

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AMLODIPINO Y
LOSARTÁN

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende amlodipino y losartán como ingredientes activos, los cuales tienen tasas de disolución mejoradas y estabilidad de almacenamiento de los mismos.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

 En el tratamiento de hipertensión, es esencial mantener la presión sanguínea dentro de un margen normal en vez de solo controlar los síntomas de la misma, lo que evita así enfermedades riesgosas para la vida tales como accidente
15 cardiovascular, insuficiencia cardiaca, y enfermedades coronarias (por ejemplo, infarto de miocardio), y complicaciones cardiovasculares tales como insuficiencia renal. Debido a que se requiere administración a largo plazo de un fármaco antihipertensivo para controlar la presión
20 sanguínea, la selección del fármaco debe hacerse de manera cuidadosa. Además, la terapia avanzada que utiliza una combinación de dos o más fármacos que tienen acciones farmacológicas diferentes entre sí hace posible mejorar los efectos preventivos o terapéuticos, al tiempo que reducen los

efectos secundarios que surgen de la administración a largo plazo de un fármaco al reducir las cantidades de fármacos individuales.

Los fármacos antihipertensivos utilizados comúnmente
5 pueden dividirse en tres categorías principales tales como diuréticos, simpatolíticos y vasodilatadores basados en sus mecanismos de acción. Los vasodilatadores, fármacos antihipertensivos ampliamente prescritos, además pueden dividirse en varios grupos tales como inhibidores de la enzima
10 convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II y bloqueadores de los canales de calcio basados en sus acciones farmacológicas.

Amlodipino es el nombre genérico para 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-
15 3,5-piridin dicarboxilato, y el besilato de amlodipino se comercializa actualmente como Norvasc®. El amlodipino bloquea los canales de calcio, y se utiliza para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como angina, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

20 Losartán es el nombre genérico para 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol, el cual se describe en las Patentes de los Estados Unidos Números 5,608,075; 5,138,069; y 5,153,197, etc. El losartán potásico se encuentra actualmente disponible como

Cozaar®. El losartán bloquea la unión de la angiotensina II, un vasoconstrictor, a su receptor. Se utiliza para tratar hipertensión, insuficiencia cardiaca, trastorno isquémico de la circulación periférica, isquemia miocárdica (angina de
5 pecho), neuropatía diabética y glaucoma, y también se utiliza para evitar el progreso de insuficiencia cardiaca después de infarto de miocardio.

Se encontró que una formulación combinada de amlodipino y losartán que tiene dos mecanismos de acción
10 farmacológica distintos es útil para el tratamiento de hipertensión, y se han realizado estudios intensivos sobre tal formulación combinada. Sin embargo, cuando la formulación combinada de amlodipino y losartán se preparó, se observó una gelación indeseable de losartán. De manera más particular, el
15 losartán se disuelve de manera más fácil en agua purificada o en un pH relativamente alto (por ejemplo, pH 6.8, etc.) que muestra buenos patrones de disolución, pero se disuelve de manera muy lenta en un pH bajo (por ejemplo, pH 1.2 o 2.0) debido a su gelación. Como tal, en la formulación combinada de
20 amlodipino y losartán, el amlodipino también puede atraparse en el gel de losartán debido a la gelación de losartán, lo que resulta en una reducción en la tasa de disolución.

Por lo general, una formulación oral experimenta desintegración y disolución en el estómago, el cual tiene bajo

contenido de pH. Por consiguiente, una tasa de disolución baja de un ingrediente activo en un pH bajo (por ejemplo, pH 1 o 2) puede afectar de manera importante su biodisponibilidad.

Además, en consideración de que el pH gástrico de un
5 adulto normal varía ampliamente en un margen de 1.0 a 3.5 y la $C_{\text{máx}}$ de losartán después de la ingestión de alimentos se reduce alrededor de 10% (PDR), el desarrollo de una formulación capaz de mantener una tasa de disolución relativamente constante a pesar de tales variaciones de pH gástrico es necesaria para
10 lograr el efecto máximo de un fármaco al ampliar la absorción del fármaco y reducir las variaciones en la absorción del fármaco dentro de un individuo o entre individuos. En este contexto, en caso de una formulación combinada de amlodipino y losartán, se requiere una alta cantidad de al menos un tipo de
15 desintegrante para desarrollar una formulación que muestre pequeñas diferencias en tasa de disolución en un margen normal de variaciones de pH gástrico, y muestra una tasa alta de disolución al evitar la gelación de losartán bajo condiciones de pH bajo. Sin embargo, una formulación que utiliza un
20 contenido relativamente alto de desintegrante puede tener problemas en su estabilidad de almacenamiento debido a la propiedad de absorción de agua del desintegrante. De manera más particular, tras la exposición a humedad, es probable que una composición farmacéutica que utiliza una cantidad alta de

desintegrante muestre cambios en su propiedad y una disminución en su eficacia. De esta manera, ha habido una necesidad de desarrollar una composición farmacéutica con estabilidad de almacenamiento mejorada, para evitar la disminución en la tasa de disolución.

Por lo tanto, se ha intentado desarrollar una formulación combinada que comprende losartán y amlodipino, para la prevención o tratamiento de trastornos cardiovasculares, en la forma de una formulación sólida que tenga tasa de disolución, estabilidad y eficacia terapéutica mejoradas. Como resultado, se encontró que, al emplear un desintegrante y un agente de revestimiento en una composición en una relación específica, la tasa de disolución baja que surge de la gelación de losartán en un ambiente ácido puede mejorarse de manera importante, mientras que los cambios en las propiedades de la composición tras la exposición a la humedad pueden evitarse, proporcionando un suministro eficiente de sus ingredientes activos y estabilidad de almacenamiento mejorada.

En la presente solicitud de patente, se hará referencia a los artículos y los documentos de patente junto con citas de los mismos. El contenido de los artículos y los documentos de patente se incorporan en la presente en su totalidad para referencia, y por lo tanto el nivel de campo técnico al que la presente invención pertenece y la descripción

de la presente invención se explican de manera más clara.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es
5 proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o
el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

De acuerdo con un objeto de la presente invención,
se proporciona una composición farmacéutica para la prevención
o el tratamiento de trastornos cardiovasculares que comprende
10 (A) losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(B) amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
(C) un desintegrante en una cantidad de 3 a 10% en peso con
base en el peso total de la composición; y (D) un agente de
revestimiento.

15 La composición de la presente invención, la cual
tiene la mejor combinación y relación óptima de un
desintegrante a un agente de revestimiento, muestra resistencia
suficiente y altas tasas de disolución bajo varios ambientes
de pH, y de esta manera, es útil para la preparación de una
20 formulación sólida excelente que muestra eficiencia de
suministro de fármaco y estabilidad de almacenamiento
mejoradas.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica que muestra las tasas de disolución de amlodipino de los comprimidos combinados que comprenden el losartán y el amlodipino de los Ejemplos 1 a 3, y los Ejemplos Comparativos 1 a 9.

5 La Figura 2 es una gráfica que muestra las tasas de disolución de losartán potásico de los comprimidos combinados que comprenden el losartán y el amlodipino de los Ejemplos 1 a 3, y los Ejemplos Comparativos 1 a 9.

La Figura 3 es una gráfica que muestra las tasas de
10 disolución de amlodipino de los comprimidos combinados que comprenden el losartán y el amlodipino de los Ejemplos 1, 4 y 5, y los Ejemplos Comparativos 11 a 13.

La Figura 4 es una gráfica que muestra las tasas de disolución de losartán potásico de los comprimidos combinados
15 que comprenden el losartán y el amlodipino de los Ejemplos 1, 4 y 5, y los Ejemplos Comparativos 11 a 13.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con una modalidad de la presente
20 invención, se proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares que comprende:

(A) losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(B) amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(C) un desintegrante en una cantidad de 3 a 10% en peso con base en el peso total de la composición; y

5 (D) un agente de revestimiento.

Como se utiliza en la presente, el término "trastorno cardiovascular" se refiere a un trastorno provocado por presión sanguínea incrementada o flujo sanguíneo disminuido a los músculos cardiacos debido a la reducción o la obstrucción de
10 una arteria coronaria que suministra sangre al corazón. De manera específica, el trastorno cardiovascular que se evitará o tratará por una composición de la presente invención puede seleccionarse a partir del grupo que consiste de angina de pecho, hipertensión, vasoespasma arterial, arritmia cardiaca,
15 hipertrofia cardiaca, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" se refiere a (a) inhibición del desarrollo de un trastorno, una enfermedad o un síntoma; (b) alivio de un
20 trastorno, una enfermedad o un síntoma; o (c) eliminación de un trastorno, una enfermedad o un síntoma. El losartán y el amlodipino, ingredientes farmacológicos empleados en la composición de la presente invención, inhiben, eliminan o alivian el desarrollo de un trastorno cardiovascular o su

síntoma al bloquear los receptores de la angiotensina II y los canales de calcio, respectivamente. Por lo tanto, la composición de la presente invención en sí puede ser una composición terapéutica para un trastorno cardiovascular, y
5 también puede ser un adyuvante terapéutico que se administrará de manera conjunta con otros ingredientes farmacológicos para mejorar la función cardiovascular o el flujo sanguíneo. De esta manera, como se utiliza en la presente, se pretende que el término "tratamiento" o "terapéutica" incluya el significado
10 de "adyuvante de tratamiento" o "adyuvante terapéutico".

Como se utiliza en la presente, el término "prevención" se refiere a la inhibición de la aparición de un trastorno o una enfermedad en un sujeto que no se haya diagnosticado con un trastorno o una enfermedad pero que tenga
15 posibilidad de desarrollar tal trastorno o enfermedad.

De acuerdo con una modalidad específica de la presente invención, el losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se emplea en una cantidad de 15 a 30% en peso con base en el peso total de la composición. De manera
20 más específica, se emplea en una cantidad de 17 a 25% en peso, y de manera más específica 18 a 22% en peso.

El losartán utilizado en la presente invención puede ser una de varias formas de sales farmacéuticamente aceptables. Un ejemplo útil de las sales farmacéuticamente aceptables es

una sal de adición de ácido formada por un ácido libre farmacéuticamente aceptable. El ácido libre puede ser un ácido orgánico o inorgánico.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de losartán pueden incluir losartán sódico, losartán potásico, losartán de estroncio, losartán cálcico, losartán magnésico, losartán de amonio o una mezcla de los mismos, pero no se limitan a los mismos, y puede emplearse cualquier forma de sales usadas de manera convencional para la preparación de una composición farmacéutica en la técnica. De manera más específica, una sal farmacéuticamente aceptable de losartán usada en la presente invención puede ser losartán potásico.

Con base en una forma de dosificación unitaria (forma de administración sólida), el losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se emplea de una manera convencional en una cantidad de, por ejemplo, 10 a 500 mg, de manera específica de 25 a 250 mg, de manera más específica de 50 a 200 mg, y de manera más específica de 50 a 100 mg.

De acuerdo con una modalidad específica de la presente invención, el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se emplean en una cantidad de 3 a 20% en peso con base en el peso del losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera más específica, se emplea en una cantidad de 5 a 15% en peso,

incluso de manera más específica de 6 a 12% en peso, y de manera aún más específica de 7 a 9% en peso.

El amlodipino utilizada en la presente invención puede ser una de varias formas de sales farmacéuticamente
5 aceptables. Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de amlodipino pueden incluir sal de cloruro, bromhidrato, sulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, besilato y camsilato, pero no se limitan a los mismos, y puede emplearse cualquier forma de
10 sales formadas por varios ácidos orgánicos o inorgánicos utilizados de manera convencional en la técnica. De manera específica, la sal farmacéuticamente aceptable de amlodipino puede ser besilato de amlodipino o camsilato de amlodipino, y de manera más específica, camsilato de amlodipino. También, el
15 amlodipino, dicarboxilato de 3-etil-5-metil-2-(2-aminoetoxi-metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidro-3,5-piridina, utilizada en la presente invención cubre todos sus estereoisómeros.

Con base en una forma de dosificación unitaria (forma
20 de administración sólida), el amlodipino se emplea de una manera convencional en una cantidad de, por ejemplo, de 1.25 a 20 mg, de manera específica de 1.875 a 15 mg, de manera más específica de 2.5 a 10 mg, y de manera aún más específica de 5 a 10 mg. La cantidad de amlodipino descrita en lo anterior se

refiere a la cantidad de amlodipino libre presente en su forma de dosificación unitaria.

Como se utiliza en la presente, el término "desintegrante" se refiere a un material que acelera la
5 desintegración de una formulación sólida, en especial, un comprimido, al emplear su solubilidad, lo que permite que un ingrediente activo de la formulación se disuelva en una cantidad terapéuticamente efectiva. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente
10 de un ingrediente farmacológico para proporcionar efecto terapéutico o preventivo a un sujeto, el cual se pretende que de este modo abarque el significado de "cantidad efectiva de manera preventiva".

Un retraso de disolución que surge de un retraso de
15 desintegración puede mejorarse al incrementar la cantidad de un desintegrante, pero el uso excesivo de un desintegrante puede resultar en una formulación sólida (por ejemplo, un comprimido) que no muestre resistencia suficiente para mantener su forma/propiedad durante el proceso de preparación, embalaje,
20 transporte o almacenamiento. Un desintegrante de la presente invención puede emplearse en una cantidad de 2.5 a 30% en peso con base en el peso total de la composición, de manera específica de 3 a 10% en peso, y de manera más específica de 5 a 9% en peso.

De acuerdo con una modalidad específica de la presente invención, un desintegrante empleado en la presente invención puede ser al menos uno seleccionado a partir del grupo que consiste en glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona.

Como se utiliza en la presente, el término “agente de revestimiento” se refiere a un material que reduce la permeabilidad al agua y mejora la resistencia mecánica y la estabilidad de almacenamiento al modificar la superficie de una formulación sólida para formar una protección exterior. Al emplear un desintegrante en una relación específica en una formulación sólida que contiene amlodipino y losartán como ingredientes farmacológicos, la tasa de disolución de la formulación puede mejorarse pero su estabilidad puede deteriorarse tras la exposición a la humedad. De esta manera, un agente de revestimiento puede emplearse de manera adicional para incrementar la resistencia y estabilidad de la formulación.

Como se utiliza en la presente, el término “revestimiento” se refiere unirse a la superficie de un material que se revestirá (modificará) sin cambiar la propiedad física básica del material. Por ejemplo, la expresión “la superficie de una formulación sólida se reviste con un agente de revestimiento” significa que las moléculas del agente de

revestimiento se unen de manera directa o indirecta a un área deslocalizada de la superficie de la formulación sólida. Por lo tanto, puede ser aparente que "revestimiento", como se utiliza en la presente, no se limite a los casos donde una
5 capa, que cubre de manera completa la superficie de material que se revestirá, se forme. De manera más específica, el término "revestimiento", como se utiliza en la presente, se refiere a la unión a la superficie de un material, que ocupa un área de superficie suficiente para obtener resistencia y
10 estabilidad deseadas.

De acuerdo con una modalidad específica de la presente invención, el agente de revestimiento se emplea en una cantidad de 1 a 10% en peso con base en el peso total de la composición, de manera más específica de 1 a 5% en peso, y
15 de manera aún más específica de 2 a 4% en peso.

De acuerdo con una modalidad específica de la invención, el agente de revestimiento empleado en la presente invención es al menos un polímero seleccionado a partir del grupo que consiste en un agente de revestimiento que contiene
20 alcohol de polivinilo (por ejemplo, Opadry), hipromelosa, e hidroxipropilcelulosa.

De acuerdo con una modalidad específica de la invención, la hipromelosa tiene una viscosidad de 10 a 30 mPa s, de manera más específica de 10 a 20 mPa·s, e incluso de

manera más específica de 10 a 15 mPa·s. De acuerdo con la presente invención, se observó que la estabilidad de almacenamiento disminuyó tras la exposición a la humedad en caso de que la viscosidad del agente de revestimiento fuera
5 menor que 10 mPa·s.

De acuerdo con una modalidad específica de la presente invención, la relación de peso del desintegrante al agente de revestimiento en la composición oscila de 1.5:1 a 4.0:1. De acuerdo con la presente invención, con respecto a
10 una formulación sólida que emplea amlodipino y losartán como ingredientes farmacológicos, la disolución de los ingredientes farmacológicos puede mejorarse al emplear un desintegrante, y también, la disminución de resistencia, estabilidad y capacidad de conservación de la formulación puede evitarse al emplear un
15 agente de revestimiento. Por lo tanto, la relación entre estos dos ingredientes, los cuales desempeñan funciones complementarias entre sí, es importante para lograr suministro de fármaco y estabilidad de fármaco eficientes. De manera más específica, la relación de peso del desintegrante al agente de
20 revestimiento en la composición de la presente invención puede encontrarse en el margen de 1.9:1 a 3.0:1, incluso de manera más específica de 2.2:1 a 3.0:1, y de manera aún más específica de 2.2:1 a 2.5:1.

De acuerdo con una modalidad específica de la

presente invención, la composición de la presente invención puede formularse en un comprimido revestido que muestra un incremento de espesor de 3% o menos tras la exposición a condiciones aceleradas de 40 °C y 75% de humedad relativa
5 durante 5 horas.

De acuerdo con una modalidad específica de la presente invención, la composición de la presente invención puede formularse en un comprimido revestido que muestra un incremento de masa de 5% o menos tras la exposición a
10 condiciones aceleradas de 40 °C y 75% de humedad relativa durante 5 horas.

De acuerdo con la presente invención, una formulación sólida preparada al utilizar una composición de la presente invención muestra un incremento de espesor y un incremento de
15 masa de 3% o menos y 5% o menos, respectivamente, tras la exposición a un ambiente de alta humedad de 75% de humedad relativa debido a que la absorción de agua se bloquea, logrando de esta manera estabilidad de almacenamiento excelente.

Como tal, debido a la mejor combinación y a la
20 relación óptima del desintegrante al agente de revestimiento, una formulación sólida preparada al utilizar la composición de la presente invención muestra tasa de disolución y estabilidad de almacenamiento excelentes.

La composición de la presente invención puede

formularse en varias formas de formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, un comprimido, una cápsula o múltiples partículas, y puede administrarse por varias vías tales como, por ejemplo, vía oral, vía peroral o hipoglosa. De manera
5 específica, una composición de la presente invención puede formularse en un comprimido y administrarse de manera oral. Los ingredientes de la composición de la presente invención además del agente de revestimiento pueden mezclarse y comprimirse simplemente para obtener un comprimido simple, el
10 cual puede revestirse con el agente de revestimiento para obtener un comprimido final. Un comprimido requiere una dureza apropiada, y se prefiere una dureza promedio en el margen de 5 kp a 30 kp. La medición de la dureza promedio se lleva a cabo antes de aplicar una capa de revestimiento sobre el comprimido.

15 En lo sucesivo, la presente invención se explica en detalle por los Ejemplos. Se pretende que los siguientes Ejemplos ilustren de manera adicional la presente invención sin limitar su alcance.

20 **Ejemplos**

**Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos Comparativos 1 a 9:
Preparación de Comprimidos combinados I**

Ejemplo 1

-Parte de gránulo húmedo-

camsilato de amlodipino 7.84 mg (5 mg de amlodipino)

hidroxitolueno butilado (BHT) 0.1 mg

manitol 27 mg

5 celulosa microcristalina 61 mg

glicolato de almidón de sodio 17 mg

polivinilpirrolidona 3.2 mg

-Parte de compactación con rodillo-

losartán potásico 100 mg

10 celulosa microcristalina 260 mg

crospovidona 18 mg

-Parte de mezcla final-

estearato de magnesio 3.2 mg

-Agente de revestimiento-

15 talco 0.25 mg

óxido de titanio 2.25 mg

hidroxipropilcelulosa 2.5 mg

hipromelosa (15 mPa·s) 10 mg

etanol 325 mg

20 agua purificada 85 mg

*El etanol y el agua purificada se evaporan durante un proceso de revestimiento.

De acuerdo con las composiciones anteriores, el camsilato de amlodipino, el hidroxitolueno butilado, el

manitol, la celulosa microcristalina, y el glicolato de almidón de sodio se colocaron en un mezclador de alta velocidad; se les dejó unirse durante 7 minutos al tiempo que se suministraba polivinilpirrolidona disuelta en una cantidad apropiada de agua al mezclador de alta velocidad como una solución aglutinante; y se secaron durante 30 minutos con el uso de un secador de lecho fluido. Los materiales secos obtenidos de esta manera se dimensionaron con el uso de Fitz Mill para preparar gránulos húmedos. Igualmente, se prepararon gránulos secos al mezclar losartán potásico, celulosa microcristalina y crospovidona, los cuales después se sometieron a proceso de compactación con el uso de un compactador de rodillo.

Los gránulos húmedos y secos se mezclaron, y después se lubricaron al mezclarse con estearato de magnesio, una parte de mezcla final. La mezcla resultante se compactó con una fuerza de compresión de alrededor de 20 kN con el uso de una prensa giratoria para comprimidos (Sejong Pharmatech, MRC-45) para preparar un comprimido combinado de 100 mg de losartán 100 y 5 mg de amlodipino. Después de la preparación de una solución de revestimiento de acuerdo con las composiciones de revestimiento especificadas, el comprimido combinado se revistió con película con una temperatura de aire entrante de 50 °C y una temperatura de aire saliente de 40 °C con el uso de un dispositivo de revestimiento automático (Sejong

Pharmatech, SFC-30), y el comprimido resultante se secó a 35 °C durante 30 minutos para preparar un comprimido revestido con película.

5 **Ejemplo 2**

-Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo 1

-Agente de revestimiento-

10 Opadry 85f18422 15 mg

(40 % de alcohol de polivinilo, 25% de óxido de titanio, 20.2% de polietilenglicol y 14.8% de talco)

agua purificada 100 mg

*El agua purificada se evaporó durante un proceso de
15 revestimiento.

Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

20 -Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo 1

-Agente de revestimiento-

Opadry 80W AMB 15 mg

(40~50% de alcohol de polivinilo, 20~30% de óxido de titanio, alrededor de 20% de talco, alrededor de 2% de lecitina, alrededor de 1% de Goma de Xantano)

agua purificada 100 mg

5 *El agua purificada se evaporó durante un proceso de revestimiento.

Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

10 **Ejemplo Comparativo 1**

-Parte de gránulo húmedo-

camsilato de amlodipino 7.84 mg (5 mg de amlodipino)

hidroxitolueno butilado 0.1 mg

manitol 27 mg

15 celulosa microcristalina 61 mg

glicolato de almidón de sodio 6 mg

polivinilpirrolidona 3.2 mg

-Parte de compactación con rodillo-

losartán potásico 100 mg

20 celulosa microcristalina 260 mg

crospovidona 6 mg

-Parte de mezcla final-

estearato de magnesio 3.2 mg

-Agente de revestimiento-

al igual que el Ejemplo 1

Se preparó un comprimido combinado al repetir el
procedimiento del Ejemplo 1.

5 **Ejemplo Comparativo 2**

-Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con
rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo Comparativo 1

-Agente de revestimiento-

10 al igual que el Ejemplo 2

Se preparó un comprimido combinado al repetir el
procedimiento del Ejemplo 1.

15 **Ejemplo Comparativo 3**

-Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con
rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo Comparativo 1

-Agente de revestimiento-

20 al igual que el Ejemplo 3

Se preparó un comprimido combinado al repetir el
procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 4

-Parte de gránulo húmedo-

camsilato de amlodipino 7.84 mg (5 mg de amlodipino)

hidroxitolueno butilado 0.1 mg

manitol 27 mg

5 celulosa microcristalina 61 mg

glicolato de almidón de sodio 30 mg

polivinilpirrolidona 3.2 mg

-Parte de compactación con rodillo-

losartán potásico 100 mg

10 celulosa microcristalina 260 mg

crospovidona 30 mg

-Parte de mezcla final-

estearato de magnesio 3.2 mg

-Agente de revestimiento-

15 al igual que el Ejemplo 1

Se preparó un comprimido combinado al repetir el
procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 5

20 -Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con
rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo Comparativo 4

-Agente de revestimiento-

al igual que el Ejemplo 2

Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 6

5 -Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo Comparativo 4

-Agente de revestimiento-

al igual que el Ejemplo 3

10 Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

Ejemplo Comparativo 7

15 -Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo 1

-Agente de revestimiento-

talco 0.25 mg

óxido de titanio 2.25 mg

20 hidroxipropilcelulosa 2.5 mg

hipromelosa (3 mPa·s) 10 mg

etanol 325 mg

agua purificada 85 mg

*El etanol y el agua purificada se evaporan durante

un proceso de revestimiento.

Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

5 **Ejemplo Comparativo 8**

-Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo 1

-Agente de revestimiento-

10 talco 0.25 mg

óxido de titanio 2.25 mg

hidroxipropilcelulosa 2.5 mg

hipromelosa (4.5 mPa·s) 10 mg

etanol 325 mg

15 agua purificada 85 mg

*El etanol y el agua purificada se evaporan durante un proceso de revestimiento.

Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

20

Ejemplo Comparativo 9

-Parte de gránulo húmedo, parte de compactación con rodillo y parte de mezcla final-

al igual que el Ejemplo 1

-Agente de revestimiento-

talco 0.25 mg

óxido de titanio 2.25 mg

hidroxipropilcelulosa 2.5 mg

5 hipromelosa (6 mPa·s) 10 mg

etanol 325 mg

agua purificada 85 mg

*El etanol y el agua purificada se evaporan durante un proceso de revestimiento.

10 Se preparó un comprimido combinado al repetir el procedimiento del Ejemplo 1.

Las composiciones de las formulaciones combinadas preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos Comparativos 1 a 9 se muestran en la siguiente Tabla 1.

15 Tabla 1

	Composición	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej. Comp .1	Ej. Comp .2	Ej. Comp .3	Ej. Comp .4	Ej. Comp .5	Ej. Comp .6	Ej. Comp .7	Ej. Comp .8	Ej. Comp .9
	Relación de desintegrante (%)	6.8	6.8	6.8	2.5	2.5	2.5	11.2	11.2	11.2	6.8	6.8	6.8
Gránulo húmedo	camsilato de amlodipina	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84
	BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Manitol	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
	Celulosa microcristalina	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61	61
	Glicolato de almidón de sodio	17	17	17	6	6	6	30	30	30	17	17	17

	Polivinilpirrolidona	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Compactación con rodillo	Losartán potásico	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Celulosa microcristalina	260	260	260	260	260	260	260	260	260	260	260	260
	Crospovidona	18	18	18	6	6	6	30	30	30	18	18	18
Mezcla Final	Estearato de magnesio	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Agente de revestimiento	Talco	0.25	-	-	0.25	-	-	0.25	-	-	0.25	0.25	0.25
	Óxido de titanio	2.25	-	-	2.25	-	-	2.25	-	-	2.25	2.25	2.25
	Hidroxipropilcelulosa	2.5	-	-	2.5	-	-	2.5	-	-	2.5	2.5	2.5
	Hipromelosa (15 mPa·s)	10	-	-	10	-	-	10	-	-	-	-	-
	Hipromelosa (3 mPa·s)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
	Hipromelosa (4.5 mPa·s)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
	Hipromelosa (6 mPa·s)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	Opadry 85F18422	-	15	-	-	15	-	-	15	-	-	-	-
	Opadry 80W AMB	-	-	15	-	-	15	-	-	15	-	-	-
	Peso total (mg/comprimido)	512.3	512.3	512.3	489.3	489.3	489.3	537.3	537.3	537.3	512.3	512.3	512.3

Ejemplo de Prueba 1: Prueba de Disolución de Amlodipino

Los comprimidos combinados de losartán potásico y amlodipino obtenidos en los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos 5 Comparativos 1 a 9 se sometieron a una prueba de disolución de amlodipino bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Figura 1.

- Condiciones de disolución -

Eluyente: jugo gástrico artificial (pH 1.2), 900 mL

Método (aparato): Método de paleta USP, 50 rpm

Temperatura: 37 °C

5 - Condiciones de análisis -

Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interior: 4.6 mm, longitud: 15 cm) empaquetado con octadecilsililo-gel de sílice para cromatografía líquida (diámetro de 5 µm)

10 Fase móvil: metanol:0.03M solución de fosfato diácido de potasio (600:400, v/v)

Detector: espectrofotómetro ultravioleta (longitud de onda 350 nm)

Tasa de flujo: 1.5 mL/min.

15 Volumen de inyección: 20 µL

Como resultado, los Ejemplos 1, 2 y 3 y los Ejemplos Comparativos 4 a 9, en los que la relación de desintegrante, o la relación de un desintegrante a una composición, fue de 6.0% o mayor, mostraron tasas de disolución excelentes de amlodipino, mientras que los Ejemplos Comparativos 1, 2 y 3, en los que la relación de desintegrante fue menor que 3.0%, mostraron tasas bajas de disolución (véase, Figura 1).

20

Ejemplo de Prueba 2: Prueba de Disolución de Losartán potásico

Los comprimidos combinados de losartán potásico y amlodipino obtenidos en los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos Comparativos 1 a 9 se sometieron a una prueba de disolución de losartán potásico bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Figura 2.

- Condiciones de disolución -

Eluyente: jugo gástrico artificial (pH 1.2), 900 mL

Método (aparato): Método de paleta USP, 50 rpm

Temperatura: 37 °C

10 - Condiciones de análisis -

Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interior: 4.6 mm, longitud: 15 cm) empaquetado con octadecilsililo-gel de sílice para cromatografía líquida (diámetro de 5 µm)

15 Fase móvil:

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

Fase móvil B - acetonitrilo

20 Tabla 2: Sistema de gradiente

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

15	80	20
----	----	----

5

Detector: espectrofotómetro ultravioleta (longitud de onda 250 nm)

Tasa de flujo: 1.5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

10

Como resultado, los Ejemplos 1, 2 y 3 y los Ejemplos Comparativos 4 a 9, en los que la relación de un desintegrante fue de 6.0% o mayor, mostraron tasas de disolución excelentes de losartán potásico, mientras que los Ejemplos Comparativos 1, 2 y 3, en los que la relación de desintegrante fue menor que 3.0%, mostraron tasas bajas de disolución (véase, Figura 2).

15

Ejemplo de Prueba 3: Prueba de Exposición a la Humedad

Los comprimidos combinados de losartán potásico y amlodipino obtenidos en los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos Comparativos 4 a 9 se sometieron a una prueba de exposición a la humedad bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 3 siguiente.

20

Tabla 3

Resultados de una prueba de exposición a la humedad para los comprimidos revestidos de los Ejemplos 1 a 3 y los 5 Ejemplos Comparativos 4 a 9.

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. Comp. 4	Ej. Comp. 5	Ej. Comp. 6	Ej. Comp. 7	Ej. Comp. 8	Ej. Comp. 9
40°C 75% 5h de exposición	Incremento de masa (%)	2.7	1.4	0.8	6.9	6.5	4.8	6.0	4.9	4.3
	Incremento de espesor (%)	1.6	0.9	0.5	4.1	3.7	3.5	3.5	3.0	2.7
50°C 75% 5h de exposición	Incremento de masa (%)	3.8	2.7	2.0	7.2	7.0	6.9	6.7	5.7	5.2
	Incremento de espesor (%)	2.5	1.9	1.2	4.7	4.2	4.0	4.0	3.4	3.1
40°C 75% 24h de exposición	No. de comprimidos rotos de 10 comprimidos	0	0	0	7	7	6	6	5	4
50°C 75% 24h de exposición	No. de comprimidos rotos de 10 comprimidos	0	0	0	9	8	8	8	8	6

Los comprimidos revestidos de los Ejemplos 1 a 3, que emplean al menos un tipo de compuesto de alto peso molecular seleccionado a partir del grupo que consiste de alcohol de polivinilo, hipromelosa (viscosidad: 10 mPa·s o mayor), e hidroxipropilcelulosa como un agente de revestimiento, mostraron estabilidad de almacenamiento excelente. En contraste, los comprimidos revestidos de los Ejemplos

Comparativos 7 a 9, que emplean dos tipos de compuesto de alto peso molecular como un agente de revestimiento, hipromelosa (viscosidad: 10 mPa·s o menos) e hidroxipropilcelulosa, mostraron estabilidad de almacenamiento deficiente tras la
5 exposición a la humedad en comparación con los Ejemplos 1 a 3. Mientras tanto, los comprimidos revestidos de los Ejemplos Comparativos 4 a 6, en comparación con los Ejemplos 1 a 3, tuvieron las mismas composiciones de agentes de revestimiento, pero la relación de desintegrante fue de 11.2%, lo que es mayor
10 alrededor de 65%, y así, el incremento de espesor, el incremento de masa y el número de comprimidos dañados fue mucho mayor tras la exposición a la humedad.

Ejemplo de Prueba 4: Prueba de Estabilidad Acelerada

15 Con base en los resultados de los Ejemplos de Prueba 1 a 3, los comprimidos combinados de losartán potásico y amlodipino preparados en los Ejemplos 1 a 3, los cuales mostraron buenas tasas de disolución y estabilidad de almacenamiento tras la exposición a la humedad, se sometieron
20 a una prueba de estabilidad bajo las condiciones aceleradas descritas a continuación. Los resultados se muestran en la Tabla 4 siguiente.

<Condiciones de Cámara de Almacenamiento Acelerado>

(1) Temperatura: 50 °C ±2 °C

(2) Embalaje: Embalaje de botella de HDPE

Tiempos de prueba - Inicial y después de 28 días de almacenamiento

Condiciones de análisis

5 Sustancia relacionada con amlodipino: igual que en las condiciones de análisis del Ejemplo de Prueba 1.

Sustancia relacionada con losartán: igual que en las condiciones de análisis del Ejemplo de Prueba 2.

10

Tabla 4

Muestra	Inicial		50°C, embalaje en botella de HDPE, 28 días de almacenamiento	
	Sustancias relacionadas con amlodipino (%)	Sustancias relacionadas con losartán (%)	Sustancias relacionadas con amlodipino (%)	Sustancias relacionadas con losartán (%)
Ej. 1	0.02	0.01	0.04	0.03
Ej. 2	0.01	0.02	0.11	0.09
Ej. 3	0.03	0.01	0.12	0.13

Como se muestra en la Tabla 4, las cantidades de producción de la sustancia relacionada se encontraron dentro de márgenes admisibles en los Ejemplos 1 a 3. Sin embargo, los comprimidos de los Ejemplos 2 y 3, en los que se empleó alcohol de polivinilo, mostraron incrementos mayores en la producción de sustancias relacionadas en comparación con los comprimidos revestidos del Ejemplo 1, en los que se empleó hipromelosa como un agente de revestimiento.

15

Los resultados de los Ejemplos de Prueba 1 a 4 indicaron que entre las composiciones de un agente de revestimiento especificadas para los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos Comparativos 1 a 9, tal como hipromelosa con varias viscosidades y Opadry 58F18422 y 80W AMB que contienen alcohol de polivinilo, la hipromelosa tuvo mayor preferencia con una viscosidad de 15 mPa·s, lo que permitió que el Ejemplo 1 mostrara la mejor estabilidad de almacenamiento tras la exposición a la humedad y la mejor estabilidad bajo condiciones aceleradas.

Ejemplos 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 10 a 13: Preparación de formulaciones Combinadas II

Las formulaciones combinadas se prepararon de acuerdo con las composiciones de la parte de gránulo húmedo, la parte de compactación con rodillo y la parte de mezcla final, las cuales fueron similares al Ejemplo 1. También, se prepararon de acuerdo con las composiciones del agente de revestimiento tal como se muestra en la siguiente Tabla 5, en la que se emplearon los mismos constituyentes que el Ejemplo 1, pero la cantidad de cada constituyente se incrementó o disminuyó por una relación específica con respecto al Ejemplo 1.

Composición de formulaciones combinadas de los Ejemplos 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 10 a 13.

	Composición	Ej. Comp. 10	Ej. Comp. 11	Ej. Comp. 12	Ej. 4	Ej. 5	Ej. Comp. 13
Agente de revestimiento	Talco	-	0.1	0.15	0.2	0.3	0.4
	Óxido de titanio	-	0.9	1.35	1.8	2.7	3.6
	Hidroxipropilcelulosa	-	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
	hipromelosa (15 mPa·s) 10 mg	-	4.0	6.0	8.0	12.0	16.0
	Agente de revestimiento	0	6.0	9.0	12.0	18.0	24.0
	Peso total (mg/comprimido)	497.3	503.3	506.3	509.3	515.3	521.3

Tabla 6

5 Las relaciones de desintegrante a agente de revestimiento en formulaciones combinadas de los Ejemplos 1, 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 10 a 13.

	Ej. Comp. 10	Ej. Comp. 11	Ej. Comp. 12	Ej. 4	Ej. 1	Ej. 5	Ej. Comp. 13
Masa de desintegrante (mg)	35	35	35	35	35	35	35
Masa de agente de revestimiento (mg)	0	6	9	12	15	18	24
Relación de desintegrante:agente de revestimiento	-	5.8:1	3.9:1	2.9:1	2.3:1	1.9:1	1.5:1

Ejemplo de Prueba 5: Prueba de Exposición a la Humedad

Los comprimidos de los Ejemplos 1, 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 10 a 13 se sometieron a una prueba de exposición a la humedad al repetir el procedimiento del Ejemplo de Prueba 5 4. Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

Los resultados de la prueba de exposición a la humedad para formulaciones combinadas de los Ejemplos 1, 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 10 a 13.

		Ej. Comp. 10	Ej. Comp. 11	Ej. Comp. 12	Ej. 4	Ej. 1	Ej. 5	Ej. Comp. 13
40°C 75% 5h de exposición	Incremento de masa (%)	5.2	4.6	4.3	3.0	2.7	2.2	1.5
	Incremento de espesor (%)	3.6	2.9	2.7	1.9	1.6	1.3	1.1
50°C 75% 5h de exposición	Incremento de masa (%)	6.8	5.3	5.1	4.1	3.8	2.5	1.7
	Incremento de espesor (%)	4.1	3.3	3.2	2.7	2.5	1.5	1.3
40°C 75% 24h de exposición	No. de comprimidos rotos de 10 comprimidos	-	4	3	0	0	0	0
50°C 75% 24h de exposición	No. de comprimidos rotos de 10 comprimidos	-	6	5	0	0	0	0

Los comprimidos revestidos de los Ejemplos 1, 4 y 5, y el Ejemplo Comparativo 13, en el que la relación de desintegrante a agente de revestimiento fue 3.0:1 o menor,

mostraron buena estabilidad de almacenamiento, pero los comprimidos simples del Ejemplo Comparativo 10 y los comprimidos revestidos de los Ejemplos Comparativos 11 y 12, en los que la relación de desintegrante a agente de revestimiento fue 3.9:1 o mayor, mostraron un incremento de masa y un incremento de espesor de 5.0% o más y 3.0% o más, respectivamente. En especial, como para los comprimidos que tienen el desintegrante para revestir el comprimido desintegrante de 3.9:1 o mayor, o como en el caso con los comprimidos revestidos de los Ejemplos Comparativos 11 y 12, entre mayor sea la relación, mayor es el número de comprimidos que se hinchan y rompen, demostrando su estabilidad de almacenamiento deficiente.

15 Ejemplo de Prueba 6: Prueba de Disolución de Amlodipino

Los comprimidos de los Ejemplos 1, 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 11 a 13 se sometieron a una prueba de disolución al repetir el procedimiento del Ejemplo de Prueba 1. Como resultado, los Ejemplos 1, 4 y 5 y los Ejemplos Comparativos 11 y 12, en los que la relación de un desintegrante a un agente de revestimiento fue de 1.9:1 o mayor, mostraron tasas altas de disolución, mientras que el Ejemplo Comparativo 13, en el que la relación de desintegrante a agente de revestimiento fue de 1.5:1, mostraron tasas bajas de disolución (véase, Figura

3).

Ejemplo de Prueba 7: Prueba de Disolución de Losartán potásico

Los comprimidos de los Ejemplos 1, 4 y 5, y Ejemplos Comparativos 11 a 13 se sometieron a una prueba de disolución al repetir el procedimiento del Ejemplo de Prueba 2. Como resultado, los Ejemplos 1, 4 y 5 y los Ejemplos Comparativos 11 y 12, en los que la relación de un desintegrante a un agente de revestimiento fue de 1.9:1 o mayor, mostraron tasas altas de disolución, mientras que el Ejemplo Comparativo 13, en el que la relación de desintegrante a agente de revestimiento fue de 1.5:1, mostraron tasas bajas de disolución (véase, Figura 4).

Los resultados de los Ejemplos de Prueba 5 a 7 indicaron que los comprimidos revestidos de los Ejemplos 1, 4 y 5, en los cuales la relación de desintegrante a agente de revestimiento fue de aproximadamente 1.9:1 a aproximadamente 2.9:1, mostró la mejor estabilidad de almacenamiento tras la exposición a la humedad y las mejores tasas de disolución de amlodipino y losartán potásico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de un trastorno cardiovascular, caracterizado porque comprende:

5 (A) losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

 (B) amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

 (C) un desintegrante en una cantidad de 3 a 10% en
10 peso con base en el peso total de la composición; y

 (D) un agente de revestimiento.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra contenido
15 en una cantidad de 15 a 30% en peso con base en el peso total de la composición.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra
20 contenido en una cantidad de 3 a 20% en peso con base en el peso del losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el amlodipino o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra contenido en una cantidad de 3 a 15% en peso con base en el peso del losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el desintegrante se encuentra contenido en una cantidad de 5 a 9% en peso con base en el peso total de la composición.

10 6. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque el desintegrante es al menos uno seleccionado a partir del grupo que consiste en glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica y crospovidona.

15 7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de revestimiento se encuentra contenido en una cantidad de 1 a 10% en peso con base en el peso total de la composición.

20 8. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de revestimiento se encuentra contenido en una cantidad de 2 a 4% en peso con base en el peso total de la composición.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 1, 7 u 8, caracterizada porque el agente de revestimiento es al menos uno seleccionado a partir del grupo

que consiste en un agente de revestimiento que contiene alcohol de polivinilo, hipromelosa, e hidroxipropilcelulosa.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la hipromelosa tiene
5 una viscosidad de 10 a 30 mPa s.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la relación de peso del desintegrante al agente de revestimiento en la composición oscila de 1.5:1 a 4.0:1.

10 12. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 5, caracterizada porque la relación de peso del desintegrante al agente de revestimiento en la composición oscila de 1.9:1 a 3.0:1.

15 13. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición puede formularse en un comprimido revestido que muestra un incremento de masa de 3% o menos tras la exposición a condiciones aceleradas de 40 °C y 75% de humedad relativa durante 5 horas.

20 14. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición puede formularse en un comprimido revestido que muestra un incremento de masa de 5% o menos tras la exposición a condiciones aceleradas de 40 °C y 75% de humedad relativa durante 5 horas.

15. La composición de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada porque el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste de angina de pecho, hipertensión, vasoespasmo arterial, arritmia cardiaca, hipertrofia cardiaca, infarto cerebral, 5 insuficiencia cardiaca congestiva e infarto de miocardio.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares que contienen losartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un desintegrante; y un agente de revestimiento.

La composición de la presente invención, la cual tiene la mejor combinación y relación óptima de un desintegrante a un agente de revestimiento, muestra resistencia suficiente y altas tasas de disolución bajo varios ambientes de pH, y de esta manera, es útil para la preparación de una formulación sólida excelente que muestra eficiencia de suministro de fármaco y estabilidad de almacenamiento mejoradas.