslizamiento en 2,16%, lubricante en 0,73%, agente de recubrimiento en 2,91% en peso de la composición farmacéutica total.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicho método de granulación en húmedo comprende las etapas de intragranulación y extragranulación.
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dicha etapa de intragranulación comprende: olmesartán medoxomil en el intervalo de 5% a 45%, el besilato de amlodipina en el intervalo de 2% a 20%, el poloxámero en el intervalo de 0,1% a 15%, la carga/diluyente en el intervalo de 5% a 80%, el disgregante en el intervalo de 1% a 15% y el aglutinante en el intervalo de 0,1% a 5% en peso de ingredientes de la fase intragranular.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6,
 - a) en formulaciones de 40 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina y en formulaciones de 20 mg de Olmesartán Medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, intragranulación que comprende: olmesartán medoxomil en 31,24%, besilato de amlodipina en 10,82%, poloxámero en 3,28%, carga/diluyente en 46,85%, disgregante en 4,69%, aglutinante en 3,12% en peso total de los ingredientes de la fase de intragranulación,
 - b) en formulaciones de 40 mg de Olmesartán Medoxomil/5 mg besilato de amlodipina, intragranulación que comprende: olmesartán medoxomil en 33,02%, besilato de amlodipina en 5,72%, poloxámero en 3,47%, carga/diluyente en 49,53%, desintegrante en 4,95%, aglutinante en 3,30% en peso total de los ingredientes de la fase de intragranulación,
 - c) en formulaciones de 20 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina, intragranulación que comprende:

olmesartán medoxomil en 16,94%, besilato de amlodipina en 11,74%, poloxámero en 1,78%, carga/diluyente en 61,07%, desintegrante en 5,08%, aglutinante en 3,39% en peso total de los ingredientes de la fase de intragranulación.

5 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha etapa de extragranulación comprende:

el desintegrante en el intervalo de 1% a 15%, la carga/diluyente en el intervalo de 5% a 80%, el agente deslizando en el intervalo de 0,1% a 10%, el lubricante en el intervalo de 0,1% a 5%, y el agente de recubrimiento en el intervalo de 0,1% a 10% en peso total de los excipientes de la fase extragranular.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8,

10 a) formulaciones de 40 mg de olmesartán medoxomil/10 mg de besilato de amlodipina y 20 mg de olmesartán medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, extragranulación que comprende: desintegrante en 7,70%, carga/diluyente en 76,98%, agente deslizando en 5,70%, lubricante en 1,92%, agente de recubrimiento en 7,70% en peso total de los excipientes de la etapa de extragranulación,

15 b) en formulaciones de 40 mg de Olmesartán Medoxomil/5 mg de besilato de amlodipina, extragranulación que comprende: desintegrante en 7,07 %, carga en 78,86%, agente deslizando en 5,23%, lubricante en 1,77%, agente de recubrimiento en 7,07% en peso total de los excipientes de la etapa de extragranulación,

20 c) en formulaciones de 20 mg de Olmesartán Medoxomil/10 mg besilato de amlodipina, extragranulación que comprende: desintegrante en 6,82%, carga/diluyente en 79,60%, agente deslizando en 5,05%, lubricante en 1,71%, agente de recubrimiento en 6,82% en peso total de los excipientes de la etapa de extragranulación.

10. Un procedimiento de granulación en húmedo para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento los siguientes pasos:

a. se mezclan olmesartán medoxomil y poloxámero y se tamizan usando un tamiz de 315 micras.

b. el aglutinante y el disolvente se mezclan hasta que se disuelve el aglutinante.

25 c. la mezcla preparada en la etapa (a), besilato de amlodipina, carga y una porción de disgregante se mezclan en el granulador.

d. la solución de granulación preparada en la etapa (b) se pulveriza sobre la mezcla en el granulador para formar gránulos.

30 e. la mezcla se mezcla y se transfiere a un secador de lecho fluidizado hasta la humedad adecuada y luego se dimensiona el granulado seco utilizando un equipo de molienda adecuado.

f. Los gránulos de la fase interna se transfieren a la mezcladora, se añaden a la mezcla una porción de disgregante y una carga adicional.

g. el agente deslizando y el lubricante previamente tamizados se agregan a la mezcla y se mezclan.

35 h. la mezcla final se comprime en una máquina de fabricación de comprimidos utilizando los punzones adecuados.

i. el agente de recubrimiento o las mezclas de agentes de revestimiento se añaden al agua purificada y se agitan.

j. Las tabletas de núcleo se instalan en una bandeja de recubrimiento y se recubren con la suspensión de recubrimiento preparada en la etapa (i).

40 11. Un procedimiento de compresión directa para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento los siguientes pasos:

a. se tamizan olmesartán medoxomil y poloxámero usando un tamiz de 315 micras y se instalan en un recipiente y se mezclan.

b. se agrega una porción de carga/diluyente al polvo preparado en la etapa (a) y se mezcla.

45 c. el besilato de amlodipina y una porción de la carga se tamizan usando un equipo adecuado y se mezclan.

d. se agrega una porción de carga/diluyente y agente disgregante a la mezcla preparada en la etapa (b).

e. la mezcla preparada en el paso (c) y (d) se mezclan.

f. el agente deslizante pre-tamizado y el lubricante pre-tamizado se instalan en el recipiente sobre la mezcla de polvo preparada en el paso e y se mezclan.

g. La mezcla final se comprime.

h. se agrega un agente de recubrimiento o mezclas de agentes de recubrimiento al disolvente y se agita.

5 i. Las tabletas núcleo se instalan en una bandeja de recubrimiento y se recubren con la suspensión de recubrimiento preparada en la etapa h.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que las partículas de olmesartán medoxomil y poloxámero se dimensionan con un tamiz inferior a 710 micras en términos de una mezcla a fondo.

[Fig. 1]

