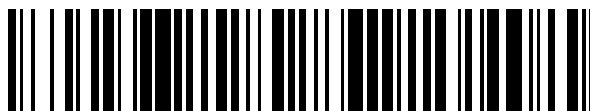


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 098**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/KR2014/002178**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14142607**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14762250 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 2974719**

54 Título: **Fármaco de combinación farmacéutica**

30 Prioridad:

14.03.2013 KR 20130027114

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
10.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MYUNG, JAYHYUK;
NAM, KYUNG WAN;
LEE, CHEOL WOO y
KIM, JU WON

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 747 098 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

Fármaco de combinación farmacéutica

5 [Campo técnico]

La presente divulgación se refiere a una preparación de combinación farmacéutica que mejora la disolución que incluye fimasartán y rosuvastatina.

10 [Antecedentes de la técnica]

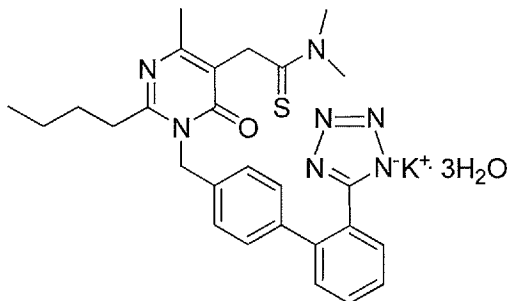
A propósito de la hipertensión, es importante controlar la presión arterial de manera constante por debajo de determinada presión porque previene arteriopatías coronarias tales como el ictus, la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio, y complicaciones cardiovasculares tales como la insuficiencia renal que amenazan la vida, por lo que
15 mantener la presión arterial en el intervalo normal es más importante que tratar la presión arterial directamente. La selección de un agente terapéutico debe hacerse con cuidado porque el agente terapéutico para la presión arterial debe administrarse a largo plazo. Por tanto, es necesario reducir los efectos secundarios ocasionados por el uso a largo plazo del fármaco mediante la combinación de fármacos que tengan diferentes mecanismos en lugar de seleccionar un solo fármaco y reducir la dosificación del fármaco a través de la administración combinada para
20 mantener la presión arterial en el intervalo normal durante períodos largos de tiempo.

Sin embargo, existen problemas tales como la disminución del efecto medicinal y la aparición de efectos secundarios debido a la combinación de fármacos porque la absorción, el metabolismo, la distribución, la expresión del efecto del fármaco y el transportador relacionado con la excreción, la enzima metabólica y el gen de cada fármaco tienen
25 propiedades diferentes y muestran diferentes acciones cuando se toman dos o más ingredientes. Por ejemplo, el fármaco puede provocar problemas de absorción, metabolismo y excreción en todas partes en cada fase, tal como la primera fase de paso de la pared intestinal, la segunda fase de flujo de entrada al hígado, la tercera fase de activación a través de metabolismo en el hepatocito y la cuarta fase de salida del hepatocito a través de las vías biliares, entre otros. Especialmente, los patrones de disgregación y disolución de los principios activos de acuerdo con el pH provocan muchos problemas en la eficacia del fármaco cuando se realiza un tratamiento complejo.

El bloqueante del receptor de angiotensina II (BRA) es un fármaco eficaz para deprimir la presión arterial tanto en la sístole como en la diástole del miocardio mediante el bloqueo de la conjugación de la angiotensina II, que es una de
35 las sustancias originales que provoca vasoconstricción con el receptor AT1 entre los receptores de angiotensina, y existen aproximadamente 10 series del grupo del compuesto incluyendo la sal farmacéuticamente aceptable. También, estos se usan para los síntomas relacionados con la hipertensión únicamente en pacientes con síntomas leves a moderados o con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina que presenta un efecto antihipertensivo con un mecanismo similar [Antagonista del receptor de angiotensina II: *An Overview, Am. J. Health-Syst. Pharm.* 57(13): 1231-1238, 2000].

40 El fimasartán, uno de los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA), es 2-n-butil-5-dimetilaminotiocarbonilmetil-6-metil-3-[[2-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]pirimidin-4(3H)-ona y tiene una fórmula química 1 y está aprobado con el nombre de KANBRA® y actualmente está disponible en el mercado (Registro de Patente Coreana N.º 10-1058284).

45 [Fórmula química 1]

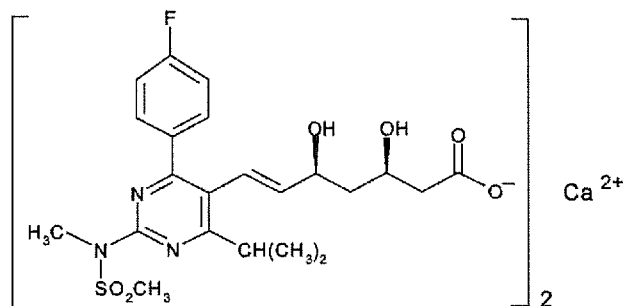


50 El inhibidor de la HMG-CoA reductasa tiene el efecto de disminuir la concentración de lípidos en sangre y el colesterol evitando que la reducción de la HMG-CoA produzca mevalonato y, por tanto, se usa para la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

La rosuvastatina, uno de los inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) reductasa, es el ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico y tiene una
55 estructura de fórmula química 2, y controla la vía de síntesis del colesterol y está aprobado con el nombre de

CRESTOR® y está disponible actualmente en el mercado (Registro de Patente Coreana N.º 10-0105432).

[Fórmula química 2]



La preparación de combinación de fimasartán y rosuvastatina que tiene diferentes mecanismos de acción puede usarse para el tratamiento de la hipertensión, pero esta preparación de combinación tiene el problema de afectar a la disgregación y la disolución de cada principio activo debido al efecto de interferencia entre sí. Es decir, el fimasartán presenta un patrón de solubilidad decente en medios de pH comparativamente altos, tales como agua purificada y medios de disolución de pH 6,8, pero su solubilidad disminuye en medios de pH bajo (es decir, pH 1,0-pH 4,0) y KANBRA®, que es una formulación de fimasartán actualmente disponible en el mercado presenta un patrón de solubilidad similar.

De acuerdo con las propiedades del fimasartán explicadas anteriormente, se plantea el problema de disminuir la disgregación y la disolución debido a la interferencia entre fimasartán y rosuvastatina cuando se prepara la preparación de combinación con rosuvastatina. Especialmente, la disminución de la disolución en un medio de pH bajo podría afectar seriamente a la biodisponibilidad en el estómago donde se produce la disgregación y la disolución iniciales en el momento de la administración oral.

El documento CN 102485228 describe una composición farmacéutica que comprende fimasartán y rosuvastatina o una sal medicinal de los mismos como componentes activos, en la que una relación en masa de la rosuvastatina o una sal medicinal de la misma con respecto al fimasartán es de 1:0,25-250 y preferentemente de 1:10-100.

El documento US 2013/028974 describe una formulación farmacéutica en forma de un comprimido bicapa que consiste en una primera capa que contiene irbesartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda capa que contiene un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un aditivo básico. Puede usarse una formulación de este tipo como agente terapéutico para la hipertensión y la hipercolesterolemia.

En estas circunstancias, se requiere una investigación sobre un método para mantener las velocidades de disgregación y disolución constantes del fimasartán y la rosuvastatina a pesar de la variación del pH en el estómago normal.

[Sumario de la Invención]

[Problema técnico]

La presente divulgación se refiere a una preparación de combinación farmacéutica de fimasartán y rosuvastatina que incluye meglumina. Es un objeto de la presente divulgación proporcionar una preparación de combinación superior que aumente la velocidad de disgregación y disolución, para evitar la interferencia del fármaco y para facilitar la toma de un fármaco con una administración única.

[Solución al Problema]

La presente invención proporciona una preparación de combinación farmacéutica que incluye fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo como se especifica en las reivindicaciones adjuntas, o un hidrato o solvato del mismo; rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero de la misma como se especifica en las reivindicaciones adjuntas, o un hidrato o solvato de la misma; y meglumina.

La preparación de combinación farmacéutica de la presente divulgación es una preparación de combinación superior que potencia en gran medida las velocidades de disgregación y disolución, evita la interferencia del fármaco y facilita la toma de un fármaco con administración única y tiene la ventaja de una biodisponibilidad superior.

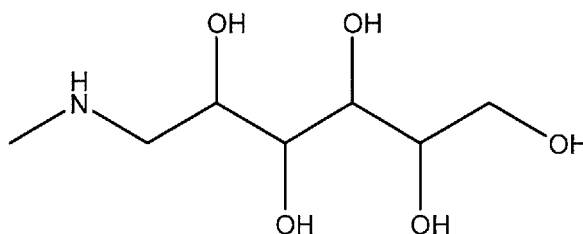
La preparación de combinación farmacéutica de la presente divulgación incluye fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo o un hidrato o solvato del mismo; rosuvastatina, una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero de la misma o un hidrato o solvato de la misma como principio activo farmacológico. En la presente divulgación, el isómero incluye un isómero óptico, un diastereómero y una mezcla de ambos.

El fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo o un hidrato o solvato del mismo pueden incluirse como 5,0 mg-240,0 mg en forma de dosificación unitaria, preferentemente 5,0 mg-120,0 mg y más preferentemente 30,0 mg-120,0 mg, y la rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero de la misma o un hidrato o solvato de la misma pueden incluirse como 5,0 mg-20,0 mg en forma de dosificación unitaria. Es deseable usar fimasartán potásico, que es una sal farmacéuticamente aceptable del fimasartán, y más preferentemente trihidrato de fimasartán potásico, y rosuvastatina cálcica, que es una sal farmacéuticamente aceptable de la rosuvastatina como principio activo farmacológico.

La meglumina de la presente divulgación es un amino azúcar derivado del sorbitol y tiene una estructura como se ilustra en la siguiente fórmula química 3. La meglumina es un excipiente de la presente divulgación para inhibir la disminución de la disgregación y la disolución debido a la interferencia del fimasartán y la rosuvastatina, y presenta el efecto de inhibir la interferencia de los principios activos y aumenta las velocidades de disgregación y disolución. Esta meglumina puede incluirse en una cantidad del 1,0-30,0 % en peso, preferentemente del 2,0-15,0 % en peso y más preferentemente del 2,0-10,0 % en peso basada en el peso total de la preparación de combinación.

[Fórmula química 3]



La preparación farmacéutica de la presente divulgación es para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, y las enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión o todos los síntomas tales como la hipertensión y la complicación de los pacientes con síndrome metabólico que presentan concurrentemente diabetes, obesidad, hiperlipidemia, arteriopatías coronarias entre otras, y también incluyen angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus de tipo 2, nefropatía diabética, dislipidemia, deterioro cognitivo y demencia entre otros.

La preparación de combinación de la presente divulgación puede incluir adicionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables en caso necesario y puede formularse incluyendo aditivos, por ejemplo, tales como estabilizantes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes, agentes de recubrimiento, modificadores del pH, agentes solubilizantes y tensioactivos entre otros que sean farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de los efectos de la presente divulgación.

Pueden usarse fosfato de calcio dibásico o tribásico, fosfato de magnesio tribásico y fosfato de aluminio tribásico, entre otros, como el estabilizante. El estabilizante puede incluirse en una cantidad del 1,0-50,0 % en peso, preferentemente del 2,0-30,0 % en peso y más preferentemente del 2,0-10,0 % en peso basada en el peso total de la preparación de combinación.

Pueden usarse hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, gelatina, jarabe de glucosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 6000, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa o mezclas de los mismos, entre otros, como el aglutinante. Preferentemente, el aglutinante puede incluir al menos más de una sustancia seleccionada entre un grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. También, es deseable incluir el aglutinante en una cantidad del 0,2-5,0 % en peso y preferentemente del 0,5-4,0 % en peso basada en el peso total de la preparación de combinación.

Pueden usarse almidón o almidón modificado tal como almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, almidón de patata o almidón completamente gelatinizado, entre otros; arcilla, tal como bentonita, montmorillonita o veegum entre otros; celulosas tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa entre otras; alginas tales como alginato de sodio o ácido algínico entre otros; celulosas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio entre otras; gomas tales como goma guar, goma de xantano entre otras; polímeros reticulados tales como crospovidona entre otros; agentes efervescentes tales como bicarbonato de sodio y ácido cítrico entre otros, o una mezcla de los mismos como el disgregante. Preferentemente, el disgregante puede incluir una mezcla de la croscarmelosa de sodio y la crospovidona. También, es deseable incluir el disgregante en una cantidad del 2,0-30,0 % en peso y preferentemente del 5,0-20,0 % en peso basada en el peso total de la preparación de combinación.

Pueden usarse estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol o dióxido de silicio como el lubricante. Es deseable incluir el lubricante en una cantidad del 0,2-5,0 % en peso y preferentemente del 0,5-3,0 % en peso basada en el peso total de la preparación de combinación.

Pueden usarse celulosa, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, hidrato de lactosa, glucosa, manitol, alginato, sales de metales alcalinotérreos, arcilla, polietilenglicol, fosfato dicálcico o una mezcla de los mismos como el diluyente. Los diluyentes pueden incluirse en una cantidad del 15,0-90,0 % en peso, preferentemente del 30,0-70,0 % en peso y más preferentemente del 35,0-65,0 % en peso basada en el peso total de la preparación de combinación.

Pueden incluirse hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, poli(acetato de vinilo), polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro, entre otros, o el producto Opadry® en el agente de recubrimiento. El agente de recubrimiento, por ejemplo, puede incluirse en una composición de comprimido en una cantidad del 0,5-10,0 % en peso, preferentemente del 1,0-6,0 % en peso y más preferentemente del 2,0-5,0 % en peso. Es deseable recubrir los comprimidos porque el recubrimiento reduce la velocidad de formación del producto de fotodegradación del fármaco y potencia la estabilidad en el almacenamiento del producto que puede verse afectada por la humedad y el calor.

Pueden usarse agentes alcalinizantes tales como carbonato de calcio precipitado y amoníaco acuoso como el modificador del pH.

Pueden usarse ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato, y docusato de sodio, entre otros, como el agente solubilizante.

Pueden usarse lauril sulfato de sodio, cremophor, poloxámero, docusato y sal de docusato farmacéuticamente aceptable, entre otros, como el tensioactivo.

La formulación de la presente divulgación también puede prepararse usando diversos aditivos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre agentes colorantes y aromas, y los aditivos disponibles no se limitan a los que se desvelan en la presente divulgación. Los aditivos pueden formularse incluyéndolos dentro del intervalo de cantidades convencionales a través de selección.

La preparación de combinación farmacéutica puede formularse como una formulación para la administración oral en forma de un comprimido tal como un comprimido sin recubrir, un comprimido recubierto, un comprimido de múltiples capas y un comprimido con núcleo, y polvo, gránulos o una cápsula.

Por ejemplo, la preparación farmacéutica de la presente divulgación puede ser una forma de un comprimido sin recubrir preparado mezclando una parte granular del fimasartán y una parte mixta de la rosuvastatina y conformando un comprimido. La parte granular del fimasartán puede prepararse mediante el método de granulación en seco y el método de granulación en húmedo, y puede prepararse preferentemente mediante el método de granulación en húmedo.

Además, la preparación farmacéutica de la presente divulgación puede ser una forma de un comprimido recubierto que incluye adicionalmente una capa de recubrimiento adicional en el exterior de la parte granular del fimasartán y la parte mixta de la rosuvastatina.

Los expertos en la materia pueden seleccionar un método para preparar una capa de recubrimiento entre los métodos que pueden formar una capa de recubrimiento de tipo pelicular sobre una superficie de capa de comprimido en caso necesario y pueden aplicarse métodos tales como recubrimiento en lecho fluido, recubrimiento por lavado, recubrimiento en seco, entre otros.

Además, la preparación farmacéutica de la presente divulgación puede ser una forma de un comprimido con núcleo constituido por una capa externa que comprende una parte mixta de la rosuvastatina que rodea el núcleo interno constituido por una parte granular del fimasartán y el exterior del núcleo interno.

La dosificación humana de la preparación de la presente divulgación se selecciona adecuadamente de acuerdo con la velocidad de absorción intracorpórea del principio activo, la velocidad de inactivación y la velocidad de excreción, la edad y el sexo de los pacientes, entre otros, pero generalmente pueden administrarse 30,0~120,0 mg de fimasartán por día y 5,0~20,0 mg de rosuvastatina por día para adultos para que actúen como prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye la preparación de combinación. La composición farmacéutica de la presente divulgación tiene un efecto notable en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento para enfermedades cardiovasculares que incluye la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la preparación de combinación que incluye

fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo o un hidrato o solvato del mismo; rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero de la misma o un hidrato o solvato de la misma; y meglumina.

El método de tratamiento para enfermedades cardiovasculares mediante el uso de la preparación de combinación de la presente divulgación incluye la administración de la preparación de combinación de la presente divulgación en una cantidad de dosis terapéuticamente eficaz. La expresión "dosis terapéuticamente eficaz" indicada en la presente divulgación describe una cantidad de la preparación de combinación de la presente divulgación que es eficaz para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares incluyen hipertensión o todos los síntomas tales como la hipertensión y la complicación de los pacientes con síndrome metabólico que presentan concurrentemente hipertensión, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, arteriopatías coronarias entre otras, y también incluyen angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus de tipo 2, nefropatía diabética, dislipidemia, deterioro cognitivo y demencia entre otros. La preparación de combinación de la presente divulgación puede aplicarse a un método de tratamiento combinándolo adicionalmente con uno o más agentes terapéuticos.

También, la presente divulgación proporciona un uso de la preparación de combinación que incluye fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo o un hidrato o solvato del mismo; rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero de la misma o un hidrato o solvato de la misma; y meglumina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los aditivos aceptables citados anteriormente pueden mezclarse con la preparación de combinación de la presente divulgación para la preparación de medicamentos y, por ejemplo, la preparación de combinación puede prepararse incluyendo aditivos tales como estabilizantes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, diluyentes, agentes de recubrimiento, modificadores del pH, agentes solubilizantes y tensioactivos entre otros que sean farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de los efectos de la presente divulgación.

Además, la presente divulgación proporciona un uso para tratar enfermedades cardiovasculares mediante el uso de la preparación de combinación que incluye fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo o un hidrato o solvato del mismo; rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero de la misma o un hidrato o solvato de la misma; y meglumina.

[Efecto ventajoso]

La preparación de combinación farmacéutica de la presente divulgación presenta un efecto notable como preparación de combinación farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares resolviendo los problemas de retrasar la disgregación y la disolución debido a la interferencia del fimasartán y la rosuvastatina en medios de pH bajo usando meglumina.

[Descripción de los dibujos]

La Figura 1 ilustra el resultado del análisis del patrón de disolución de la preparación de combinación farmacéutica que incluye fimasartán y rosuvastatina como principios activos con meglumina.

[Descripción de las realizaciones preferidas]

La presente divulgación se describirá con más detalle a continuación con referencia a los ejemplos de preparación y ejemplos experimentales adjuntos. Los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos experimentales tienen por objeto ilustrar la presente invención.

[Ejemplos] Preparación de comprimido de combinación que incluye meglumina

[Tabla 1] Ingredientes y contenido del comprimido de combinación que incluye meglumina

Unidad: mg/comprimido	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Parte granular del Fimasartán			
Trihidrato de fimasartán potásico	66,00	66,00	66,00
Celulosa microcristalina	72,75	72,75	72,75
Croscarmelosa de sodio	7,50	7,50	7,50
Hidroxipropilcelulosa	1,50	1,50	1,50
Estearato de magnesio	2,25	2,25	2,25

(continuación)

Unidad: mg/comprimido	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Parte mixta de la rosuvastatina			
Rosuvastatina cálcica	10,40	10,40	10,40
Celulosa microcristalina	38,60	40,60	33,60
Meglumina	10,00	5,00	20,00
Hidrato de lactosa	37,00	40,00	32,00
Crospovidona	2,00	2,00	2,00
Estearato de magnesio	2,00	2,00	2,00
Peso total (mg/comprimido)	250	250	250

1. Ejemplo 1

(1) Preparación de la parte granular del fimasartán

Se preparó la parte granular del fimasartán del Ejemplo 1 para que tuviera el mismo peso por forma de dosificación unitaria que en la Tabla 1. Se puso trihidrato de potasio de fimasartán en la parte de la celulosa microcristalina y se mezclaron durante aproximadamente dos minutos y la mezcla se tamizó a través de un tamiz de malla N.º 30 dos veces. Se puso la mezcla tamizada, el resto de la celulosa microcristalina y parte de la croscarmelosa de sodio en un mezclador de alta velocidad y se mezclaron durante aproximadamente tres minutos. Se preparó solución aglutinante por separado disolviendo hidroxipropilcelulosa en 65 ml de agua purificada.

La solución aglutinante preparada se puso en el mezclador de alta velocidad, se tamizó a través de un tamiz de malla N.º 20 después de la granulación en húmedo con una solución mixta y se secó. Se prepararon gránulos de fimasartán poniendo el resto de la croscarmelosa de sodio en la parte granular seca del fimasartán y mezclando en un mezclador de doble cono durante cinco minutos y mezclando complementariamente con el estearato de magnesio durante cinco minutos.

(2) Preparación de la parte mixta de la rosuvastatina

La parte mixta de la rosuvastatina del Ejemplo 1 se preparó para que tuviera el mismo peso por forma de dosificación unitaria que en la Tabla 1. Se puso rosuvastatina cálcica en la meglumina y parte de la lactosa y se mezclaron durante aproximadamente dos minutos y se tamizaron a través de un tamiz de malla N.º 30 dos veces. Se puso la mezcla tamizada, el resto de la lactosa, la celulosa microcristalina y la crospovidona en un mezclador de doble cono y se mezclaron durante aproximadamente tres minutos. Se añadió estearato de magnesio como lubricante y se mezcló complementariamente durante aproximadamente cinco minutos.

(3) Compresión de comprimidos

La preparación de combinación se preparó formando comprimidos con 20 kN de presión de formación de comprimidos usando una máquina rotativa de compresión de comprimidos (PICCOLA DC, RIVA) para que tuvieran 249~251 mg de peso (250,0 mg de peso teórico) y 9~10 kp de dureza por comprimido. La friabilidad de los comprimidos obtenidos a través del proceso anterior se midió usando un dispositivo de ensayo de friabilidad (25 rpm, 100 caídas libres). La friabilidad medida fue del 0,1 % e inferior y, por tanto, la dureza de los comprimidos fue buena.

2. Ejemplo 2

Se alteró el contenido de la meglumina a 5,0 mg y se prepararon comprimidos de acuerdo con el contenido de la Tabla 1 mediante el mismo método explicado en el Ejemplo 1.

3. Ejemplo 3

Se alteró el contenido de la meglumina a 20,0 mg y se prepararon comprimidos de acuerdo con el contenido de la Tabla 1 mediante el mismo método explicado en el Ejemplo 1.

[Ejemplos comparativos] Preparación de la preparación de combinación en la que no se incluyó meglumina

[Tabla 2] Ingredientes y contenido de la preparación de combinación en la que no se incluyó meglumina

Unidad: mg/comprimido	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Parte granular del Fimasartán		
Trihidrato de fimasartán potásico	66,00	66,00
Celulosa microcristalina	72,75	72,75

(continuación)

Unidad: mg/comprimido	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Croscarmelosa de sodio	7,50	7,50
Hidroxipropilcelulosa	1,50	1,50
Estearato de magnesio	2,25	2,25
Parte mixta de la rosuvastatina		
Rosuvastatina cálcica	10,40	10,40
Celulosa microcristalina	43,60	41,60
Meglumina	-	-
Hidrato de lactosa	42,00	41,00
Crospovidona	2,00	-
Croscarmelosa de sodio	-	5,00
Estearato de magnesio	2,00	2,00
Peso total (mg/comprimido)	250	250

1. Ejemplo Comparativo 1

(1) Preparación de la parte granular del fimasartán

La parte granular del fimasartán del Ejemplo Comparativo 1 se preparó para que tuviera el mismo peso por forma de dosificación unitaria que en la Tabla 2. Se puso trihidrato de potasio de fimasartán en la parte de la celulosa microcristalina y se mezclaron durante aproximadamente dos minutos y la mezcla se tamizó a través de un tamiz de malla N.º 30 dos veces. Se puso la mezcla tamizada, el resto de la celulosa microcristalina y parte de la croscarmelosa de sodio en un mezclador de alta velocidad y se mezclaron durante aproximadamente tres minutos. La solución aglutinante se preparó por separado disolviendo hidroxipropilcelulosa en agua purificada. La solución aglutinante preparada se puso en el mezclador de alta velocidad, se tamizó a través de un tamiz de malla N.º 20 después de la granulación en húmedo con una solución mixta y se secó. Se prepararon gránulos de fimasartán poniendo el resto de la croscarmelosa de sodio en la parte granular seca del fimasartán y mezclando en un mezclador de doble cono durante cinco minutos y mezclando complementariamente con el estearato de magnesio durante cinco minutos.

(2) Preparación de la parte mixta de la rosuvastatina

El comprimido de los Ejemplos Comparativos se preparó para que tuviera el mismo peso por forma de dosificación unitaria que en la Tabla 2. Se puso rosuvastatina cálcica en la parte de la lactosa y se mezclaron durante aproximadamente dos minutos y se tamizaron a través de un tamiz de malla N.º 30 dos veces. Se puso la mezcla tamizada, el resto de la lactosa, la celulosa microcristalina y la crospovidona (Ejemplo Comparativo 1) en un mezclador de doble cono y se mezclaron durante aproximadamente tres minutos. Se añadió estearato de magnesio como lubricante y se mezcló complementariamente durante aproximadamente cinco minutos.

(3) Compresión de comprimidos

La preparación de combinación se preparó formando comprimidos con 20 kN de presión de formación de comprimidos usando una máquina rotativa de compresión de comprimidos (PICCOLA DC, RIVA) para que tuvieran 249~251 mg de peso (250,0 mg de peso teórico) y 9~10 kp de dureza por comprimido. La friabilidad de los comprimidos obtenidos a través del proceso anterior se midió usando un dispositivo de ensayo de friabilidad (25 rpm, 100 caídas libres). La friabilidad medida fue inferior al 0,1 % y, por tanto, la dureza de los comprimidos fue buena.

2. Ejemplo Comparativo 2

Se preparó el Ejemplo Comparativo 2 a través del mismo método de preparación explicado en el Ejemplo Comparativo 1 con las composiciones de la Tabla 2, excepto por una alteración del disgregante de la crospovidona a la croscarmelosa de sodio.

[Ejemplo experimental] Ensayo de disolución en la preparación de combinación de fimasartán y rosuvastatina

Se realizó un ensayo de disolución para la preparación de combinación de trihidrato de fimasartán potásico y la rosuvastatina cálcica obtenidos a través del Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 1-2 y el CRESTOR® actualmente disponible en el mercado en las condiciones indicadas en la Tabla 3 a continuación y el resultado del ensayo se ilustró en la Figura 1.

[Tabla 3] Condiciones para el ensayo de disolución y el análisis por HPLC

Efluente	medio de disolución pH 1,2, 900 ml	
Método	método de pala usp, 50 rpm	
Temperatura	37 ± 0,5□	
Columna	C ₁₈ (5 micrómetros, 150 * 4,6 mm)	
Aparato	Detección	260 nm, 242 nm
	Temperatura	40□
	Tiempo de ejecución	30 min
	Inyección	20 ul
	Caudal	1,0 ml/min
	Temp. de la muestra	5□
Fase móvil	Agua: Acetonitrilo: Ácido trifluoroacético al 1 % en vol (57:42:1, v/v/v)	

Como se ilustra en la Figura 1, la interferencia entre el fimasartán y la rosuvastatina en el Ejemplo 1 fue particularmente baja en comparación con las otras formulaciones y, por tanto, se demostró que la disgregación y la disolución aumentaron mucho y los efectos de las mismas fueron casi idénticos con el CRESTOR® en el mercado como un único agente. Sin embargo, las velocidades de disgregación y disolución del Ejemplo Comparativo en el que no se incluyó meglumina fueron extremadamente bajas debido a la interferencia.

Se entiende que la preparación de combinación de fimasartán y rosuvastatina que incluye meglumina tiene una biodisponibilidad superior basada en el resultado anterior.

[Aplicabilidad industrial]

Como se ha explicado anteriormente en el presente documento, la preparación de combinación de la presente divulgación puede usarse de manera segura y eficaz para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de combinación farmacéutica que comprende un fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero óptico o un diastereómero del mismo o una mezcla de un isómero óptico y un diastereómero del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo; una rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un isómero óptico o un diastereómero de la misma o una mezcla de un isómero óptico y un diastereómero de la misma, o un hidrato o un solvato de la misma; y una meglumina.
2. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del fimasartán es un fimasartán potásico.
3. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el hidrato del fimasartán es un trihidrato de fimasartán potásico.
4. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fimasartán, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el isómero óptico o el diastereómero del mismo o una mezcla de un isómero óptico y un diastereómero del mismo o el hidrato o el solvato del mismo se incluyen en 5,0 mg-240,0 mg por forma de dosificación unitaria.
5. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la rosuvastatina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el isómero óptico o el diastereómero de la misma o una mezcla de un isómero óptico y un diastereómero de la misma o el hidrato o el solvato de la misma son una rosuvastatina cálcica.
6. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los ingredientes de la rosuvastatina se incluyen en 5,0 mg-20,0 mg por forma de dosificación unitaria.
7. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la meglumina se incluye al 1,0-30,0 % en peso basándose en el peso total de la preparación de combinación.
8. Una preparación de combinación farmacéutica como se define en la reivindicación 1, en la que la preparación de combinación es para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
9. La preparación de combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la que las enfermedades cardiovasculares se seleccionan entre hipertensión, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, arteriopatías coronarias, angina crónica estable, angina vasoespástica, ictus, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes preliminar, diabetes mellitus de tipo 2, nefropatía diabética, dislipidemia, alteraciones cognitivas, demencia y combinaciones de los mismos.
10. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que se incluye adicionalmente al menos uno de entre un estabilizante, un aglutinante, un disgregante, un diluyente o un lubricante.
11. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el estabilizante se incluye al 1,0-50,0 % en peso basándose en el peso total de la preparación de combinación.
12. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el aglutinante se incluye al 0,2-5,0 % en peso basándose en el peso total de la preparación de combinación.
13. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el disgregante se incluye al 2,0-30,0 % en peso basándose en el peso total de la preparación de combinación.
14. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el lubricante se incluye al 0,2-5,0 % en peso basándose en el peso total de la preparación de combinación.
15. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el diluyente se incluye al 15,0-90,0 % en peso basándose en el peso total de la preparación de combinación.
16. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la preparación de combinación está en forma de un comprimido.
17. La preparación de combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la preparación de combinación es una forma de un comprimido recubierto que comprende adicionalmente una capa de recubrimiento en el exterior.
18. Una composición farmacéutica que comprende la preparación de combinación de acuerdo con una cualquiera de

las reivindicaciones 1-7 o 10-17.

【FIG.1】

