República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0716302-9 A2

(22) Data de Depósito: 30/10/2007
(43) Data da Publicação: 13/08/2013
(RPI 2223)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/22
A61K 31/00
A61K 9/48

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASDA POR TEMPO DE INTERVALO E MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO

(30) Prioridade Unionista: 30/10/2006 KR 10-2006-0105612

(73) Titular(es): Hanall Pharmaceutical CO., LTD.

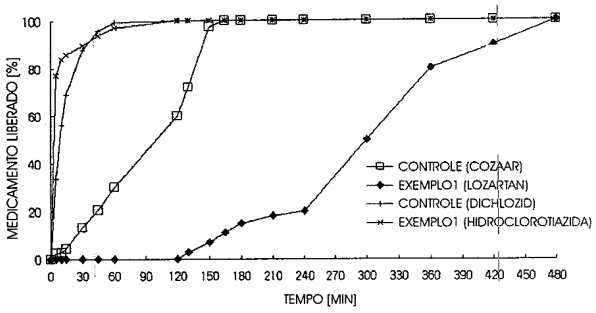
(72) Inventor(es): JA SEONK KOO, JAE WOON SON , JIN WOOK KIM , SUNG SOO JUN, SUNG WUK KIM, YOUGN GWAN JO

(74) Procurador(es): Tinoco Soares & Filho S/C Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT KR2007005403 de 30/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/054121de 08/05/2008

(57) Resumo: "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO". é revelada na presente uma composição farmacêutica, contendo um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina - II, e uma tecnologia para formular os mesmos. Mais especificamente, é revelada uma formulação de combinação farmacêutica do composto de tiazida e bloqueador de receptor de angiotensina - II, a qual maximiza os efeitos farmacológicos e anti-hipertensivos clínicos e efeitos preventivos de complicação dos medicamentos e reduz os efeitos colaterais dos medicamentos, em comparação às formulações de componente único dos medicamentos que são administrados simultaneamente.



"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO"

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica, contendo um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, e uma tecnologia para formular os mesmos.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a uma formulação de combinação farmacêutica de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, que maximiza os efeitos farmacológicos e anti-hipertensivos clínicos e efeitos preventivos de complicação dos medicamentos e reduz os efeitos colaterais dos medicamentos, em comparação quando as formulações de componente único dos medicamentos são co-administradas simultaneamente.

Especificamente, a presente invenção refere-se a uma tecnologia para maximizar o efeito anti-hipertensivo do bloqueador de receptor de angiotensina-II ao liberar o bloqueador de receptor de angiotensina-II de uma forma de atraso por tempo de intervalo de modo a tornar possível controlar a pressão sanguínea constantemente a partir do início da noite até a hora de dormir ao início da manhã, cuja tecnologia é com base na cronoterapia em que os medicamentos são dissolvidos para serem absorvidos a partir do intestino delgado em diferentes momentos in vivo.

Além disso, a presente invenção refere-se a uma formulação de combinação farmacêutica de dois medicamentos, que permite a cada um dos medicamentos exibir a mais alta eficácia durante determinada tempo de acordo com sua curva circadiana biorrítmica, de tal forma que os efeitos anti-hipertensivos e efeitos preventivos de complicação dos dois medicamentos sejam mantidos uniformemente por 24 horas.

De forma correspondente, a formulação da presente invenção também é uma nova formulação, que é com base em cronoterapia e maximiza os efeitos terapêuticos dos medicamentos ao permitir que uma combinação de medicamento seja administrada uma vez na manhã antes das 12h.

Da mesma forma, a presente invenção refere-se a uma composição, compreendendo um composto de tiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um bloqueador de receptor de angiotensina-II ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e a uma tecnologia para formular a composição.

Além do mais, a presente invenção refere-se a uma formulação, que é com base em tecnologia de liberação de atraso por tempo de intervalo além de cronoterapia, mantém os efeitos anti-hipertensivos dos medicamentos por mais de 24 horas, mesmo quando a formulação é administrada uma vez na manhã, e, além disso, pode aprimorar a conformidade dos pacientes e pode tornar conveniente para os médicos ensinar a administração de

medicação e para farmacêuticos aviarem.

Histórico da Técnica

Problemas da terapia de hipertensão

Muitos medicamentos anti-hipertensivos com excelentes efeitos foram desenvolvidos e usados. Não obstante, a terapia de hipertensão é limitada pela regra de 50%. Isto é, entre os pacientes com hipertensão, a proporção de pessoas cientes que possuem hipertensão é de 50%. 50% desses pacientes, isto é somente 25%, recebem terapia. Entretanto, somente 50% dos pacientes que recebem terapia, isto é, somente 12,5% dos pacientes com hipertensão, recebem a terapia correta.

Especificamente, a terapia anti-hipertensiva não somente tem o objetivo de reduzir a pressão sanguínea, porém também tem o objetivo de impedir o enfarte do miocárdio, falha cardíaca, derrame, morte prematura e semelhante, que tem a probabilidade de surgir em pacientes hipertensos, e tem o objetivo de impedir a condição das doenças de piorar, assim permitindo a longevidade saudável. Para atingir tais objetos, os medicamentos anti-hipertensivos também devem ser aprimorados. Da mesma forma, uma prescrição médica deve ser conveniente, e a conformidade dos pacientes deve ser fácil.

Necessidades de composições de combinação farmacêutica

Nos relatórios de estudos clínicos de grande escala (p.ex., HOT, UKPOS, etc.), publicados nos últimos 30 anos, os dados demonstrando que o tratamento da hipertensão com medicamentos de combinação a

partir da etapa de hipertensão leve a grave pode impedir o acesso e deterioração das complicações e garantir a longevidade foram continuamente aumentados (Hypertension treatment guidelines, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC V1 & VII, WHO-ISH(1999)).

A hipertensão é provocada por diversos fatores. Diversos fatores provocam hipertensão nos mesmos pacientes. Dessa forma, é difícil determinar quais resultados são exigidos quando um único medicamento anti-hipertensivo é usado (vide Journal of human hypertension 1995: 9: S33-S36).

Por esses motivos, a prescrição de combinações de medicamentos foi continuamente aumentada. Especificamente, a tendência dessa prescrição de combinações foi claramente demonstrada, já que os bloqueadores de receptor de angiotensina-II (ARB: Bloqueadores de Receptor de Angiotensina), tais como, losartan e valsartan, começaram a serem prescritos como medicamentos básicos.

A necessidade de prescrever combinações de medicamentos anti-hipertensivos, que foi muito frequentemente publicada nos campos clínicos e acadêmicos, é resumida conforme segue (vide J. Hum. Hypertens 1995: S33-S36).

1) A hipertensão é provocada por diversos fatores, mesmo nos mesmos pacientes.

2) É natural que um único medicamento não possa tratar

diversas condições de doença.

3) Os efeitos de um único medicamento são eficazes em somente menos de 50% dos pacientes prescritos para tanto.

4) Os efeitos das formulações de combinação são eficazes em mais de 80% dos pacientes prescritos para tanto.

5) Especificamente, para a hipertensão em pacientes com complicações, tais como, diabetes, não somente um único medicamento não pode atingir o efeito anti-hipertensivo desejado, porém também é difícil impedir complicações.

6) Se uma baixa dose de um único medicamento não for eficaz, suficiente para atingir o nível desejado, um aumento na dose, em muitos casos, leva a um aumento nos efeitos colaterais. Entretanto, uma combinação dos medicamentos pode reduzir os efeitos colaterais.

7) Quando uma combinação de medicamentos com diferentes efeitos farmacológicos é usada, é possível eliminar diversos fatores e, ao mesmo tempo, impedir complicações e compensar efeitos colaterais. Dessa forma, a Associação Cardíaca Norte-Americana enfatiza que é o melhor método de tratamento iniciar com uma combinação de medicamentos, ao invés de iniciar com um único medicamento.

8) Especificamente, em pacientes com hipertensão tendo complicações, a pressão sanguínea deve ser reduzida em comparação aos pacientes sem complicação. Nesse caso, é necessário prescrever uma combinação de medicamentos. Não obstante, se um único medicamento for usado, ele somente pode ser eficaz em 26% dos pacientes. A prescrição de uma combinação de medicamentos pode manter a pressão sanguínea

desejada em 74% dos pacientes, assim impedindo que as complicações piorem (vide estudo clínico de grande escala HOT).

9) A FDA dos EUA reconheceu a necessidade dos medicamentos de combinação há 30 anos com base na terapia de combinação de dose fixa. De acordo com a terapia de combinação de dose fixa, únicos medicamentos com diferentes efeitos farmacológicos devem ser combinados entre si na mesma dose quando os únicos medicamentos são prescritos sozinhos. Tais medicamentos de combinação foram aprovados sem testes separados, enquanto o efeito e segurança dos únicos medicamentos já tenham sido aprovados, e esses únicos medicamentos tenham sido prescritos como combinações por médicos.

10) É bem conhecido que a combinação de dose fixa para medicamentos anti-hipertensivos possuem um excelente efeito anti-hipertensivo.

11) Devido às doses dos medicamentos individuais não precisem ser necessariamente aumentadas, a incidência dos efeitos colaterais dos medicamentos individuais pode ser significativamente impedida.

12) Um número significativo de agentes anti-hipertensivos provoca efeitos colaterais nos sistema circulatório. Dessa forma, em muitos casos, os medicamentos com diferentes efeitos farmacológicos são combinados entre si para compensar seus efeitos colaterais.

13) Os medicamentos de combinação tornam muito fácil a conformidade dos pacientes. Dessa forma, a quantidade do tempo do médico exigida para ensinar as pessoas mais velhas

a instrução sobre a medicação pode ser reduzida em cerca de 50%.

14) Os medicamentos de combinação podem reduzir os fatores de risco para o acesso das complicações circulatórias, e assim reduzem o custo de prevenção em longo prazo.

15) Uma redução no custo de acondicionamento para manter cada um dos únicos medicamentos e uma redução no tempo para dispensar por profissionais de modo a prescrever únicos medicamentos pode economizar altos valores no cuidado com a saúde.

Informações dos ingredientes ativos

A razão para a prescrição de uma combinação dos medicamentos contidos na composição da presente invenção e os efeitos farmacológicos dos medicamentos individuais são muito ideais conforme mostrado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Razão para combinação de medicamentos devido às características de cada medicamento

<table>
<tr><td></td><td>Losartan entre bloqueadores de receptor de angiotensina-II</td><td>Hidroclorotiazida entre os compostos de tiazidas</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1) Ação anti-hipertensiva</td><td>1) ao bloquear a ação de angiotensina-II.
2) ao bloquear a ação da aldosterona.</td><td>1) 12 horas após administração demonstra ação anti-hipertensiva por excreção de Na
2) 13-24 horas após administração demonstra ação anti-hipertensiva por vasodilatação</td></tr>
<tr><td>Devido a inibir a ação de RAAS[1] durante o sono após a meia-noite, demonstra um forte efeito anti-hipertensivo após a meia noite, e assim é adequado para pacientes hipertensos sem redução.[2]</td><td>Quando é administrado na manhã, demonstra uma ação anti-hipertensiva sem urinação frequente noturna</td></tr>
<tr><td colspan="2">Quando a combinação dos dois medicamentos é administrada em diferentes momentos cerca de 9h aos pacientes em que os únicos medicamentos demonstram efeitos anti-hipertensivos insuficientes, os dois medicamentos podem demonstrar um efeito sinérgico anti-hipertensivo nos pacientes hipertensos sem redução durante o sono.</td></tr>
<tr><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">2) Proteção cardíaca</td><td>Impedir a piora da falha cardíaca e enfarte do miocárdio, e reduzir a mortalidade.</td><td>Tendo o efeito de tratar a falha cardíaca.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ação sinérgica</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3) Eletrólito</td><td>Inibir a perda de potássio.</td><td>Provocar perda do potássio.</td></tr>
<tr><td colspan="2">A combinação dos dois medicamentos compensa os efeitos colaterais dos medicamentos.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4) Metabolismo da glicose</td><td>Reduzir a hiper-insulinemia.</td><td>Reduzir a sensibilidade dos medicamentos diabéticos</td></tr>
<tr><td colspan="2">A combinação dos dois medicamentos reduz a resistência à insulina nos pacientes diabéticos.</td></tr>
<tr><td colspan="3">[1] RAAS (Sistema de Renina e Angiotensina): um dos mecanismos regulatórios da pressão sanguínea in vivo
[2] pacientes hipertensos sem redução: cuja pressão sanguínea não é reduzida durante o sono, diferente de pacientes hipertensos gerais. Pacientes idosos, pacientes diabéticos, pacientes com hipertrofia cardíaca, etc., possuem forte tendência a serem sem redução. Tendo um risco superior de complicações, tais como, derrame.</td></tr>
</table>

1) Hidroclorotiazida, um medicamento típico entre agentes diuréticos de tiazida, e sua utilização farmacêutica

A hidroclorotiazida, que é um agente diurético de tiazida típico, possui um nome químico 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido. É um medicamento administrado uma vez ao dia, e quando é oralmente administrado para terapia de hipertensão, o efeito diurético é sustentado por 6-12 horas para reduzir a pressão sanguínea, e a meia-vida de sangue é de 5,6-14,8 horas.

A hidroclorotiazida como uma terapia de hipertensão também demonstra um efeito anti-hipertensivo devido à vasodilatação (relaxamento vascular).

E exerce uma redução na pressão atrial esquerda, e um efeito anti-hipertensivo secundário através de uma diminuição no fluido total de sangue ao estimular a urinação (vide Pharmacological Properties of Combination: Therapies for Hypertension (American Journal of Hypertension 1997; 10:13S-16S), Management of Hypertension: The Role of Combination Therapy (American Journal of Hypertension 1997;10:262S-271S), os locais moleculares para ação diurética (Bruce M. Hendry e J. Clive Elloy; TIPS - November 1988 vol.9)].

Outros agentes diuréticos de tiazida incluem a clorotiazida, bendroflumetiazida e semelhantes.

2) Bloqueadores de angiotensina-II e sua utilização farmacêutica

Os bloqueadores de receptor de angiotensina-II são atualmente averiguados como sendo medicamentos, que bloqueiam a angiotensina para aglutinar com o receptor de angiotensina, uma das substâncias provocando constrição vascular, e assim exibe um efeito anti-hipertensivo na função sistólica e diastólica do miocárdio. Uma série de compostos do bloqueador de receptor de angiotensina-II, que são frequentemente aplicados em testes clínicos, atinge cerca de 10 tipos, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis. Da mesma forma, eles são usados sozinhos ou em combinação com outro medicamento anti-hipertensivo [vide Angiotensin 2 Receptor Antagonist: An Overview, Am J Health-Syst Pharm 57(13): 1231-1238, 2000].

Entre tal série de bloqueadores de receptor de angiotensina-II, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan e semelhantes foram comercializados e demonstraram rápido crescimento para uso como medicamentos de tratamento da hipertensão nos últimos anos. Da mesma forma, seus efeitos foram demonstrados através de estudos clínicos [vide Pharmacologic, Pharmacokinetic, and Therapeutic Difference Among angiotensin-II-receptor Antagonist: Pharmacotherapy 20(2): 130-139, 2000]. Conforme demonstrado através de muitos estudos clínicos, é conhecido que esses bloqueadores de receptor de angiotensina-II demonstram o mesmo efeito anti-hipertensivo na dosagem ideal apesar das diferenças farmacocinéticas, tais como, meia-vida e vias metabólicas in vivo, e também são semelhantes com

relação aos efeitos de prevenir e tratar diversos sintomas associados à hipertensão, incluindo os efeitos de prevenir e tratar a falha cardíaca, enfarte do pós-miocárdio, arritmia e falha cardíaca, complicações diabéticas, falha renal e derrame, um efeito anti-plaqueta, o efeito de prevenir a arteriosclerose, o efeito de inibir a ação da aldosterona, o efeito de reduzir a ação das síndromes metabólicas e o efeito de prevenir a piora das doenças circulatórias de forma de cadeia.

Os efeitos anti-hipertensivos e protetor renal dos bloqueadores de receptor de angiotensina-II são descritos em, por exemplo, as seguintes publicações: vide J. Wagner et al.: Effects of ATI receptor blockade on blood pressure and the renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain, Clin, Exp. Hypertens., vol.20 (1998), p.205-221; M. Bohm et al.: Angiotensin-II-receptor blockade in TGR(mREN2)27: Effects of renin-angiotensin-system gene expression and cardiovascular functions, J. Hypertens., vol. 13(8) (1995), p.891 899.

Outros efeitos protetores renais dos bloqueadores de receptor de angiotensina-II, averiguados nos primeiros estudos clínicos, são descritos nas seguintes publicações: vide S. Andersen et al.: Renoprotective effects of angiotensin-II-receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, Kidney Int., vol. 57(2) (2000), p. 601-606; L. M. Ruilope: Renoprotection and renin-angiotensin system blockade in

diabetes mellitus, Am. J. Hypertens., vol.10 (12PT2) Suppl. (1997), p.325-331.

Os efeitos dos bloqueadores de receptor de angiotensina-II sobre a disfunção endotelial são descritos nas seguintes publicações: vide E.L. Schiffrin et al.: Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan, Circulation, vol. 101(14) (2000), p. 1653-1659; R. M. Touyz et al.: Angiotensin-II-stimulates DNA and protein synthesis in vascular smooth muscle cells from human arteries: role of extracellular signal-regulated kinases, J. Hypertension., vol. 17(7) (1999), p.907-916; E.L Schiffrin: Vascular remodelling and endothelial function in hypertensive patients: Effect of antihypertensive therapy, Scand. Cardiovasc. J., vol.32, Suppl. 47(1998), p. 15-21; Prasad: Acute and Chronic angiotensin-1 receptor reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis, Circulation, vol.101 (2000), p.2349.

Da mesma forma, a Publicação Aberta de Patente Coreana N° 2000-0070046 revela que o losartan entre os bloqueadores de receptor de angiotensina-II reduz a mortalidade dos pacientes com falha cardíaca, e possui o efeito de prevenir e reduzir a mortalidade provocada por ataque cardíaco agudo.

Problema da terapia de combinação simples

1) Devido às características da hipertensão, os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos devem ter acesso no início

da manhã, quando a pressão sanguínea aumenta para o nível mais alto, independentemente do tipo de hipertensão. Entretanto, deve ser recomendado administrar os medicamentos anti-hipertensivos no início da noite com a finalidade de manter a ação anti-hipertensiva durante um período entre o tempo de sono quando a síntese da renina provocando vasoconstrição ocorre e o início da manhã quando a síntese da angiotensina e aldosterona, atuando como causas diretas para o aumento da pressão sanguínea, atinge o nível mais alto [vide Patterns of blood pressure sanguínea response: Day na night variations; American Journal of Hypertension April 2001-vol. 14, N° 4, Part 2, Preventing increase in early morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure, the products with controlled onset extended release verapamil at bedtime versus enalapril, losartan, and placebo on rising; American Heart Journal, October 2002]. Se uma simples combinação de dois únicos medicamentos for administrada para essa finalidade, uma doença do sono provocada por urinação noturna, junto com a deficiência dos eletrólitos específicos, tais como, zinco, pode tornar-se grave, apesar de um efeito adicional anti-hipertensivo is ser previsto pela administração em combinação com um agente diurético [vide Demographic, Environmental, and Genetic Predictors of Metabolic side effects of Hydrochlorothiazide treatment in Hypertensive Subjects: American Journal of Hypertension 2005;18:1077-1083].

2) Se uma simples combinação de uma tiazida de agente diurético com um receptor de angiotensina-II for

administrada na manhã com a finalidade de evitar uma doença do sono provocada por urinação noturna, a síntese das substâncias provocando vasoconstrição durante o sono não pode ser fortemente inibida, e assim é impossível obter o efeito anti-hipertensivo adequado dos medicamentos de combinação no início da manhã quando a pressão sanguínea atinge o nível mais alto.

Exemplos da técnica anterior

Tais formulações de combinação simples (p.ex., Hyzaar® fabricado pela MSD; Diovan HCT® fabricado pela Novartis, etc.), que compreendem, como ingredientes ativos, hidroclorotiazida (agente diurético da tiazida) e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, estão no mercado. Essas combinações são aplicadas a muitos pacientes com hipertensão, pois foi clinicamente averiguado que demonstram uma vantagem adicional do efeito anti-hipertensivo quando os dois ingredientes ativos são administrados em combinação. A ação sinérgica anti-hipertensiva e eficácia da co-administração dos dois ingredientes ativos são descritas em detalhes nas seguintes publicações: vide Combination Therapy in the Management of Hypertension: Focus on Angiotension Receptor blocker Combined with Diuretics, J Clin Hypertens. 2005; 7(2): 96-101, Antihypertensive Efficacy of Angiotension Receptor Blocker in Combination with Hydrochlorothiazide: A Review of the Factorial Design Study, J Clin Hypertens. 6(10): 569-577, 2004, BP circardian profile, T/P ratio and Smoothness Index After Treatment with fixed combination Losartan

100/HCTZ 25 in Essential Hypertension (American Journal of Hypertension; April 2002, vol. 15, N° 4, Part 2), Losartan prevents the Diuretics-Induced Hypokalemia and Hyperuricemia in the patients with essential Hypertension (American Journal of Hypertension; May 2005, vol.18, No.5, Part 2).

De acordo com as referidas publicações, quando uma combinação de uma tiazida diurética com um bloqueador de receptor de angiotensina-II é administrada, não somente o efeito anti-hipertensivo do bloqueador de receptor de angiotensina-II pode ser obtido, porém também um efeito anti-hipertensivo adicional pode ser obtido ao reduzir o volume total do plasma através de urinação. Dessa forma, é conhecido que a combinação pode atingir um efeito anti-hipertensivo significativo não somente em pacientes hipertensos leves, porém também em pacientes hipertensos graves, os quais são difíceis para restaurar a pressão sanguínea normal através da administração de uma única formulação de um bloqueador de receptor de angiotensina-II.

Da mesma forma, quando a hidroclorotiazida, um agente diurético da tiazida, é administrada por um período de tempo em longo prazo, ela pode possivelmente demonstrar hipocalemia, pois o potássio é excretado através dos rins devido aos efeitos colaterais resultantes da ação diurética, de modo a provocar a perda do potássio. Entretanto, o bloqueio do receptor de angiotensina-II pode prevenir a perda do potássio ao inibir a produção da angiotensina. Isto é, o bloqueador do receptor

de angiotensina-II reduz os efeitos colaterais resultantes da administração em longo prazo da hidroclorotiazida atuando como um agente diurético da tiazida.

A administração de manhã dessas simples combinações pode superar uma doença do sono, que ocorre devido à urinação noturna na administração do início da noite da hidroclorotiazida, um agente diurético da tiazida, porém o efeito farmacológico do bloqueador de receptor de angiotensina-II não pode ser mantido mais fortemente do que quando é administrado no início da noite e não pode ser mantido enquanto tal momento em que o risco de incidência das complicações é o maior. Da mesma forma, a administração do início da noite das combinações pode maximizar o efeito farmacológico do bloqueador de receptor de angiotensina-II, porém os efeitos colaterais, tais como, urinação noturna, resultantes da administração do agente diurético hidroclorotiazida, e uma doença do sono provocada por urinação noturna não pode ser evitada.

A Publicação de Patente Internacional PCT N° WO 06/063737 revela uma composição farmacêutica compreendendo cerca de 80 mg de telmisartan e cerca de 25 mg de hidroclorotiazida ou cerca de 160 mg de telmisartan e cerca de 50 mg de hidroclorotiazida para o tratamento da hipertensão em pacientes com uma redução insuficiente da pressão sanguínea mediante o tratamento com um antagonista do receptor de angiotensina-II ou composição farmacêutica de baixa dose de hidroclorotiazida. A composição revelada é uma simples combinação de dois

componentes, em que a hidroclorotiazida e telmisartan são liberados simultaneamente. A composição revelada é considerada como tendo um conceito completamente diferente do conceito da nova composição da presente invenção projetada de tal forma que a hidroclorotiazida é liberada primeiro para exercer a ação diurética durante o dia, de modo a impedir as doenças do sono provocadas por urinação noturna e hidroclorotiazida penetrada na parede da artéria durante o dia poderia iniciar a vasodilatação do tempo de sono para exercer a ação anti-hipertensiva, e de tal forma que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é liberado em um momento específico após a liberação da hidroclorotiazida para exercer o efeito anti-hipertensivo máximo durante um período entre o tempo de sono quando a síntese da renina provocando vasoconstrição é ativada e o início da manhã quando a síntese da angiotensina e aldosterona, atuando como causas diretas para o aumento da pressão sanguínea. Em termos lógicos ou farmacológicos, as referidas composições convencionais acima reveladas são consideradas como sendo uma combinação insatisfatória, que não pode exibir os efeitos suficientes sobre anti-hipertensivos e a prevenção de complicações. Tais combinações, que estão atualmente comercialmente disponíveis, são todas simples combinações de dois componentes para os efeitos farmacológicos ideais da hidroclorotiazida e os bloqueadores de receptor de angiotensina-II não puderam ser suficientemente explorados. Tais simples combinações foram rejeitadas devido à falta de

inventividade. A Publicação de Patente Coreana N° 2000-7002144 foi rejeitada pelo KIPO, pois se relaciona a uma simples combinação.

De acordo com a presente invenção, uma combinação funcional de um composto de tiazida com um bloqueador de receptor de angiotensina-II foi desenvolvida pela primeira vez no mundo. A combinação de acordo com a presente invenção é uma composição farmacêutica de liberação controlada que permite a cada um dos componentes exibir os efeitos farmacológicos ideais e pode reduzir os efeitos colaterais de cada um dos componentes, que ocorrem quando os dois componentes são usados em combinação.

Revelação da invenção

Problema Técnico

Concepção da composição de combinação

De forma correspondente, os presentes inventores desenvolveram uma combinação de medicamentos que possui um excelente efeito anti-hipertensivo em comparação aos únicos medicamentos, mantém as vantagens, incluindo aprimoramento da redução de hipocalemia e um efeito anti-hipertensivo adicional, através de administração uma vez ao dia, pode superar uma doença do sono, resultante da urinação noturna mediante simples terapia de combinação ou o uso de uma simples combinação de medicamentos, e pode aprimorar a conformidade dos pacientes através de administração razoável na manhã uma vez ao dia,

assim concluindo a presente invenção.

1) É um objeto da presente invenção fornecer uma combinação de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, que forma amplamente formulados e foram reconhecidos como medicamentos razoáveis, em que a administração do medicamento de combinação permite aos efeitos farmacológicos e anti-hipertensivos clínicos dos medicamentos serem ainda aprimorados e pode reduzir os efeitos colaterais dos medicamentos, em comparação a uma única combinação de tiazida e uma única combinação do bloqueador de receptor de angiotensina-II sendo administradas simultaneamente.

2) Outro objeto da presente invenção é o de ativar o desenvolvimento das combinações de dose fixa ao informar a indústria farmacêutica sobre como a xenobiótica e cronoterapia são aplicadas à tecnologia de formulação.

3) Ainda outro objeto da presente invenção é o de fornecer um medicamento de combinação, o qual mantém um efeito anti-hipertensivo por mais de 24 horas, mesmo quando é administrado uma vez na manhã, e assim pode aprimorar a conformidade dos pacientes e pode tornar conveniente para os médicos prescreverem e ensinar a instrução sobre a administração de medicação, e aumentar a conformidade dos pacientes idosos

4) Ainda outro objeto da presente invenção é o de reduzir o custo exigido para acondicionar os únicos medicamentos e o tempo de prescrição, que aumenta em duas vezes com um aumento nas prescrições de combinação.

A presente invenção refere-se a uma combinação de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, e mais especificamente a uma composição farmacêutica, que é altamente eficaz para o tratamento da hipertensão e compreende, como ingredientes ativos, um agente diurético de tiazida com uma meia-vida longa in vivo e um bloqueador de receptor de angiotensina-II demonstrando liberação atrasada, de tal forma que os ingredientes ativos possam ser administrados em um momento específico quando o melhor efeito terapêutico é esperado, bem como um método para preparar a composição farmacêutica.

De forma correspondente, a composição farmacêutica da presente invenção é uma nova combinação de liberação atrasada por tempo de intervalo, que reduz os efeitos colaterais, tais como, hipocalemia, ocorrendo mediante a administração de um agente diurético de tiazida com relação à terapia de hipertensão, e uma doença do sono provocada pela urinação noturna, compreende um ingrediente ativo farmaceuticamente aceitável selecionado a partir de bloqueadores de receptor de angiotensina-II, demonstrando um excelente efeito anti-hipertensivo por vasodilatação, e pode liberar o bloqueador de receptor de angiotensina-II de forma atrasada. A combinação da presente invenção demonstra um excelente efeito anti-hipertensivo em comparação a quando os únicos medicamentos são co-administrados simultaneamente.

1) O composto de tiazida é permitido ser absorvido a partir do trato gastrointestinal em uma alta taxa

imediatamente após a administração, e o bloqueador de receptor de angiotensina-II é permitido ser liberado a partir de determinado tempo após a absorção do composto de tiazida, de tal forma que seja absorvido a partir do intestino delgado por um longo período de tempo.

2) Essa combinação de medicamentos é administrada uma vez na manhã, de modo que possa exibir os efeitos para controlar a pressão sanguínea, inibir complicações e reduzir os efeitos colaterais em 24 horas.

3) O motivo pelo qual a combinação é administrada na manhã é conforme segue.

O composto de tiazida e o bloqueador de receptor de angiotensina-II demonstram as curvas circadianas biorrítmicas durante 24 horas de um dia da mesma forma que as outras medicações [vide J. Clin. Hypertens 5(1): 17-23, 30, 2003].

Mais especificamente, embora o composto de tiazida seja sustentado por 12 horas, ele penetra nas paredes de artéria, mesmo quando é administrado somente uma vez na manhã, de modo que é acumulado nas artérias sanguíneas em determinada quantidade. Essa quantidade do composto de tiazida acumulada é insuficiente para sustentar a ação diurética por 24 horas, porém é adequada para sustentar a ação vasodilatadora por 24 horas. Por esse motivo, o composto de tiazida sustentado por 12h é atualmente administrado somente uma vez ao dia.

Enquanto isso, o bloqueador de receptor de angiotensina-II demonstra uma forte ação anti-

hipertensiva entre as 16h e 4h por 12 horas, e assim um ritmo fisiológico para manter uniformemente a pressão sanguínea durante o sono à noite. Isso é devido à aldosterona e angiotensina-II, que são sistemas de renina provocando um aumento na pressão sanguínea, são principalmente produzidas à noite, e os bloqueadores de receptor de angiotensina-II inibem a produção de aldosterona e a ação da angiotensina-II.

O losartan, que é um medicamento típico entre os bloqueadores de receptor de angiotensina-II, entra no fígado, após ser absorvido do intestino delgado. Uma porção do mesmo é liberada no sangue na forma de uma molécula ativa de losartan, a qual então atinge a concentração superior de sangue dentro de 1 hora. Entretanto, a porção restante é metabolizada por dois tipos de enzimas, citocromo P450 2C7 e 3A4, no fígado, de modo a ser alterado em ácido carboxílico de losartan (metabólito ativo do losartan) com atividade superior, que então atinge a concentração superior de sangue após 3-4 horas. Isto é, a ação farmacológica do losartan é a ação farmacológica de uma mistura de losartan com ácido carboxílico de losartan (metabólito ativo do losartan). Cerca de 14% da dose oral é convertida na forma de ácido carboxílico de losartan (metabólito ativo) pelas enzimas no fígado, e o metabólito ativo exibe a atividade farmacológica 40 vezes a do losartan. A taxa de eliminação do sangue é de 600 mL/min. para o losartan e 50 mL/min. para o ácido carboxílico de losartan (metabólito ativo), sugerindo que o metabólito

ativo mostra uma taxa mais lenta de eliminação, e assim tem um importante papel na manutenção do tempo de ação de longa duração.

No tratamento de pacientes hipertensos, a pressão sanguínea deve ser mantida uniformemente por 24 horas, e a excitação excessiva do coração deve ser inibida uniformemente por 24 horas. Esse objeto pode ser atingido somente pela tecnologia da formulação da presente invenção.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a uma combinação de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, e mais especificamente a uma composição farmacêutica, que é muito eficaz para o tratamento da hipertensão e compreende, como ingredientes ativos, um composto de tiazida com uma longa meia-vida in vivo, e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, que demonstra liberação atrasada, de tal forma que os dois ingredientes ativos possam ser administrados simultaneamente em um tempo específico quando os melhores efeitos terapêuticos possam ser obtidos, bem como um método para preparar a referida composição farmacêutica.

De forma correspondente, a composição da presente invenção é uma nova combinação de liberação atrasada por tempo de intervalo, que pode reduzir os efeitos colaterais, tal como, hipocalemia ocorrendo mediante a administração do composto de tiazida como um auxílio para a terapia de hipertensão, e uma doença do sono

provocada por urinação noturna, e permite ao bloqueador de receptor de angiotensina-II como um agente anti-hipertensivo ser liberado de forma atrasada. A combinação de liberação atrasada por tempo de intervalo é um sistema de administração de medicamento, o qual pode manter um excelente efeito anti-hipertensivo esperado mediante a administração combinada dos dois ingredientes, e manter o efeito anti-hipertensivo por mais do que 24 horas através de administração pela manhã de um comprimido uma vez ao dia, assim aprimorando a conformidade dos pacientes.

Isto é, os presentes inventores averiguaram, quando a nova para formulação oral é administrada, um efeito sinérgico resultante da co-administração do composto de tiazida e bloqueador de receptor de angiotensina-II pode ser mantido, e o bloqueador de receptor de angiotensina-II pode ser liberado de forma controlada, de modo que a pressão sanguínea possa ser controlada durante um período da hora de dormir até a próxima manhã, e como resultado, os efeitos colaterais, tais como, doenças do sono provocadas por urinação noturna, e a perda excessiva dos eletrólitos resultante da co-administração dos ingredientes ativos, podem ser reduzidos ao controlar a administração e a taxa metabólica in vivo da combinação. Da mesma forma, o efeito do medicamento de combinação é mantido até manhã quando a pressão sanguínea atingiria um nível mais alto por tensão ao administrar um único comprimido de combinação na manhã uma vez ao dia. Assim a conveniência de usar e aprimorar a conformidade dos

pacientes pode ser atingida. Com base nessas averiguações, a presente invenção foi concluída.

Solução Técnica

A presente invenção refere-se a uma combinação de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, e mais especificamente a uma composição farmacêutica, que é muito eficaz para o tratamento da hipertensão e compreende, como ingredientes ativos, um agente diurético de tiazida com uma longa meia-vida in vivo, e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, que demonstra a liberação atrasada, de tal forma que os ingredientes possam ser administrados simultaneamente em um tempo específico quando os melhores efeitos terapêuticos são esperados.

Da mesma forma, a presente invenção abrange uma forma de dosagem compreendendo um composto de tiazida de liberação imediata e um bloqueador de receptor de angiotensina-II de liberação atrasada por tempo de intervalo, que são fisicamente separados ou divididos entre si, de modo que possam ter diferentes taxas de liberação.

Além do mais, a presente invenção fornece um novo bloqueador de receptor de angiotensina-II contendo composição de grânulo capaz de ser condensada em uma matriz para a liberação atrasada por tempo de intervalo do ingrediente farmaceuticamente ativo, e fornece uma composição contendo um composto de tiazida demonstrando a liberação imediata.

Entre as composições farmacêuticas da presente invenção, a composição contendo o bloqueador de receptor de angiotensina-II pode ser revestida de acordo com um método de contenção convencional usando um material de controle de liberação selecionado a partir do grupo consistindo em um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico. A porção revestida ou grânulos assim obtidos e a composição contendo composto de tiazida de liberação imediata são condensados em um comprimido ou enchidos em uma cápsula.

Conforme aqui usado, o termo "formulação de liberação controlada" refere-se a uma formulação em que o composto de tiazida é liberado imediatamente após a administração oral, de modo que 85% do medicamento de tiazida é liberado dentro de 1 hora, e o bloqueador de receptor de angiotensina-II é liberado de forma atrasada, de modo que menos de 40% do bloqueador de receptor de angiotensina-II é liberado em até 4 horas. Preferivelmente, refere-se a uma formulação em que menos de 30% do bloqueador de receptor de angiotensina-II é liberado em até 4 horas após a administração oral. Essa formulação de liberação atrasada por tempo de intervalo pode ser preparada ao formular os ingredientes ativos com um material de controle de liberação, um diluente farmaceuticamente aceitável, um aglutinante, um desintegrante, um lubrificante, um estabilizador e semelhante. Mais preferivelmente, a formulação é atrasada por tempo de

intervalo de modo que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é substancialmente liberado a partir de 4 horas após o início da dissolução do composto de tiazida.

Doravante, a composição farmacêutica inventiva, compreendendo o composto de tiazida e o bloqueador de receptor de angiotensina-II, será descrita em detalhes.

O composto de tiazida é um selecionado a partir do grupo consistindo em hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e o bloqueador de receptor de angiotensina-II é um selecionado a partir do grupo consistindo em losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, porém o escopo da presente invenção não é limitado a isso.

A dose do composto de tiazida na composição está na variação de 5-100 mg, e a dose do bloqueador de receptor de angiotensina-II está na variação de 5-1200 mg. Preferivelmente, a dose do composto de tiazida na composição está na variação de 10-50 mg, e a dose do bloqueador de receptor de angiotensina-II está na variação de 8-600 mg.

As diferenças dos medicamentos funcionais inventivos de combinação a partir de simples medicamentos de combinação, e os excelentes efeitos farmacológicos da combinação de medicamento inventiva, são resumidos na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Comparação entre a combinação funcional e combinação simples

	Medicamentos de combinação simples	Medicamentos de combinação funcional da presente invenção
1) Tempo de administração	Ser administrado principalmente às 7h	Ser administrado em torno das 9h após o café-da-manhã
2) Dissolução e absorção dos dois componentes	Dissolvido e absorvido simultaneamente na manhã	Hidroclorotiazida: dissolvida e absorvida em torno de 9h Losartan: dissolvido e a ser iniciado e ser absorvido em torno das 13h
3) Tempo prime da ação mais forte anti-hipertensiva	Entre 10h e 22h	Entre 21h e 9h do próximo dia.
4) Controle da pressão sanguínea em pacientes hipertensos sem redução	Inadequado	Eficaz para de não redução com um alto risco de incidência das complicações
5) Variação de tempo para efeito preventivo (entre o amanhecer e manhã) com a prevalência mais frequente das complicações arriscadas	(1) Se for administrado imediatamente após o café-da-manhã, é difícil manter a concentração do medicamento no sangue no momento quando o risco de incidência de complicações existe. (2) Se for administrado em torno das 9h, o acesso do losartan terá início a partir das 15h, e assim, mesmo se o momento em que o efeito anti-hipertensivo está concentrado, é assumido como sendo de 12 horas, o efeito anti-hipertensivo começa a diminuir após 3h. Dessa forma, é inadequado para pacientes sem redução com hipertensão e é inadequado na variação de tempo (9h após o aumento) quando o risco de incidência das complicações é o mais alto.	(1) Se for administrado às 9h após o café-da-manhã, a hidroclorotiazida será a primeira a ser dissolvida e absorvida, de modo que uma quantidade excessiva de íons de Na^+ será excretada do sangue e paredes de artéria por 12 horas para realizar a ação anti-hipertensiva. (2) Tal ação diurética é sustentada até a hora de dormir para reduzir uma doença do sono provocada pela urinação noturna durante o sono (3) A hidroclorotiazida exibe ação diurética durante o dia, enquanto penetra nas paredes de artéria e é acumulada nas paredes de artéria. Então, exibe ação vasodilatadora durante o sono para reduzir a pressão sanguínea à noite. (4) Dessa forma, a composição de combinação da invenção é adequada para pacientes sem redução com hipertensão e também eficaz na mesma variação de tempo após o aumento, quando o risco de incidência das complicações existe, em comparação à combinação simples.
6) Interação entre os dois componentes	Sem nenhum antagonismo entre os dois componentes no fígado.	

Efeitos Vantajosos

É um objeto da presente invenção fornecer um sistema de administração de medicamento, que possui efeitos colaterais reduzidos nos aspectos terapêuticos ao controlar a liberação de cada um dos dois ingredientes ativos e é administrado uma vez ao dia na manhã para aprimorar a conformidade dos pacientes, bem

como um método para preparar o sistema de administração de medicamento. O bloqueador de receptor de angiotensina-II como um agente típico anti-hipertensivo é atrasado por tempo de intervalo de tal forma que sua liberação é atrasada por mais de 3-4 horas, e preferivelmente mais do que 4 horas, após a administração do composto de tiazida. Quando o composto de tiazida com uma meia-vida de sangue de 12 horas é liberado primeiro, a ação anti-hipertensiva obtida ao reduzir o volume total do plasma, bem como o efeito vasodilatador, pode ser mantida até o próximo tempo de administração. A urinação que pode provocar uma doença do sono ocorrerá durante o dia. O composto de tiazida será submetido ao metabolismo in vivo antes do que o bloqueador de receptor de angiotensina-II, de modo que a perda adicional de eletrólito, que pode ocorrer mediante a administração combinadas dos dois ingredientes ativos, pode ser impedida. O bloqueador de receptor de angiotensina-II, que é liberado depois e absorvido em um longo período de tempo, mantém a ação anti-hipertensiva durante o período de tempo entre o início da noite quando a síntese das substâncias provocando vasoconstrição ocorre e manhã quando a pressão sanguínea atinge o nível mais alto, de modo que o bloqueador de receptor de angiotensina-II mostra a ação anti-hipertensiva em um período de tempo específico quando o melhor efeito terapêutico é esperado. As vantagens do medicamento de combinação inventivo sobre o medicamento de combinação simples são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3 - Pontos superiores da combinação inventiva do que

a combinação simples

1) A combinação inventiva possui um excelente efeito para reduzir a pressão sanguínea. 2) A combinação inventiva possui efeitos colaterais reduzidos. 3) A combinação inventiva mostra o efeito ideal durante o período de tempo quando o risco de incidência das complicações existe. 4) A combinação inventiva é mais adequada para os pacientes hipertensos sem redução com um alto risco de incidência das complicações. 5) A combinação inventiva realiza a via correta de medicação, que reduz o tempo de instrução sobre a medicação.

Descrição dos Desenhos

a figura 1 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução da hidroclorotiazida sozinha, losartan sozinho e Exemplo 1;

a figura 2 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução do cozaar plus comercialmente disponível (combinação simples de hidroclorotiazida e losartan; exemplo 2);

a figura 3 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução dos exemplos 5-8;

a figura 4 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução dos exemplos 7 e 9-11;

a figura 5 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução do cozaar plus-f® comercialmente disponível (combinação simples de hidroclorotiazida e losartan) e uma formulação preparada no exemplo 15;

a figura 6 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução de hidroclorotiazida sozinha, losartan sozinho e uma formulação preparada no exemplo 16;

a figura 7 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de

dissolução da hidroclorotiazida sozinha, valsartan sozinho e uma formulação preparada no exemplo 20, compreendendo irbesartan como um ingrediente ativo;

a figura 8 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução da hidroclorotiazida sozinha, irbesartan sozinho e uma formulação preparada no exemplo 21, compreendendo irbesartan como um ingrediente ativo;

a figura 9 é um diagrama gráfico mostrando os perfis de dissolução da hidroclorotiazida sozinha, losartan sozinho e formulações preparadas nos exemplos 23 e 24;

a figura 10 é um diagrama gráfico mostrando os resultados de teste clínico do exemplo de teste 10 e indica a comparação da pressão sanguínea sistólica entre os métodos de dosagem;

a figura 11 é um diagrama gráfico mostrando os resultados do teste clínico do exemplo de teste 10 e indica a comparação da pressão sanguínea diastólica entre os métodos de dosagem; e

a figura 12 é um diagrama gráfico mostrando os resultados do teste clínico do exemplo de teste 10 e indica a comparação da pressão sanguínea média entre os métodos de dosagem.

Modo para a Invenção

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada na forma de um

comprimido de núcleo, compreendendo: um comprimido interno de núcleo do bloqueador de receptor de angiotensina-II, mostrando a liberação após o atraso pretendido; e uma camada externa do composto de tiazida, mostrando a liberação imediata.

Da mesma forma, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada na forma de um comprimido multicamada, compreendendo: uma camada do bloqueador de receptor de angiotensina-II, mostrando a liberação após atraso pretendido; e camada do composto de tiazida, mostrando a liberação imediata.

Essa composição farmacêutica da presente invenção é adequada para a prevenção e tratamento de doenças renais ou para o tratamento de doenças cardiovasculares. Quando é administrado entre 6h e 11h uma vez ao dia, exibirá os efeitos úteis.

O material de controle de liberação, que está contido na composição farmacêutica da presente invenção, pode ser obtido usando um selecionado a partir de um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico.

O polímero entérico pode ser um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir de entre ftalato de polivinil acetato, copolímeros de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, goma-laca, ftalato de acetato de celulose, ftalato de propionato de celulose, Eudragit L e Eudragit S. É preferido o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose.

O polímero solúvel em água pode ser um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do polivinil acetato, copolímeros de polimetacrilato, tais como, copolímeros de poli(etilacrilato, metilmetacrilato) e copolímeros de poli(etilacrilato, metilmetacrilato e trimetilaminoetilmetacrilato), etilcelulose e acetato de celulose, que são farmaceuticamente aceitáveis.

O composto hidrofóbico pode ser selecionado a partir dos ácidos graxos, ésteres de ácido graxo, alcoóis de ácido graxo, ceras e materiais inorgânicos. Especificamente, pode ser um ou uma mistura de dois ou mais selecionados entre: ácidos graxos ou ésteres de ácido graxo, incluindo gliceril palmitoestearato, estearato de gliceril, behenato de gliceril, cetil palmitato, monooleato de gliceril e ácido esteárico; alcoóis de ácido graxo, incluindo álcool cetoestearil, álcool cetil e álcool estearil; ceras, incluindo cera de Carnaúba, cera de abelha e cera micro-cristalina; e materiais inorgânicos, incluindo talco, carbonato de cálcio precipitado, fosfato cálcico dibásico, óxido de zinco, óxido de titânio, caulim, bentonita, montmorillonita e veegum.

O composto hidrofílico pode ser selecionado entre sacarídeos, derivativos de celulose, gomas, proteínas, derivativos de polivinil, copolímeros de polimetacrilato, derivativos de polietileno e derivativos de carboxivinil. Especificamente, pode ser um ou uma mistura entre: sacarídeos, incluindo dextrina, polidextrina,

dextrana, pectina e derivativos de pectina, alginato, ácido poligalacturônico, xilana, arabinoxilana, arabinogalactana, amido, hidroxipropilamido, amilose e amilopectina; derivativos de celulose, incluindo hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódico, hidroxipropilmetil acetato de succinato de celulose, e hidroxietilmetilcelulose; gomas, incluindo goma guar, goma de semente de alfarroba, tragacanto, carregenina, goma acácia, goma arábica, goma gelana e goma xantana; proteínas incluindo gelatina, caseína e zeína; derivativos de polivinila incluindo álcool polivinil, polivinil pirrolidona e acetato de polivinilacetaldietilamino; copolímeros de polimetacrilato incluindo copolímeros poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, metilmetacrilato), poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato) copolímeros, e copolímeros poli(ácido metacrílico, etilacrilato); derivativos de polietileno, incluindo glicol polietileno e óxido de polietileno; e polímeros de carboxivinil, tal como, carbômero.

Além dos ingredientes ativos e polímeros acima descritos, farmaceuticamente diluídos farmaceuticamente aceitáveis, tais como, amido, celulose micro-cristalina, lactose, glicose, manitol, alginato, sais de metal terroso alcalino, argila, glicol polietileno e fosfato dicálcico, podem ser usados na camada de comprimido, enquanto não prejudiquem os efeitos da presente invenção.

Como aglutinantes, o amido, celulose micro-cristalina, sílica altamente dispersível, manitol, lactose, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, goma natural, goma sintética, Copovidona e gelatina podem ser usados na composição inventiva. Como desintegrantes, amidos ou amido modificado, tais como, glicolato de amido de sódio, amido de milho, amido de batata, amido pré-gelatinizado, argilas, tais como, bentonita, montmorillonita ou veegum, celulose micro-cristalina, hidroxipropilcelulose substituída baixa, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, alginatos, tais como, alginato de sódio, celulose ligada cruzada, tais como, croscarmelose sódica, gomas, tais como goma guar ou goma xantana, polímeros ligados cruzados, tais como, crospovidona, e materiais, tais como, bicarbonato de sódio ou ácido cítrico, podem ser usados na composição inventiva. Como lubrificantes, os lubrificantes podem incluir talco, estearato de magnésio, estearatos de metal álcali, tais como, estearato de zinco ou cálcio, sulfato lauril, óleo vegetal hidrogenado, benzoato de sódio, fumarato estearil sódico, monoestearato gliceril e polietileneglicol podem ser usados na composição da presente invenção. Além disso, os aditivos farmaceuticamente aceitáveis entre colorantes, fragrâncias e semelhantes podem ser usados na presente invenção.

Os materiais de controle de liberação são usados sozinhos ou em uma mistura de dois ou mais. Eles são usados em uma proporção de 10:0,5-1:100,

preferivelmente 5:1-1:50, e mais preferivelmente 2,1-1:30, relativa ao peso do bloqueador de receptor de angiotensina-II. Em uma proporção inferior a 10:0.5, é difícil garantir um tempo de atraso suficiente, e em uma proporção de mais do que 1:100, a liberação do medicamento não ocorre, ou o tempo de atraso excede 12 horas.

O escopo da presente invenção não é limitado ao uso dos excipientes acima descritos, e esses excipientes podem ser contidos em quantidades adequadas selecionadas por aqueles com habilidade na técnica.

Se necessário, uma camada de revestimento por filme pode ser formada na superfície exterior do comprimido.

A nova composição da presente invenção compreende: uma seção de liberação atrasada por tempo de intervalo compreendendo um inibidor do receptor de angiotensina-II ou um sal farmaceuticamente aceitável e excipientes desejados; e uma seção de liberação imediata compreendendo um composto de tiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e excipientes desejados, caracterizado pelo fato de que as duas seções são fisicamente separadas ou divididas entre si, de modo que os dois medicamentos podem ter diferentes taxas de liberação. A composição inventiva com tais seções físicas pode ser preparada em diversas formulações. Por exemplo, a composição inventiva pode ser preparada em diversas formulações, incluindo um comprimido não revestido, um comprimido

revestido por filme, um comprimido multicamada, um comprimido de núcleo, uma cápsula e semelhante.

a) Uma formulação de partícula, grânulo ou comprimido obtida pela mistura de um bloqueador de receptor de angiotensina-II ou um sal farmaceuticamente aceitável com ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico, adicionar os aditivos convencionais farmaceuticamente aceitáveis a ele, e submeter a mistura a um processo de granulação ou revestimento.

b) uma formulação de partícula ou grânulo obtida ao adicionar um composto de tiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo aos aditivos convencionais farmaceuticamente aceitáveis, e submeter a mistura aos processos convencionais para produzir medicamentos sólidos orais, incluindo amassar, secar e granular, ou uma formulação obtida ao dissolver ou suspender a formulação de partícula ou grânulo em um agente de revestimento por filme.

Na presente invenção, a formulação de liberação atrasada mostrada no referido a) e a formulação de liberação imediata mostrada no referido b) são finalmente contidos em uma única formulação.

Doravante, cada etapa de um método para preparar o sistema de administração de medicamento inventivo mostrando a liberação eficiente de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, será descrita em detalhes.

Etapa 1

O bloqueador de receptor de angiotensina-II é misturado com aditivos convencionais farmaceuticamente aceitáveis, e a mistura é granulada. Os grânulos resultantes são usados em uma etapa subsequente sem qualquer processamento adicional. Alternativamente, os grânulos são condensados em um comprimido usando uma máquina de formação de comprimido, e o comprimido é revestido com uma solução de revestimento, assim obtendo uma formulação de liberação atrasada por tempo de intervalo.

Etapa 2

O composto de tiazida é misturado com os aditivos convencionais farmaceuticamente aceitáveis, e a mistura é submetida aos processos convencionais para produzir formulações sólidas orais, incluindo amassar, secar e granular, assim obtendo uma formulação de partícula ou grânulo. Se necessário, a formulação de partícula ou grânulo é dissolvida ou suspensa em um agente de revestimento por filme, assim obtendo uma solução de revestimento. Dessa forma, uma formulação de liberação imediata é obtida.

Etapa 3

As partículas, grânulos ou solução de revestimento obtidos nas etapas 1) e 2) são misturados com excipientes farmacêuticos. A mistura é submetida a um processo de formação de comprimido, revestimento ou enchimento, assim obtendo uma formulação para administração oral.

De acordo com esse método, a

formulação oral inventiva mostrando a liberação eficiente do composto de tiazida e bloqueador de receptor de angiotensina-II é preparada.

Mais especificamente, a formulação para administração oral é preparada da seguinte forma.

A) Preparo do comprimido

A formulação de grânulo obtida na etapa 1) é usada sem qualquer processamento adicional ou é revestida com um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico. Os grânulos resultantes são misturados com os grânulos preparados na etapa 2) e condensados em um comprimido com determinada quantidade de peso. Se necessário, o comprimido obtido pode ser revestido com um filme com a finalidade de aprimorar sua estabilidade ou propriedades.

B) Preparo do comprimido revestido por prensa

O comprimido obtido na etapa 1) é usado como um núcleo e é revestido com um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico. Então, o núcleo revestido, junto com o grânulo obtido na etapa 2), é condensado em um comprimido usando uma máquina de formação de comprimido de prensa. Alternativamente, o núcleo revestido é revestido com os grânulos obtidos na etapa 2),

assim preparando um comprimido revestido por prensa.

C) Preparo do comprimido multicamada

O grânulo obtido na etapa 1) é usado sem qualquer processamento adicional ou é revestido com um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico. O grânulo resultante é misturado com o grânulo obtido na etapa 2) e é condensado em um comprimido bicamada usando uma máquina de formação de comprimido multicamada. Se necessário, uma camada de auxílio de liberação pode ser adicionada ao comprimido bicamada de modo a preparar um comprimido multicamada com três ou mais camadas. Alternativamente, a estrutura bicamada pode ser revestida para preparar um comprimido multicamada revestido.

D) Preparo do comprimido revestido por filme

O grânulo obtido na etapa 1) é revestido com um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico. Após secar, o grânulo é condensado em um comprimido com determinada quantidade de peso. Então, o comprimido é revestido com a solução de revestimento contendo o medicamento obtida na etapa 2, assim preparando um comprimido revestido por filme.

F) Cápsula (grânulo)

O grânulo obtido na etapa 1) é usado sem qualquer processamento adicional.

Alternativamente, é revestido com um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico e é secado. O grânulo resultante, junto com o grânulo obtido na etapa 2), é colocado em uma máquina de enchimento de cápsula, em que os grânulos são enchidos em uma cápsula nas quantidades correspondentes às quantidades efetivas dos medicamentos, assim preparando uma formulação de cápsula.

F) Cápsula (pellet)

Um bloqueador de receptor de angiotensina-II e um material de controle de liberação ou aditivos farmaceuticamente aceitáveis são dissolvidos ou suspensos em água ou solvente orgânico ou um solvente misturado do mesmo. Os grânulos de açúcar esféricos são revestidos com a solução e secados. Se necessário, os grânulos podem ser revestidos com uma obtida ao dissolver um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados entre um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico em água, solvente orgânico ou um solvente misturado do mesmo, e os grânulos revestidos podem ser secados. Os grânulos resultantes são revestidos com a solução de revestimento obtida na etapa 2), e os pellets revestidos são enchidos are em uma cápsula. Alternativamente, os pellets revestidos podem ser revestidos com um filme, e então enchidos em uma cápsula, assim preparando uma formulação de cápsula.

Doravante, os dispositivos, métodos detalhados de preparo e semelhantes, usados na presente invenção, serão descritos em maiores detalhes com referência aos seguintes exemplos. Entretanto, o escopo da presente invenção não é limitado e esses exemplos.

Exemplos 1 a 14: Preparo dos comprimidos revestidos a seco

1) Preparo dos núcleos de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan

Para preparar os comprimidos de núcleo de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan, conforme mostrado na Tabela 4, o losartan potássico, celulose micro-cristalina, amido pré-gelatinizado, Copovidona e Aerosil 2000 foram peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de alta velocidade por 5 minutos para preparar uma mistura. O estearato de magnésio foi misturado com a mistura por 4 minutos. A mistura resultante foi condensada em comprimidos de núcleo usando uma máquina de formação de comprimido giratória (MRC-33, Sejong Machinery Co., Coréia). Os comprimidos de núcleo assim preparados foram colocados em uma Drageadora (SFC-30N, Sejong Machinery Co., Coréia), em que os produtos de comprimido de núcleo de liberação atrasada com as composições e teores mostrados nas Tabelas 4 foram preparados.

2) Preparo da camada de liberação imediata de hidroclorotiazida

Para preparar uma camada de liberação imediata de hidroclorotiazida, conforme mostrada

na Tabela 4 abaixo, hidroclorotiazida, celulose microcristalina, lactose, amido de milho e hidroxipropilcelulose substituída baixa foram pesados, peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de cone duplo por 5 minutos para preparar uma mistura. Enquanto isso, hidroxipropilcelulose foi dissolvida em água purificada para preparar uma solução aglutinante. A mistura junto com a solução aglutinante foi colocada em um granulador de leito fluidizado ou um granulador de alta velocidade, em que foi então granulado. Preferivelmente, o granulador de leito fluidizado foi usado. Como o granulador de leito fluidizado, o GPCG-1 (Glatt, Alemanha) foi usado. Após a conclusão do processo de granulação, o material granulado foi secado em um secador de leito fluidizado ou um secador de água quente. Preferivelmente, o secador de leito fluidizado foi usado. Como o secador de leito fluidizado, o GPCG-1 (Glatt, Alemanha) foi usado. Após a conclusão do processo de secagem, o material secado foi peneirado usando um oscilador equipado com a peneira N° 18. O Aerosil 200 foi misturado com o material peneirado em um misturador de cone duplo. O estearato de magnésio foi finalmente misturado com a mistura no misturador de cone duplo.

3) Formação de comprimido e revestimento

Uma máquina de revestimento por prensa (RUD-1: Kilian) foi usada para preparar os comprimidos revestidos a seco, compreendendo o núcleo de losartan como uma camada interna de núcleo e a composição contendo hidroclorotiazida como uma camada externa. Enquanto

isso, hidroxipropilmetilcelulose 2910, óxido de titânio e talco foram dissolvidos e dispersados em 80% de etanol para preparar uma solução de revestimento. Os referidos comprimidos foram colocados em uma Drageadora (SFC-30N, Sejong Machinery Co., Coréia), e então revestidos com a solução de revestimento, assim preparando os comprimidos de matriz de duas fases.

Exemplos 15 a 22: Preparo de comprimidos multicamadas

1) Preparo da camada de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan

Para preparar os comprimidos de núcleo de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan, no Exemplo 15, losartan potássico, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, Copovidona e amido glicolato sódico foram peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de alta velocidade por 5 minutos para preparar uma mistura. Enquanto isso, ftalato de hidroxipropilcelulose e hidroxipropilcelulose (HP-50) foram dissolvidos em água purificada para preparar uma solução aglutinante. A solução aglutinante foi adicionada à mistura, que foi então amassada, granulada e secada. Os grânulos secados foram colocados em um revestidor de leito fluidizado. Enquanto isso, ftalato de hidroxipropilcelulose (HP-55) e polietileneglicol 6000 foram dissolvidos em 220 mg de etanol e 980 mg de cloreto de metileno para preparar uma solução de revestimento. Os referidos grânulos foram revestidos com a solução de revestimento no revestidor de leito fluidizado (GPCG-1, Glatt, Alemanha). Após a conclusão

do processo de revestimento, o Aerosil 200 foi misturado com o material revestido, e então a mistura foi misturada com o estearato de magnésio por 4 minutos, assim preparando uma camada de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan.

Nos Exemplos 16 a 22, as camadas de liberação atrasada com as composições e teores mostrados na Tabela 5 foram preparadas de acordo com o mesmo método conforme acima descrito.

2) Preparo das camadas de liberação imediata de hidroclorotiazida

Para preparar uma camada de liberação imediata de hidroclorotiazida, hidroclorotiazida, celulose micro-cristalina, amido pré-gelatinizado, Copovidona e Aerosil 200 foram peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de alta velocidade por 5 minutos para preparar uma mistura. A mistura foi finalmente misturada com estearato de magnésio em um misturador de cone duplo por 4 minutos.

3) Formação de comprimido e revestimento

A máquina de formação de comprimido multicamada (MRC-37T, Sejong Machinery Co., Coréia) foi usada. A composição de camada de liberação imediata contendo hidroclorotiazida foi colocada em um primeiro alimentador de pó, e a composição de camada de liberação atrasada contendo losartan foi colocada em um segundo alimentador de pó. As composições nos alimentadores foram condensadas em comprimidos nas condições em que a

incorporação entre camadas poderia ser minimizada. Enquanto isso, conforme as quantidades mostradas na Tabela 5, hidroxipropilmetilcelulose 2910, hidroxipropilcelulose, óxido de titânio e talco foram dissolvidos e dispersados em 80% de etanol para preparar uma solução de revestimento. Os referidos comprimidos foram revestidos com a solução de revestimento em uma Drageadora (SFC-30N, Sejong Machinery Co., Coréia) para formar uma camada de revestimento, assim preparando os comprimidos de liberação controlada multicamadas.

Exemplo 23: Preparo dos comprimidos revestidos por filme

1) Preparo da camada de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan

Conforme mostrado na Tabela 5 abaixo, losartan potássico, celulose micro-cristalina, amido glicolato sódico e lactose foram peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de alta velocidade por 5 minutos para preparar uma mistura. Enquanto isso, hidroxipropilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose (HP-50) foram dissolvidos em água purificada para preparar uma solução aglutinante. A solução aglutinante foi adicionada à mistura, que foi então amassada, granulada e secada. Os grânulos secados foram colocados em um revestidor de leito fluidizado. Enquanto isso, ftalato de hidroxipropilcelulose (HP-55) e polietileneglicol 6000 foram dissolvidos em 220 mg de etanol e 980 mg de cloreto de metileno para preparar uma solução de revestimento. Os referidos grânulos foram revestidos com a

solução de revestimento no revestidor de leito fluidizado (GPCG-1, Glatt, Alemanha). Após a conclusão do processo de revestimento, o Aerosil 200 foi misturado com o material revestido, e então a mistura resultante foi misturada com estearato de magnésio por 4 minutos, assim preparando uma camada de liberação atrasada de losartan.

2) Preparo da solução de revestimento de liberação imediata contendo hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida, hidroxipropilmetilcelulose 2910, hidroxipropilcelulose, óxido de titânio e talco foram dissolvidos e dispersados em 80% de etanol, assim preparando uma solução de revestimento contendo hidroclorotiazida.

3) Preparo do comprimido revestido por filme, compreendendo a camada de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan e camada de liberação imediata de hidroclorotiazida

Os grânulos de liberação atrasada de losartan preparados na etapa 1) foram condensados em um comprimido em uma máquina de formação de comprimido giratória, e o comprimido foi colocado em um alto revestidor (SFC-30N, Sejong Machinery Co., Coréia), em que foi então revestido com a camada de revestimento imediata contendo hidroclorotiazida preparada na etapa 2), assim preparando uma formulação de liberação controlada na forma de um comprimido revestido por filme, compreendendo a camada de liberação atrasada de losartan e a camada de revestimento imediata de hidroclorotiazida.

Exemplo 24: Preparo da cápsula

1) Preparo da camada de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan

Conforme mostrado na Tabela 5 abaixo, losartan potássico, celulose micro-cristalina, amido glicolato sódico e lactose foram peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de alta velocidade por 5 minutos para preparar uma mistura. Enquanto isso, hidroxipropilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose (HP-50) foram dissolvidos em água purificada para preparar uma solução aglutinante. A solução aglutinante foi adicionada à mistura, que foi então amassada, granulada e secada. Os grânulos secados foram colocados em um revestidor de leito fluidizado. Enquanto isso, ftalato de hidroxipropilcelulose (HP-55) e polietileneglicol 6000 foram dissolvidos em 220 mg de etanol e 980 mg de cloreto de metileno para preparar uma solução de revestimento. Os referidos grânulos foram revestidos com a solução de revestimento no revestidor de leito fluidizado (GPCG-1, Glatt, Alemanha). Após a conclusão do processo de revestimento, o Aerosil 200 foi misturado com os grânulos revestidos, e então o material resultante foi misturado com o estearato de magnésio por 4 minutos, assim preparando os grânulos de liberação atrasada por tempo de intervalo de losartan.

2) Preparo da camada de liberação imediata contendo hidroclorotiazida

Conforme mostrado na Tabela 5,

hidroclorotiazida, celulose micro-cristalina, amido pré-gelatinizado, Copovidona e Aerosil 200 foram peneirados através da peneira N° 35 e misturados entre si em um misturador de alta velocidade por 5 minutos para preparar uma mistura.

3) Mistura e enchimento na cápsula

As composições obtidas nas etapas 1 e 2), foram misturadas entre si em um misturador de cone duplo. A mistura foi finalmente misturada com estearato de magnésio no misturador de cone duplo. A mistura resultante foi colocada em um alimentador de pó e enchida em cápsulas usando uma máquina de enchimento de cápsula.

Tabela 4

Componentes		Proporção da composição (mg/comprimido)													
		Exemplos													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Camada de liberação atrasada	Losartan potássico	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0			
	Candesartan												16		
	Telmisartan													40	
	Olmesartan														20
	Celulose micro-cristalina	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0
	Amido pré-gelatinizado	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Copovidona	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	Aerosil 200	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Polivinil pirrolidona ligada cruzada									4,0	8,0	12,0			
	Hidroxipropilcelulose														
	Lactose														
	Kollicoat SR30D														
	Hidroxipropilmetilcelulose	0,8	0,8										0,5	0,7	0,5
	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP-50)														
	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP-55)			7,2											
	Polietileno glicol 6000			0,8											
	Acetato de celulose (32% grupo de acetil)				20,0										
	Acetato de celulose (39,8% grupo de acetil)				20,0										
	Etilcelulose					8,0	12,0	16,0	20,0	16,0	16,0	16,0			
	Copolímero de ácido metacrílico tipo C	8,0	8,0			8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	4,7	7,1	5,1
	Cloreto de sódio														

	Continuação da Tabela														
	Estearato de magnésio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Camada de liberação imediata	Hidroclorotiazida	25,0	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	25,0	25,0	25,0
	Celulose micro-cristalina	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275	275
	Amido pré-gelatinizado														
	Copovidona														
	Lactose	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
	Amido de milho	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
	Hidroxipropilcelulose	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
	Hidroxipropilcelulose substituída baixa	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
	Aerosil 200	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	Estearato de magnésio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Camada de revestimento	Hidroxipropilmetilcelulose 2910	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	18,6	19,6	18,8
	Hidroxipropilcelulose														
	Óxido de titânio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	2,8	2,9	2,8
	Talco	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,9	2,0	1,9
Total		607,3	594,8	594,0	626,0	602,0	606,0	610,0	614,0	614,0	618,0	622,0	555,5	583,3	560,1

Tabela 5

Componentes		Proporção da composição (mg/comprimido)									
		Exemplos									
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Camada de liberação atrasada	Losartan potássico	100,0	50,0	50,0	50,0	50,0				50,0	50.0
	Valsartan						80,0				
	Irbesartan							150,0			
	Eprosartan								600,0		
	Celulose micro-cristalina	150,0	100,0	25,0	137,0	123,0	40,0	75,0	100,0	100,0	100.0
	Amido pré-gelatinizado										
	Copovidona										
	Amido glicolato sódico	8,0	8,0						8,0	8,0	8.0
	Aerosil 200	2,0	2,0						2,0	2,0	2.0
	Polivinil pirrolidona ligada cruzada			50,0			80,0	150,0			
	Hidroxipropilcelulose	8,0	4,0	5,0			8,0	15,0	4,0	4,0	4.0
	Lactose	30,0	30,0						30,0	30,0	30.0
	Kollicoat SR30D					24,0					
	Hidroxipropilmetilcelulose			2,0	4,0		3,2	6,0			
	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP-50)	10,0	10,0						10,0	10,0	10.0
	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP-55)	67,6	67,6		6,0				67,6	67,6	67.6
	Polietilenoglicol 6000	6,8	6,8						6,8	6,8	6.8
	Acetato de celulose (32% grupo de acetil)			20,0			32,0	60,0			
	Acetato de celulose (39,8% grupo de acetil)			20,0			32,0	60,0			
	Etilcelulose										
	Copolímero de ácido metacrílico tipo C										
	Cloreto de sódio			25,0			40,0	75,0			
	Estearato de magnésio	1,0	1,0	3,0	3,0	3,0	4,8	9,0	1,0	1,0	1.0
Camada de liberação imediata	Hidroclorotiazida	25,0	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12.5
	Celulose micro-cristalina	275,0	51,5	51,5	51,5	51,5	51,5	51,5	51,5		51.5
	Amido pré-gelatinizado		30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0		30.0
	Copovidona		3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0		3.0
	Lactose	60,0									
	Amido de milho	90,0									
	Hidroxipropilcelulose	12,0									
	Hidroxipropilcelulose substituída baixa	25,0									

	Continuação da Tabela									
	Aerosil 200	4,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		2.0
	Estearato de magnésio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0		1.0
Camada de revestimento	Hidroxipropilmetilcelulose 2910	20,0	13,25	13,24	13,24	13,24	14,7	24,5	32,5	14,0	
	Hidroxipropilcelulose		13,25	13,24	13,24	13,24	14,7	24,5	32,5	14,0	
	Óxido de titânio	3,0	1,9	1,9	1,9	1,9	2,2	3,7	4,9	2,1	
	Talco	2,0	1,3	1,3	1,3	1,3	1,7	2,8	3,3	1,6	
Total		796,9	409,1	329,68	329,68	329,68	453,3	755,5	1002,6	323,6	379,4

Exemplo de Teste 1: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida, preparado no Exemplo 1, e comprimidos de controle de único componente (Cozaar® (MSD): único comprimido de losartan/Dichlozid® (Yuhan): único comprimido de hidroclorotiazida), foram realizados. O teste de perfil de dissolução do componente de hidroclorotiazida foi realizado com base na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP30), e o teste de perfil de dissolução do componente de losartan foi realizado por um total de 480 minutos, em que o meio de dissolução foi alterado do suco gástrico artificial ao suco intestinal artificial com início a partir de 120 minutos após o início do teste. O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da seguinte forma, e os resultados de teste são mostrados na figura 1.

Conforme pode ser visto na figura 1, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado, o componente de hidroclorotiazida do comprimido revestido a seco da presente invenção demonstrou um perfil de dissolução substancialmente igual ao do comprimido de controle Dichlozid®, porém o componente de losartan demonstrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação

ao do comprimido de controle Cozaar. Nos resultados do teste de perfil de dissolução para o componente de losartan, a taxa de dissolução do componente de losartan até 120 minutos correspondentes à zona do suco gástrico artificial foi inferior a 10% no comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção, porém foi cerca de 60% na formulação de controle. A taxa de dissolução do componente de losartan na zona subsequente do suco intestinal artificial foi de 100% até um total de 150 minutos no comprimido de controle, porém foi cerca de 20%) até um total de 240 minutos no comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção, sugerindo que a taxa de dissolução do componente de losartan no comprimido inventivo era muito mais lenta do que no comprimido de controle.

Conforme acima descrito, a liberação prematura do losartan no comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lenta do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando o único comprimido de losartan e o único comprimido de hidroclorotiazida, como os medicamentos de controle, são administrados simultaneamente. De forma correspondente, o comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Método de teste de hidroclorotiazida

Teste de perfil de dissolução: realizado com base no parágrafo "comprimido de hidroclorotiazida" na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP30).

Método de teste: dispositivo 1 (método de pá), 100 rpm.

Meio de dissolução: 900 ml de 0,1N de ácido clorídrico.

Método de análise: Espectrofotometria UV/Vis

Comprimento de onda de detecção: 272 nm.

Método de teste do losartan potássico]

Teste de perfil de dissolução: realizado com base no método de teste de dissolução dos métodos gerais de teste na Farmacopéia Coreana, oitava edição.

Método de teste: método de pá, 50 rpm.

Meio de dissolução: 750 ml de 0,01M da solução de ácido clorídrico (suco gástrico artificial); 1000 ml de pH 6,8 da solução tampão de fosfato (suco intestinal artificial).

Método de análise: Espectrofotometria UV/Vis (comprimento de onda de detecção = comprimento de onda máximo 230 nm).

Exemplo de Teste 2: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida, preparado no Exemplo 2, e uma combinação do comprimido de controle (Cozaar Plus® (MSD): combinação de losartan/hidroclorotiazida), foram realizados.

O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 2.

Conforme pode ser visto na figura 2, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado nas condições do Exemplo 1, o componente de hidroclorotiazida do comprimido revestido a seco da presente invenção mostrou uma taxa de dissolução mais rápida do que do comprimido de controle Cozaar Plus®. Isso é acreditado como sendo devido ao Cozaar Plus® ser uma combinação simples não secionada, diferente do medicamento de componente único ou comprimido revestido a seco da presente invenção, e assim a taxa de dissolução de hidroclorotiazida do Cozaar foi diferente daquela do único comprimido de hidroclorotiazida devido à influência do losartan mostrando uma taxa lenta de dissolução em ácidos. Para que a hidroclorotiazida exiba o efeito mais alto, a hidroclorotiazida deve mostrar uma alta taxa de dissolução semelhante ao do único comprimido de hidroclorotiazida, exceto a taxa de dissolução atrasada da combinação simples.

O componente de losartan do comprimido inventivo mostrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação ao do comprimido de controle Cozaar Plus, conforme no Exemplo de Teste 1.

Conforme acima descrito, o comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção mostra uma taxa de liberação de hidroclorotiazida mais rápida do que o Cozaar Plus®, e a

liberação prematura do losartan no comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lenta do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando a combinação simples não secionada de losartan/hidroclorotiazida é administrada. De forma correspondente, o comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 3: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução dos Exemplos 5-8 foram realizados. O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 3.

Conforme pode ser visto na figura 3, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado nas condições do Exemplo de Teste 1, o comprimido revestido a seco da presente invenção mostrou uma diminuição na taxa de dissolução do componente de losartan com um aumento na quantidade de etilcelulose usada. Os Exemplos 5-8 revestidos com etilcelulose mostraram uma taxa de dissolução de losartan inferior a 20% até um total de 240 minutos.

Conforme acima descrito, a liberação prematura de losartan do comprimido inventivo

revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida pode ser atrasada pelo tempo pretendido ao controlar a quantidade de etilcelulose usada para o revestimento do comprimido. De forma correspondente, o comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 4: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução dos Exemplos 7 e 9-11 foram realizados.

O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 4.

Conforme pode ser visto na figura 4, nos resultados do teste de perfil de dissolução realizado nas condições do Exemplo de Teste 1, o componente de losartan do comprimido revestido a seco da presente invenção foi rapidamente liberado após um tempo de atraso pretendido, quando a camada de liberação atrasada revestida com etilcelulose continha polivinil pirrolidona ligada cruzada. A taxa de dissolução do componente de losartan foi inferior a 20% até um total de 240 minutos, e o componente de losartan foi rapidamente liberado com um aumento na quantidade de polivinil pirrolidona ligada cruzada usada.

Conforme acima descrito, o componente de losartan do comprimido inventivo revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida pode ser rapidamente liberado após um tempo de atraso pretendido ao controlar a quantidade de polivinil pirrolidona ligada cruzada usada na camada de liberação atrasada. De forma correspondente, o comprimido revestido a seco de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 5: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida, preparado no Exemplo 15, e uma combinação do comprimido de controle (Cozaar Plus-F® (MSD): combinação de losartan/hidroclorotiazida), foram realizados. O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 5.

Conforme pode ser visto na figura 5, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado nas condições do Exemplo de Teste 1, o componente de hidroclorotiazida dos comprimidos multicamadas da presente invenção mostrou uma taxa de dissolução mais rápida do que o comprimido de controle Cozaar Plus-F. Isso é

acreditado como sendo devido ao Cozaar Plus-F ser uma combinação simples não secionada, diferente do medicamento de componente único ou comprimido revestido a seco da presente invenção, e assim a taxa de dissolução de hidroclorotiazida do Cozaar Plus-F foi diferente daquela do único medicamento de hidroclorotiazida devido à influencia do losartan mostrando uma taxa lenta de dissolução em ácidos. Para que a hidroclorotiazida exiba o efeito mais alto, hidroclorotiazida deve mostrar uma alta taxa de dissolução semelhante ao do único medicamento de hidroclorotiazida, diferente da taxa atrasada de dissolução da combinação simples.

O componente de losartan do comprimido inventivo mostrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação ao do comprimido de controle Cozaar Plus-F®, conforme no Exemplo de Teste 1.

Conforme acima descrito, o comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção mostra uma taxa de liberação de hidroclorotiazida mais rápida do que do Cozaar Plus-F®, e a liberação prematura do losartan no comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lenta do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando a combinação simples não secionada de losartan/hidroclorotiazida é administrada. De forma correspondente, o comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-

hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 6: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida, preparado no Exemplo 16, e comprimidos de controle de único componente (Cozaar® (MSD): único comprimido de losartan/Dichlozid® (Yuhan): único comprimido de hidroclorotiazida), foram realizados. O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 6.

Conforme pode ser visto na figura 6, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado nas condições do Exemplo de Teste 1, o componente de hidroclorotiazida do comprimido multicamada da presente invenção mostrou um perfil de dissolução substancialmente igual ao do comprimido de controle Dichlozid®, porém o componente de losartan mostrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação ao do comprimido de controle Cozaar®.

Conforme acima descrito, a liberação prematura de losartan no comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lenta do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando o único comprimido de losartan e

único comprimido de hidroclorotiazida, como os medicamentos de controle, são administrados simultaneamente. De forma correspondente, o comprimido multicamada de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 7: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido multicamada de valsartan/hidroclorotiazida, preparado no Exemplo 20, e comprimidos de controle de único componente (Diovan® (MSD): único comprimido de valsartan/Dichlozid® (Yuhan): único comprimido de hidroclorotiazida), foram realizados. O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 7.

Conforme pode ser visto na figura 7, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado, na condição do Exemplo de Teste 1, o componente de hidroclorotiazida do comprimido multicamada da presente invenção mostrou um perfil de dissolução substancialmente igual ao do comprimido de controle Dichlozid®, porém o componente de valsartan mostrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação ao do comprimido de controle Diovan®. Nos resultados do teste de perfil de dissolução

para o componente de valsartan, a taxa de dissolução do componente de valsartan na zona do suco intestinal artificial foi em cerca de 20% até um total de 240 minutos no comprimido multicamada de valsartan/hidroclorotiazida da presente invenção, sugerindo que a taxa de dissolução do componente de valsartan no comprimido inventivo foi muito mais lenta do que na formulação de controle.

Conforme acima descrito, a liberação prematura de valsartan no comprimido multicamada de valsartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lento do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando o único comprimido de valsartan e o único comprimido de hidroclorotiazida, como os medicamentos de controle, são administrados simultaneamente. De forma correspondente, o comprimido multicamada de valsartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 8: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido multicamada de irbesartan/hidroclorotiazida, preparado no Exemplo 21, e comprimidos de controle de único componente (Aprovel® (MSD): único comprimido de irbesartan/Dichlozid® (Yuhan): único comprimido de hidroclorotiazida), foram realizados. O teste

de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 8.

Conforme pode ser visto na figura 8, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado, nas condições do Exemplo de Teste 1, o componente de hidroclorotiazida do comprimido multicamada da presente invenção mostrou um perfil de dissolução substancialmente igual ao do comprimido de controle Dichlozid®, porém o componente de irbesartan mostrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação ao do comprimido de controle Aprovel®. Nos resultados do teste de perfil de dissolução para o componente de irbesartan, a taxa de dissolução do componente de irbesartan na zona do suco intestinal artificial foi em cerca de 20% até um total de 240 minutos no comprimido multicamada de irbesartan/hidroclorotiazida da presente invenção, sugerindo que a taxa de dissolução do componente de irbesartan no comprimido inventivo foi muito mais lenta do que na formulação de controle.

Conforme acima descrito, a liberação prematura de irbesartan no comprimido multicamada de irbesartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lenta do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando o único comprimido de irbesartan e o único comprimido de hidroclorotiazida, como os medicamentos de controle, são administrados simultaneamente. De forma correspondente, o comprimido multicamada de irbesartan/hidroclorotiazida da presente

invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 9: Teste Comparativo do perfil de dissolução

Testes comparativos do perfil de dissolução do comprimido revestido por filme ou cápsula de losartan/hidroclorotiazida, preparados nos Exemplos 23 e 24, e comprimidos de controle de único componente (Cozaar® (MSD): único comprimido de losartan/Dichlozid® (Yuhan): único comprimido de hidroclorotiazida), foram realizados. O teste de perfil de dissolução de cada componente foi realizado da mesma forma que no Exemplo de Teste 1, e os resultados de teste são mostrados na figura 9.

Conforme pode ser visto na figura 9, quando o teste de perfil de dissolução foi realizado, nas condições do Exemplo de Teste 1, o componente de hidroclorotiazida do comprimido revestido por filme ou cápsula da presente invenção mostrou um perfil de dissolução substancialmente igual ao do comprimido de controle Dichlozid®, porém o componente de losartan mostrou uma taxa muito lenta de dissolução em comparação ao do comprimido de controle Cozaar®. Nos resultados do teste de perfil de dissolução para o componente de losartan, a taxa de dissolução do componente de losartan na zona do suco intestinal artificial foi em cerca de 20% até um total de 240 minutos no comprimido revestido por filme ou cápsula de

losartan/hidroclorotiazida da presente invenção, sugerindo que a taxa de dissolução do componente de losartan no comprimido inventivo ou cápsula era muito mais lenta do que no comprimido de controle.

Conforme acima descrito, a liberação prematura de losartan no comprimido revestido por filme ou cápsula de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção é muito mais lenta do que a hidroclorotiazida, diferente dos perfis de dissolução obtidos quando o único comprimido de losartan e o único comprimido de hidroclorotiazida, como os medicamentos de controle, são administrados simultaneamente. De forma correspondente, o comprimido revestido por filme ou cápsula de losartan/hidroclorotiazida da presente invenção pode ser administrado no ponto de tempo quando do efeito anti-hipertensivo secundário de hidroclorotiazida, e assim o comprimido inventivo é uma composição farmacêutica altamente eficaz para o tratamento da hipertensão.

Exemplo de Teste 10: Estudo de animal

Neste Exemplo de Teste, um estudo de animal foi realizado conforme descrito na Tabela 6 abaixo com a finalidade de confirmar o efeito da composição inventiva. Especificamente, em um grupo de controle, um medicamento de controle comercialmente disponível (Cozaar Plus® (MSD): comprimido de combinação de losartan/hidroclorotiazida) foi usado. Em um grupo de teste, hidroclorotiazida e losartan foram administrados em

diferentes momentos, de modo que os tempos de liberação dos medicamentos foram os mesmos que na composição fornecida no Exemplo da presente invenção, e assim os efeitos dos medicamentos foram os mesmos que aqueles da composição inventiva.

Da mesma forma, esse estudo de animal foi projetado de modo que o tempo de administração mostrando o efeito máximo anti-hipertensivo poderia ser confirmada.

Tabela 6

Título	Estudo de animal para a comparação do efeito anti-hipertensivo entre a administração simultânea de losartan e hidroclorotiazida (HCTZ) e administração dos medicamentos em diferentes momentos em ratos hipertensivos espontaneamente (SHR).		
Objeto	Comparativamente avaliar as propriedades farmacocinéticas de estado fixo, efeito anti-hipertensivo e segurança entre a administração simultânea do losartan e hidroclorotiazida e administração dos medicamentos em diferentes momentos e comparativamente avaliar as propriedades farmacocinéticas, efeito anti-hipertensivo e segurança entre os tempos de administração.		
Pacientes de teste	Vinte e cinco ratos SHR com 8 semanas de idade agrupados em cinco grupos, cada um consistindo em cinco animais, e ratos Wistar Kyoto machos de 9 semanas.		
Projeto do teste	O projeto desse teste é conforme segue. Como medicamentos de teste, losartan e simvastatina foram usados. Um total de 29 animais foi agrupado nos seguintes seus grupos, cada um consistindo em 5 animais: um grupo de rato WKY administrado com salina como um grupo de controle; um grupo de rato SHR administrado com salina como um grupo de triagem; um grupo de teste administrado com losartan e hidroclorotiazida simultaneamente na manhã (grupo SM) (condições escuras); um grupo de teste administrado com losartan e hidroclorotiazida simultaneamente no início da noite (grupo SN) (condições de luz); um grupo de teste administrado com losartan e hidroclorotiazida em diferentes momentos na manhã (grupo DM) (condições escuras); um grupo de teste administrado com losartan e hidroclorotiazida em diferentes momentos no início da noite (grupo DN) (condições de luz). Os medicamentos foram administrados por 5 dias, uma vez ao dia. Devido a esse estudo ser um estudo de animal usando ratos como modelos de teste, o teste foi realizado em condições de luz e condições escuras. O tempo de administração aplicado no estudo de animal é opostamente aplicado aos humanos, pois o biorritmo dos ratos é oposto ao biorritmo dos humanos.		
Método de avaliação	Avaliação dos efeitos Comparação das alterações na pressão sanguínea média sistólica, pressão sanguínea média diastólica, pressão sanguínea média e taxa de pulso, medidos com medidor automático de pressão sanguínea, entre os grupos administrados com os medicamentos simultaneamente na manhã e no início da noite, e os grupos administrados com os medicamentos em diferentes momentos na manhã e no início da noite.		
Grupos de teste	Nome do grupo	Medicamentos administrados e método (administrado em concentrações de 5 ml/kg)	Número do animal
	Normal (ratos WKY, salina)	Administrado com salina a cada hora	4
	Veículo (salina)	Administrado com salina a cada hora	5
	Administrado com losartan e HCTZ simultaneamente na manhã (Grupo SM) (condições escuras)	Administrado com losartan e hidroclorotiazida simultaneamente às 9h30m	5
	Administrado com losartan e HCTZ simultaneamente no início da noite (grupo SN) (condições de luz)	Administrado com losartan e hidroclorotiazida simultaneamente às 19h	5
	Administrado com losartan e HCTZ em diferentes momentos na manhã (grupo DM) (condições escuras)	Administrado com losartan às 9h30 Administrado com hidroclorotiazida às 13h30m	5
	Administrado com losartan e HCTZ em diferentes momentos no início da noite (grupo DN) (condições de luz)	Administrado com losartan às 19h; Administrado com hidroclorotiazida às 23h	5

A farmacocinética/fármaco-dinâmica nos resultados do estudo clínico de animal, realizado nesse Exemplo de Teste, são mostradas na Tabela 7 abaixo e figuras 10 a 12.

Tabela 7

Resultados do estudo de animal comparativo entre a administração em diferentes momentos e administração simultânea							
1	Doenças	Ratos WKY	Ratos SHR	Ratos SHR	Ratos SHR	Ratos SHR	Ratos SHR
2	Grupos	Grupo normal	Água triplo-destilada	Grupo administrado Simultaneamente na manhã (condições escuras)	Grupo administrado Simultaneamente no início da noite (condições de luz)	Grupo administrado em diferentes momentos na manhã (condições escuras)	Grupo administrado em diferentes tempos no início da noite (condições de luz)
3	Número do animal	4	5	5	5	5	5
Estado de animais em 20 horas após a administração de 5 dias							
4	pressão sanguínea sistólica (mmHg)	127,3±4,5	195,8 ±12,5	127,8±9,2	132,8±12,2	120,4±7,0	125,4±18,4
5	pressão sanguínea diastólica (mmHg)	63,5±12,0	140,2±9,3	85,4±10,2	63,0±32,2	80,6±15,0	82,4±8,0
6	pressão sanguínea média (mmHg)	84,8±7,8	159,0±6,7	99,6±7,6	99,6±7,6	93,8±11,9	96,8±2,6
7	Taxa de pulso (taxa/min.)	466,8±77,1	471,8±44,5	483,8±40,9	519,0*20,8	484,2±58,8	520,4±57,8
8	efeitos colaterais clínicos				Urinação noturna		Urinação noturna

Este estudo de animal foi realizado nos ratos como modelos de teste sob as condições de luz e condições escuras. O tempo de administração aplicado no estudo de animal é opostamente aplicado a humanos, pois o biorritmo de ratos é oposto ao biorritmo de humanos.

1. Nos efeitos anti-hipertensivos, pressão sanguínea sistólica e pressão sanguínea diastólica mostrou baixos níveis no dia 5 em comparação ao grupo de triagem.

2. Na comparação da ação anti-hipertensiva entre os grupos administrados com medicamento simultaneamente e os grupos administrados com medicamentos em diferentes momentos, os

grupos administrados com medicamentos em diferentes momentos mostraram o nível mais baixo de pressão sanguínea. Entre os grupos administrados com medicamentos em diferentes momentos, o grupo administrados na manhã (condições escuras) mostraram nível mais baixos de pressão sanguínea do que do grupo administrado no início da noite (condições de luz).

3. Os efeitos anti-hipertensivos em diversos momentos são mostrados nas figuras 10 a 12. Foi observado que o grupo administrado em diferentes momentos na manhã (condições escuras) mostrou o efeito anti-hipertensivo mais excelente entre os quatro grupos.

4. Na observação dos efeitos colaterais clínicos, os grupos administrados no início da noite (condições de luz) mostraram a urinação noturna, e o grupo administrado na manhã (condições escuras) não mostrou nenhuma urinação. Pode ser antecipado que, nos grupos administrados na manhã (condições escuras), um problema de doenças do sono provocadas pela urinação noturna não ocorreria.

Dessa forma, pode ser visto que, diferente do grupo convencional administrado simultaneamente, a composição da presente invenção possui o efeito ideal anti-hipertensivo durante o período de tempo da manhã ao meio-dia do dia seguinte a sua administração, quando a pressão sanguínea média atinge o nível mais alto.

Pode ser visto que, no caso da administração em diferentes momentos, como no caso da combinação inventiva do bloqueador de receptor de angiotensina-II/hidroclorotiazida, o bloqueador de receptor

de angiotensina-II e hidroclorotiazida, administrado para reduzir a pressão sanguínea, mostraram um efeito anti-hipertensivo ideal em comparação ao caso quando as únicas formulações de cada do bloqueador de receptor de angiotensina-II e da hidroclorotiazida são simultaneamente administrados.

Enquanto isso, a Tabela 8 abaixo mostra os resultados do nível da pressão sanguínea e taxa de pulso nos grupos administrados com losartan e hidroclorotiazida simultaneamente e o grupo administrado em diferentes momentos na manhã (condições escuras) de acordo com a presente invenção. Conforme visto na Tabela 8, com relação aos efeitos anti-hipertensivos do losartan e hidroclorotiazida, os grupos de teste administrados em diferentes momentos de acordo com a presente invenção mostraram um aumento de 5,8% no efeito de reduzir a pressão sanguínea média sistólica, um aumento de 5,6% no efeito de reduzir a pressão sanguínea média diastólica e um aumento de 9,9% no efeito de reduzir a queda da pressão sanguínea média, em comparação aos dos grupos administrados simultaneamente, e assim os grupos de teste mostraram um aumento significativo nos efeitos anti-hipertensivos gerais. Da mesma forma, o grupo de teste mostrou um aumento de 0,08% na taxa de pulso, porém esse aumento não foi significativo.

De forma correspondente, devido ao tempo de intervalo sobre a liberação do losartan administrado após 4 horas para reduzir a pressão sanguínea conforme pretendido na presente invenção, foi demonstrado

que os grupos em diferentes momentos possuem excelentes efeitos anti-hipertensivos em comparação aos grupos administrados simultaneamente.

Tabela 8

Grupos	Pressão sanguínea (sistólica) (mmHg)	Pressão sanguínea (diastólica) (mmHg)	Pressão sanguínea (média) (mmHg)	Taxa de pulso (por min.)
Grupo normal	127,3+4,5	63,5±12,0	84,8±7,8	466,8±77,1
Grupo de triagem	195,8±12,5	140,2±9,3	159,0±6,7	471,8±44,5
Administrado em diferentes momentos na manhã (condições escuras)	120,4±7,0	80,6±15,0	93,8±11,9	484,2±58,8
Administrado simultaneamente no início da noite (condições escuras)	127,8±9,2	85,4±10,2	99,6±7,6	483,8±40,9
Diferença no efeito da queda da pressão sanguínea entre o grupo administrado simultaneamente e grupo em diferentes tempos	+5,8%	+5,6%	+9,9%	-0,08%

Esse estudo de animal foi realizado em ratos como modelos de teste sob condições escuras/de luz. O tempo de administração aplicado no estudo de animal é opostamente aplicado aos humanos, devido ao biorritmo de ratos ser oposto ao biorritmo de humanos.

Enquanto isso, a Tabela 9 abaixo mostra os resultados do nível da pressão sanguínea de acordo com os diversos tempos de administração do losartan e hidroclorotiazida. Conforme visto na Tabela 9, o grupo administrado com losartan e hidroclorotiazida na manhã (condições escuras) mostrou um aumento de 4,0% no efeito de reduzir a pressão sanguínea média sistólica, um aumento de 2,2% no efeito de reduzir a pressão sanguínea média diastólica, um aumento de 3,1% no efeito de diminuir a redução da pressão sanguínea média e um aumento de 7,0% na taxa de pulso, em comparação ao grupo com losartan e hidroclorotiazida no início da noite (condições de luz).

Portanto, é comprovado que o

grupo administrado com a combinação de losartan e hidroclorotiazida em diferentes momentos na manhã (condições escuras) para reduzir a pressão sanguínea conforme pretendido na presente invenção possui efeito anti-hipertensivo mais excelente em comparação ao grupo administrado no início da noite (condições de luz).

Tabela 9

Grupos	Pressão sanguínea (sistólica) (mmHg)	Pressão sanguínea (diastólica) (mmHg)	Pressão sanguínea (média) (mmHg)	Taxa de pulso (por min.)
Grupo normal	127,3±4,5	63,5±12,0	84,8±7,8	466,8±77,1
Grupo de triagem	195,8±12,5	140,2±9,3	159,0±6,7	471,8±44,5
Administrado em diferentes momentos na manhã (condições escuras)	120,4±7,0	80,6±15,0	93,8±11,9	484,2±58,8
Administrado em diferentes momentos na manhã (condições de luz)	125,4±18,4	82,4±8,0	96,8±2,6	520,4±57,8
Diferença no efeito da queda da pressão sanguínea entre o grupo administrado no início da noite e grupo administrado na manhã	+4,0%	+2,2%	+3,1%	+7,0%

Este estudo de animal foi realizado em ratos como modelos de teste sob condições escuras/de luz. O tempo de administração aplicado no estudo de animal é opostamente aplicado aos humanos, pois o biorritmo dos ratos é oposto ao biorritmo dos humanos.

Em conclusão, a partir dos resultados dos testes acima, o efeito anti-hipertensivo aumentado é demonstrado respectivamente através dos referidos testes clínicos que, quando a combinação do bloqueador de receptor de angiotensina-II, representado pelo losartan, e o composto de tiazida, representado pela hidroclorotiazida, são administrados em diferentes momentos em comparação quando os medicamentos são administrados simultaneamente, quando o tempo de liberação do receptor de angiotensina-II é prorrogado mesmo no mesmo [sic]. Da mesma

forma, foi demonstrado que, quando os medicamentos são administrados na manhã (condições escuras), o efeito anti-hipertensivo é aumentado, em comparação quando os medicamentos são administrados no início da noite (condições de luz). De forma correspondente, quando os medicamentos são administrados em diferentes momentos na manhã, eles mostrarão um efeito ideal.

Aplicabilidade Industrial

A combinação de medicamentos de acordo com a presente invenção possui as seguintes vantagens.

1) O medicamento inventivo de combinação pode perfeitamente exibir os efeitos terapêuticos fisiológicos e clínicos, os quais reduzidos quando as formulações de componente único de um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II são co-administrados simultaneamente.

2) Devido ao medicamento inventivo de combinação ser administrado na manhã, ele pode exibir a ação anti-hipertensiva e açao preventiva de complicação por 24 horas. Especificamente, pode exibir o efeito anti-hipertensivo mais alto no período de tempo quando a pressão sanguínea atingir o nível mais alto.

3) Um simples método para administrar o medicamento inventivo de combinação na manhã contribuirá bastante para o tratamento de muitos pacientes idosos e pode tornar conveniente para os médicos prepararem uma prescrição e instruir a administração da medicação.

4) Devido à combinação inventiva ser uma formulação de combinação farmacêutica que pode mostrar o maior efeito sobre a prevenção de três complicações principais, doença cardíaca, doença renal e derrame, contribuirá bastante para a saúde e longevidade dos humanos.

5) O medicamento inventivo de combinação atuará como a formulação mais excelente contra hipertensão complicada com diabetes.

6) O medicamento inventivo de combinação será usado como uma formulação ideal indispensável no aumento da população de idosos.

7) Devido ao medicamento inventivo de combinação ser uma formulação combinada de medicamentos com diferentes propriedades farmacológicas, ele pode compensar os efeitos colaterais e reduzir os fatores de risco de incidência de complicações circulatórias, assim reduzindo o custo preventivo em longo prazo.

8) Uma redução no custo de acondicionamento para manter cada um dos únicos medicamentos e uma redução no tempo de mão de obra humana altamente habilitada exigida para prescrever e dispensar os únicos medicamentos pode economizar o custo de cuidado com a saúde em altos valores.

9) A combinação inventiva ativará o desenvolvimento das combinações de dose fixa ao informar a indústria farmacêutica mundial sobre como a xenobiótica e cronoterapia são aplicadas à tecnologia da formulação.

REIVINDICAÇÕES

1. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", que compreende, como ingredientes ativos, um composto de tiazida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um bloqueador de receptor de angiotensina-II ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizada pelo fato de que, após a administração oral da composição, o composto de tiazida ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é imediatamente liberado, e o bloqueador de receptor de angiotensina-II ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é liberado de forma com atraso por tempo de intervalo pretendido.

2. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizado pelo fato de compreender uma seção de liberação de atraso por tempo de intervalo consistindo em partículas ou grânulos obtidos a partir de uma mistura do bloqueador de receptor de angiotensina-II do ingrediente ativo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um material de controle de liberação compreendendo um ou mais selecionados a partir de um polímero entérico, um polímero solúvel em água, um composto hidrofóbico e um composto hidrofílico, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis; e uma seção de liberação imediata consistindo em partículas ou grânulos obtidos a partir de uma mistura do composto de tiazida ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e excipientes

farmaceuticamente aceitáveis.

3. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o composto de tiazida é liberado imediatamente após a administração oral da composição, de modo que 85% do composto é liberado dentro de 1 hora.

4. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é liberado de forma atrasada, de modo que menos de 40% do bloqueador de receptor de angiotensina-II é dissolvido e liberado até 4 horas.

5. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é liberado de forma atrasada, de modo que menos de 30% do bloqueador de receptor de angiotensina-II é dissolvido em até 4 horas.

6. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o composto de tiazida é a hidroclorotiazida, clorotiazida ou bendroflumetiazida.

7. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 6, caracterizada pelo fato de

que o composto de tiazida é hidroclorotiazida.

8. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o composto de tiazida é composto em uma quantidade de 5-100 mg na composição.

9. "COMPOSICÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan ou olmesartan.

10. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 9, caracterizada pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é o losartan.

11. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que o bloqueador de receptor de angiotensina-II é composto em uma quantidade de 5-1200 mg na composição.

12. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 2, caracterizada pelo fato de que o polímero entérico é um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do grupo consistindo em ftalato de polivinil acetato, copolímeros de ácido metacrílico, ftalato

de hidroxipropilmetilcelulose, goma-laca, ftalato de acetato de celulose, ftalato de propionato de celulose, Eudragit L e Eudragit S.

13. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 2, caracterizada pelo fato de que o polímero solúvel em água é um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do grupo consistindo em polivinil acetato, copolímeros de poli(etilacrilato, metilmetacrilato) e poli(etilacrilato, metilmetacrilato e trimetilaminoetilmetacrilato) como copolímeros de polimetacrilato, etilcelulose e acetato de celulose.

14. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 2, caracterizada pelo fato de que o composto hidrofóbico é um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do grupo consistindo em ácidos graxos, ésteres de ácido graxo, alcoóis de ácido graxo, ceras e materiais inorgânicos.

15. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 14, caracterizada pelo fato de que o composto hidrofóbico é um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do grupo consistindo em gliceril palmitoestearato, estearato de gliceril, behenato de gliceril, cetil palmitato, monooleato de gliceril e ácido esteárico como ácidos graxos ou ésteres de ácido graxo; álcool cetoestearil, álcool cetil e álcool estearil como

alcoóis de ácido graxo; cera Carnaúba, cera de abelha e cera micro-cristalina como ceras; talco, carbonato de cálcio precipitado, fosfato cálcico dibásico, óxido de zinco, óxido de titânio, caulim, bentonita, montmorillonita e veegum como materiais inorgânicos.

16. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 2, caracterizada pelo fato de que o composto hidrofílico é um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do grupo consistindo em sacarídeos, derivativos de celulose, gomas, proteínas, derivativos de polivinil, copolímeros de polimetacrilato, derivativos de polietileno e derivativos de carboxivinil.

17. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 16, caracterizada pelo fato de que o composto hidrofílico é um ou uma mistura de dois ou mais selecionados a partir do grupo consistindo em dextrina, polidextrina, dextrana, pectina e derivativos de pectina, alginato, ácido poligalacturônico, xilana, arabinoxilana, arabinogalactana, amido, hidroxipropilamido, amilose e amilopectina como sacarídeos; hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódico, hidroxipropilmetil acetato de succinato de celulose, e hidroxietilmetilcelulose como derivativos de celulose; goma guar, goma de semente de alfarroba, tragacanto, carregenina, goma acácia, goma arábica, goma gelana e goma

xantana como gomas; gelatina, caseína e zeína como proteínas; álcool polivinil, polivinil pirrolidona acetato e polivinilacetaldietilamino como derivativos de polivinil; copolímeros de poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, metilmetacrilato), copolímeros poli(ácido metacrílico, metilmetacrilato), e copolímeros poli(ácido metacrílico, etilacrilato) como copolímeros de polimetacrilato; polietileno glicol e óxido de polietileno como derivativos de polietileno; e carbômero como derivativos de carboxivinil.

18. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 2, caracterizada pelo fato de que a proporção de peso do material de controle de liberação ao bloqueador de receptor de angiotensina-II varia de 10:0,5 a 1:100.

19. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 18, caracterizada pelo fato de que a proporção de peso do material de controle de liberação ao bloqueador de receptor de angiotensina-II varia de 5:1 to 1:50.

20. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 19, caracterizada pelo fato de que a proporção de peso do material de controle de liberação ao bloqueador de receptor de angiotensina-II varia de 2:1 a 1:30.

21. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, que é caracterizada pelo fato de que está na forma de um comprimido não revestido de liberação atrasada por tempo de intervalo ou um comprimido revestido por filme formado por revestimento do comprimido não revestido, consistindo em grânulos de liberação atrasada por tempo de intervalo do bloqueador de receptor de angiotensina-II e grânulos de liberação imediata do composto de tiazida.

22. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, que é caracterizada pelo fato de que está na forma de um comprimido revestido por prensa consistindo em um núcleo de liberação imediata após atraso do bloqueador de receptor de angiotensina-II e uma camada externa de liberação imediata do composto de tiazida.

23. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de um comprimido multicamada consistindo em uma camada de liberação atrasada do bloqueador de receptor de angiotensina-II e uma camada de liberação imediata do composto de tiazida.

24. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de um comprimido revestido por filme

consistindo em uma camada não revestida de liberação imediata após o atraso do bloqueador de receptor de angiotensina-II e uma camada de filme do composto de tiazida dissolvido ou suspenso em uma solução de revestimento.

25. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 24, caracterizada pelo fato de que a solução de revestimento compreende um agente de revestimento, um auxílio de revestimento ou uma mistura dos mesmos.

26. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma cápsula consistindo em grânulos de liberação atrasada por tempo de intervalo do bloqueador de receptor de angiotensina-II e grânulos de liberação imediata do composto de tiazida.

27. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que é usada para a prevenção e tratamento das doenças renais.

28. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, caracterizada pelo fato de que é usada para o tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão.

29. "MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRADADA POR TEMPO DE INTERVALO", caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas: 1) misturar ou granular um bloqueador de receptor de angiotensina-II com aditivos farmaceuticamente aceitáveis para obter uma mistura ou grânulos, opcionalmente compreendendo os referidos grânulos ou mistura em um comprimido usando uma máquina de formação de comprimido e revestindo o comprimido com uma solução de revestimento para obter um comprimido de liberação atrasada; 2) obter partículas ou grânulos a partir de uma mistura de um composto de tiazida com aditivos farmaceuticamente aceitáveis para obter uma mistura, opcionalmente dissolver ou suspender as referidas partículas ou grânulos com um agente de revestimento por filme para obter uma solução de revestimento, assim obtendo uma formulação de liberação imediata; e 3) misturar as partículas, grânulos ou solução de revestimento, obtidos nas etapas (1) e (2), com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, e formação de comprimido, revestimento ou enchimento da mistura, assim obtendo uma composição farmacêutica.

30. "COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", de acordo com o reivindicado em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 e 28, caracterizada pelo fato de que é administrada uma vez ao dia entre 6h às 11h para doença cardiovascular, incluindo a hipertensão.

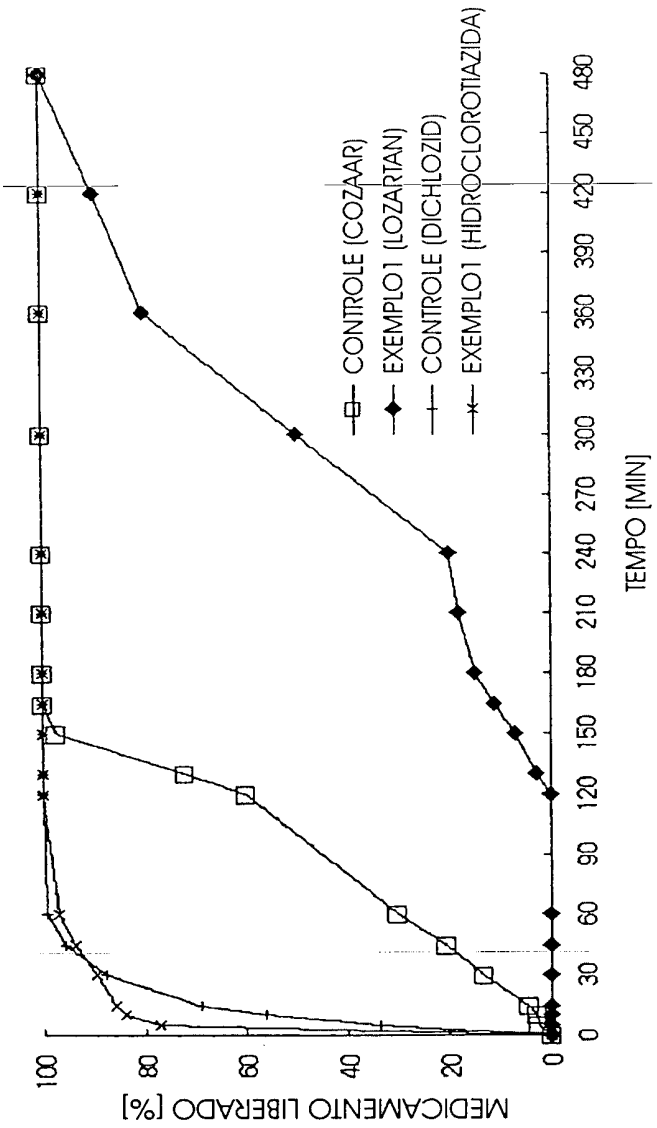

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (COZAAR)
EXEMPLO1 (LOZARTAN)
CONTROLE (DICHLOZID)
EXEMPLO1 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG. 1

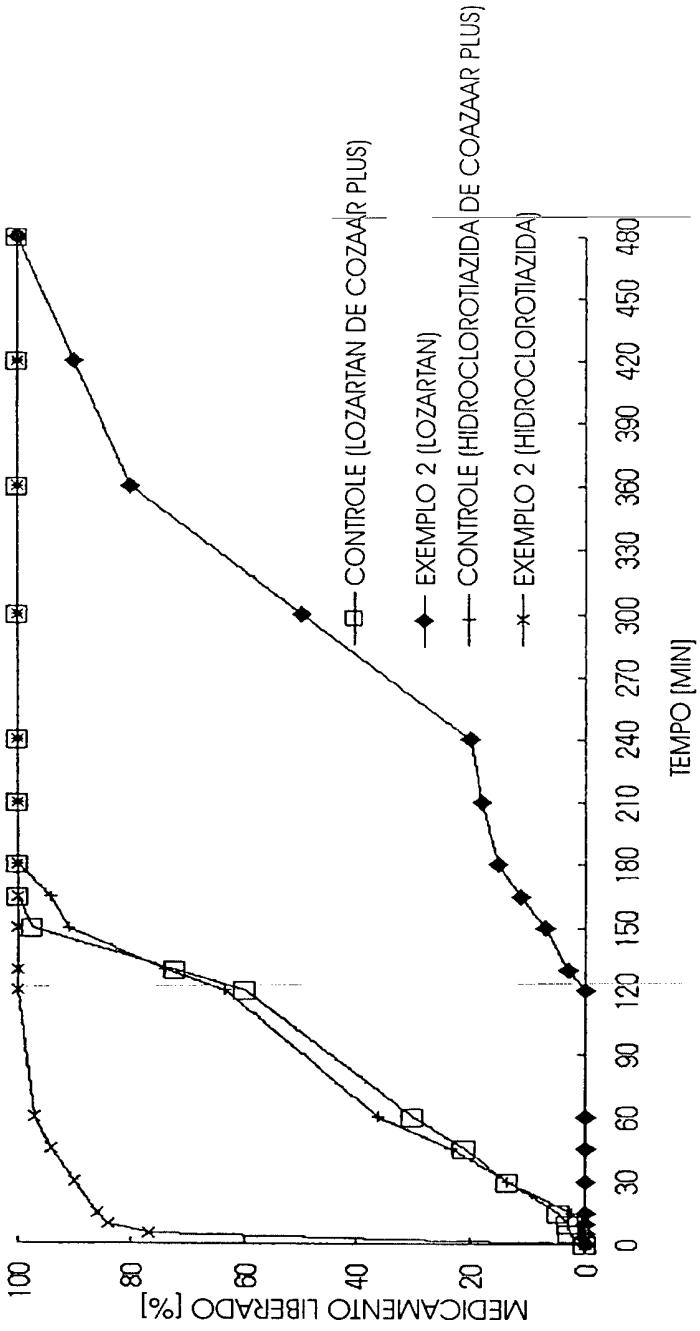

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (LOZARTAN DE COZAAR PLUS)
EXEMPLO 2 (LOZARTAN)
CONTROLE (HIDROCLOROTIAZIDA DE COAZAAR PLUS)
EXEMPLO 2 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG.2

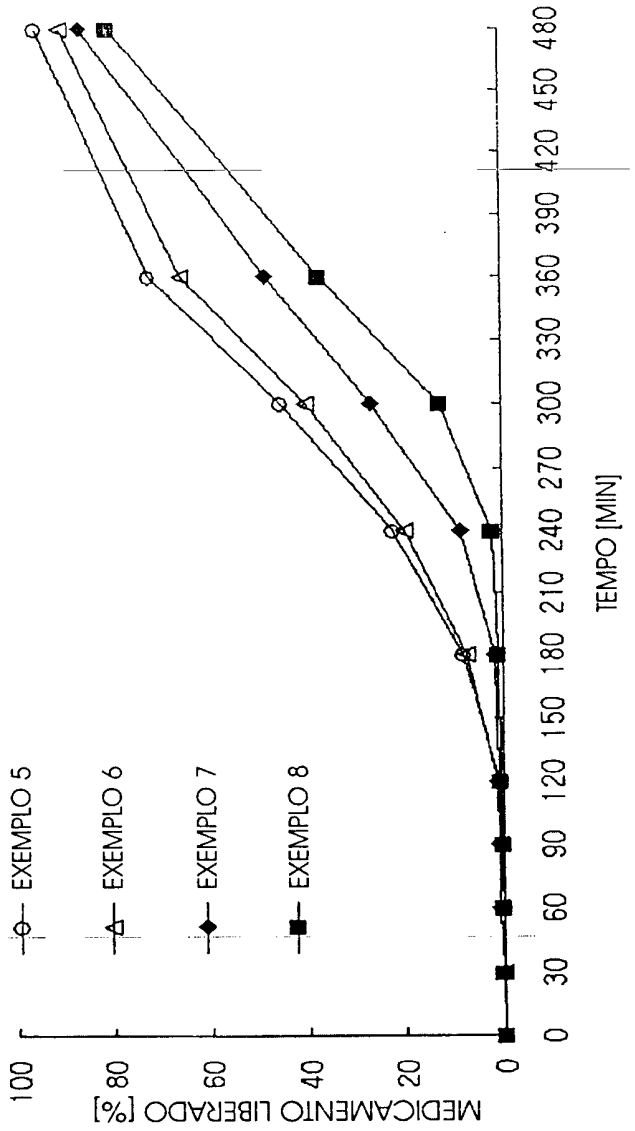

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330 360 390 420 450 480
TEMPO [MIN]
EXEMPLO 5
EXEMPLO 6
EXEMPLO 7
EXEMPLO 8

FIG.3

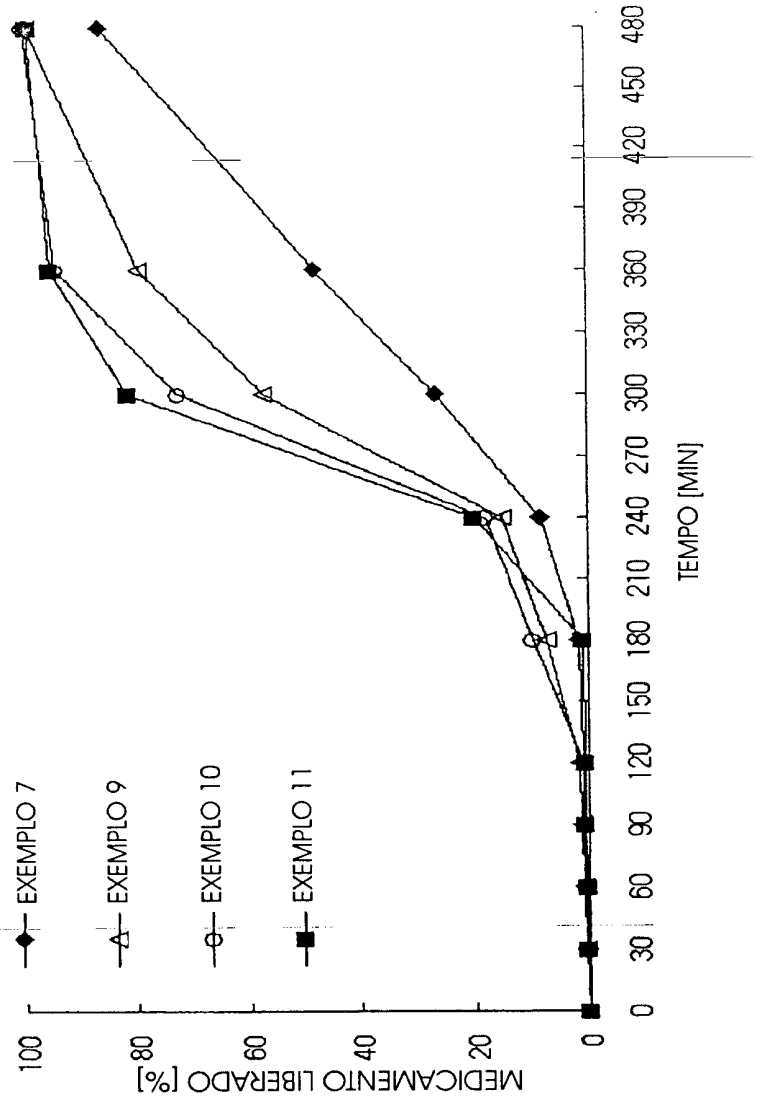

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
EXEMPLO 7
EXEMPLO 9
EXEMPLO 10
EXEMPLO 11

FIG.4

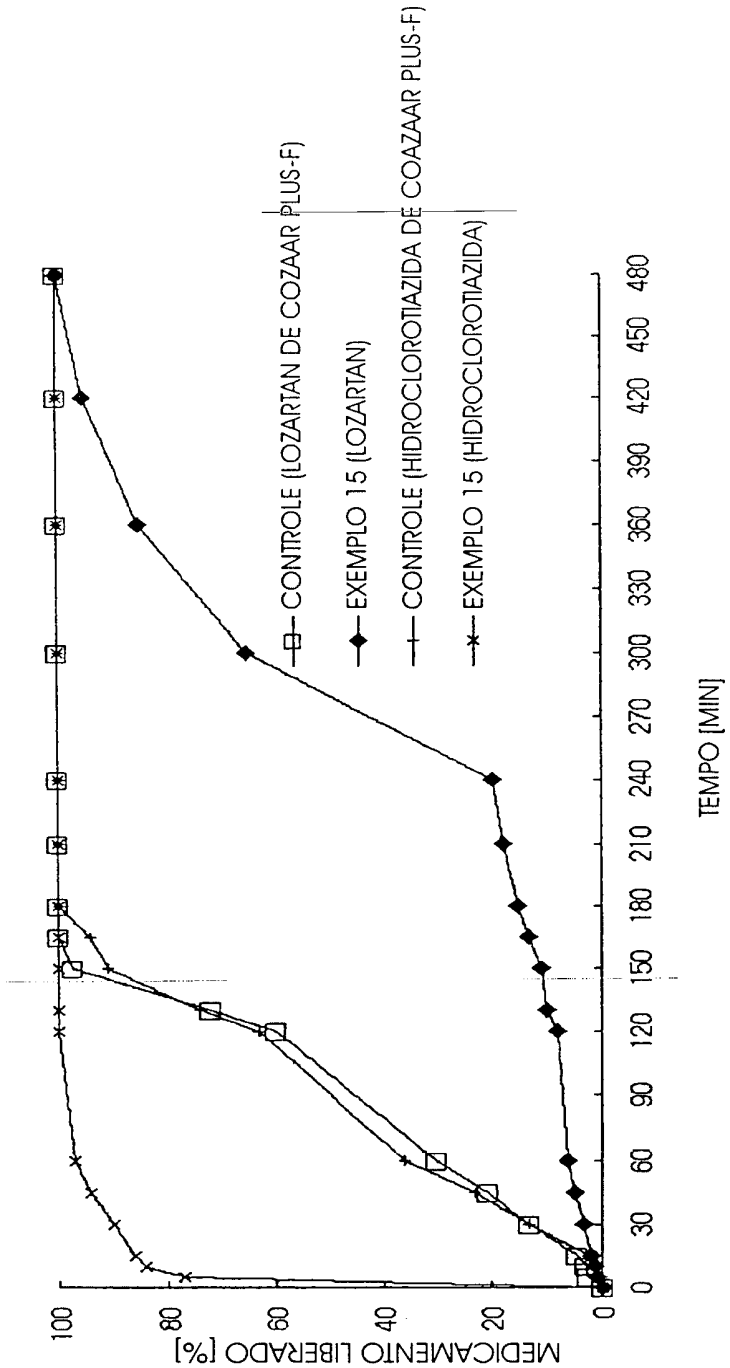

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (LOZARTAN DE COZAAR PLUS-F)
EXEMPLO 15 (LOZARTAN)
CONTROLE (HIDROCLOROTIAZIDA DE COAZAAR PLUS-F)
EXEMPLO 15 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG.5

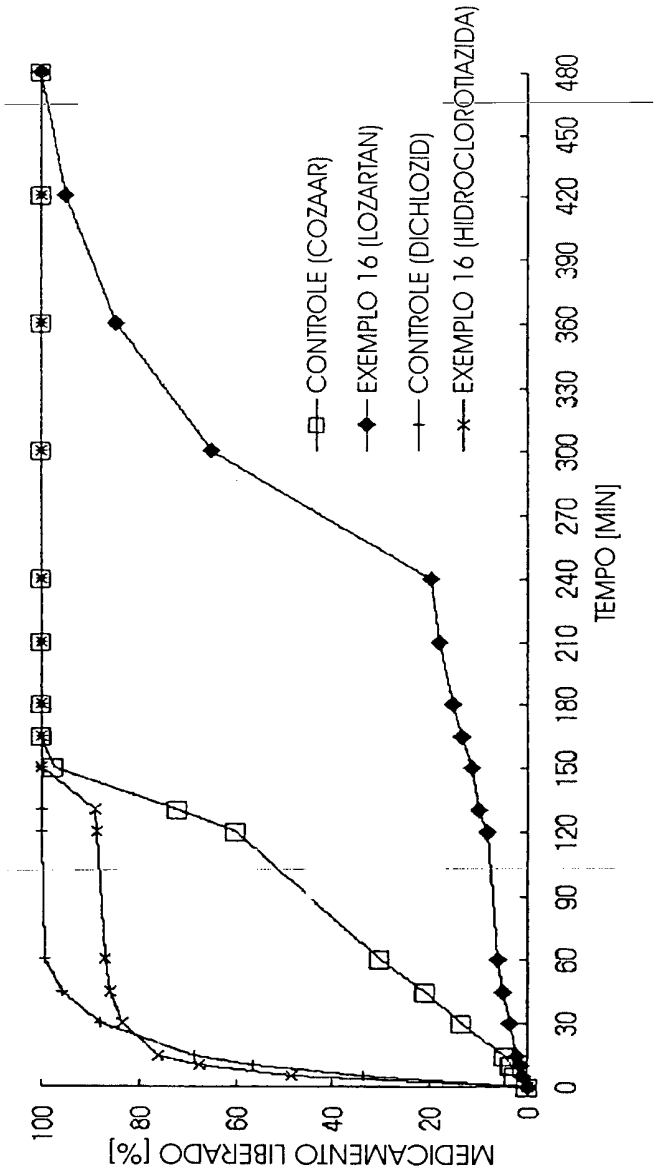

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (COZAAR)
EXEMPLO 16 (LOZARTAN)
CONTROLE (DICHLOZID)
EXEMPLO 16 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG.6

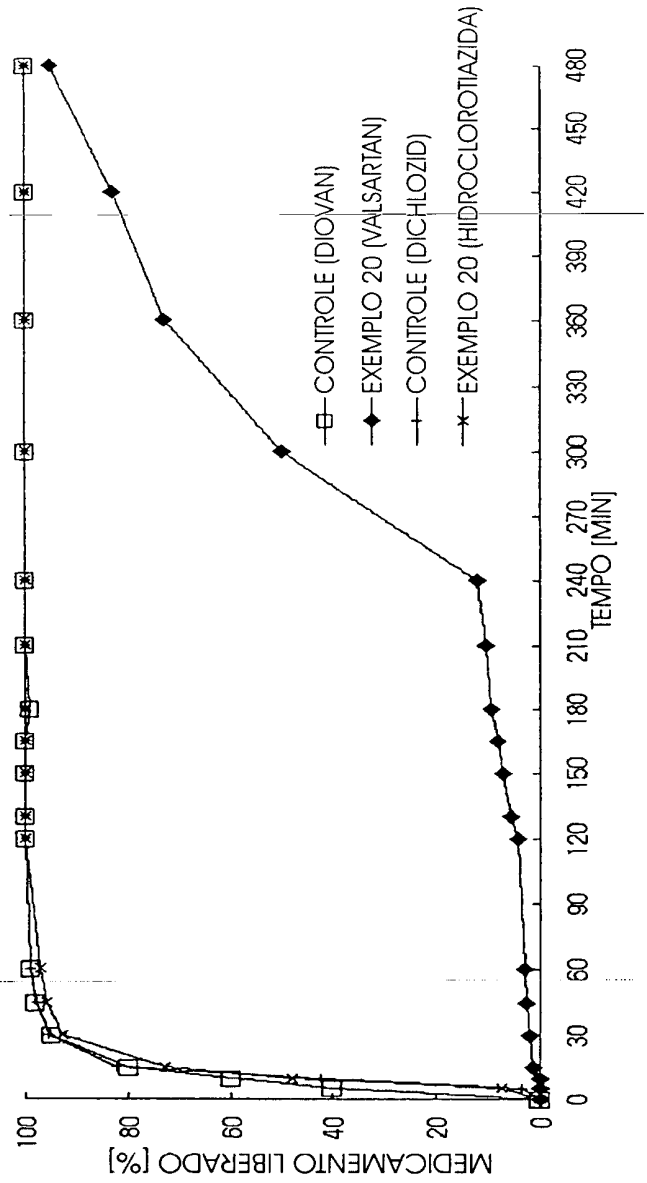

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (DIOVAN)
EXEMPLO 20 (VALSARTAN)
CONTROLE (DICHLOZID)
EXEMPLO 20 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG. 7

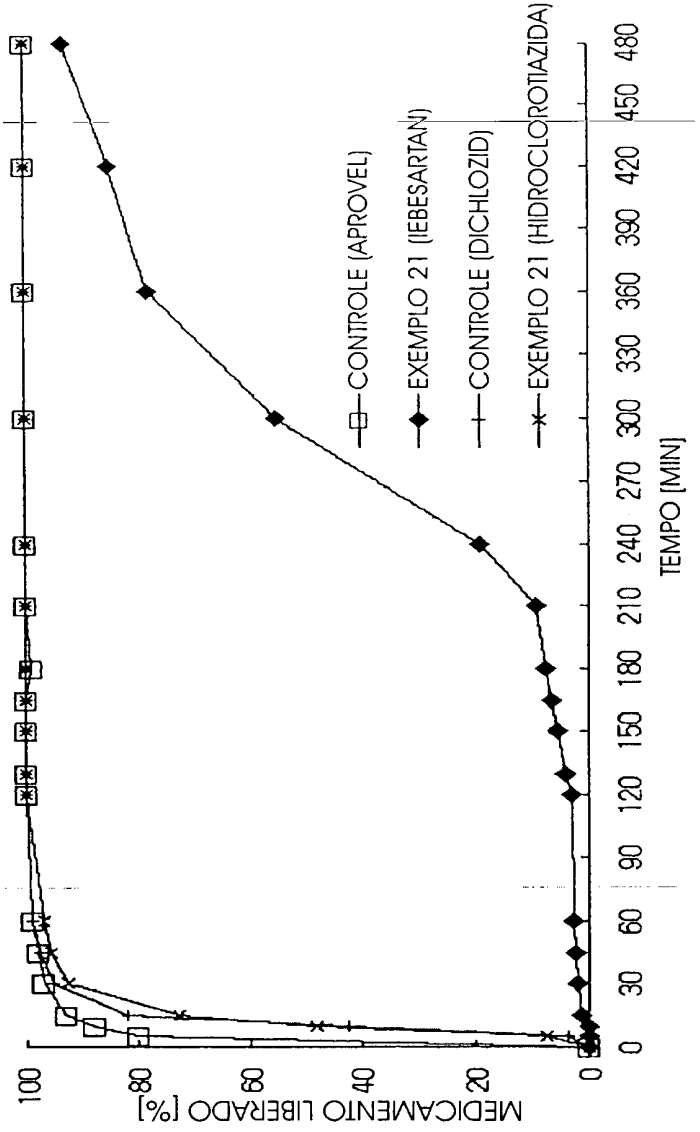

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (APROVEL)
EXEMPLO 21 (IEBESARTAN)
CONTROLE (DICHLOZID)
EXEMPLO 21 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG.8

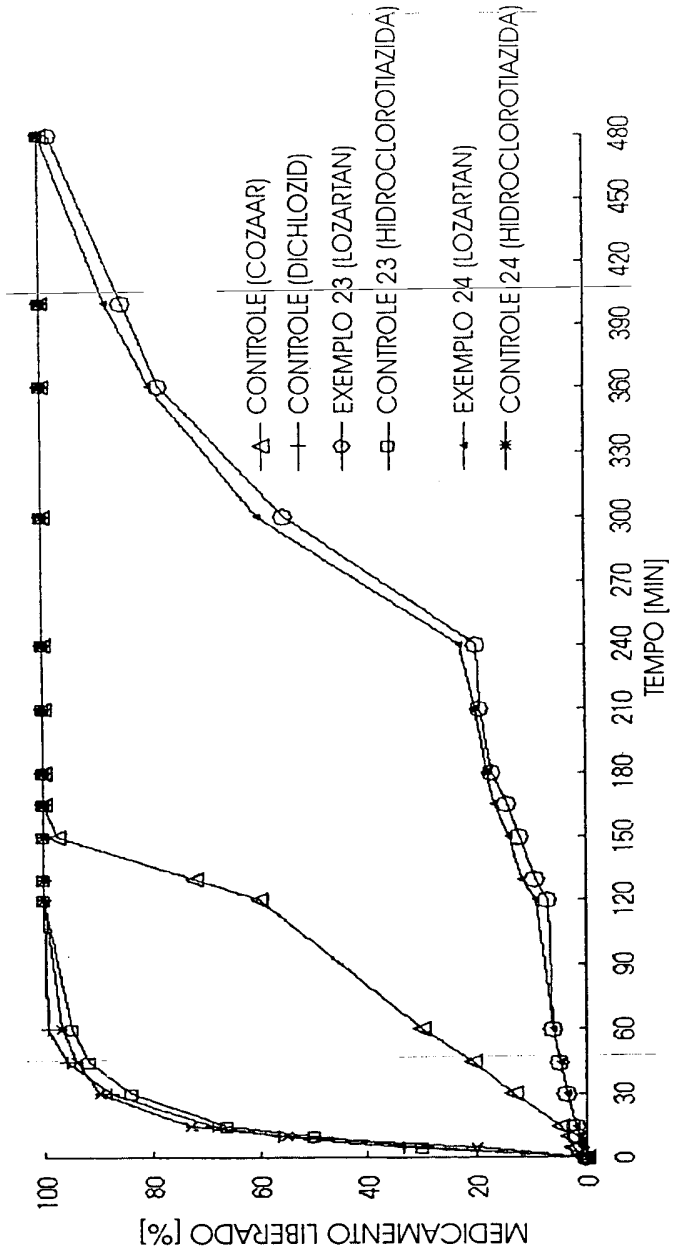

MEDICAMENTO LIBERADO [%]
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
330
360
390
420
450
480
TEMPO [MIN]
CONTROLE (COZAAR)
CONTROLE (DICHLOZID)
EXEMPLO 23 (LOZARTAN)
CONTROLE 23 (HIDROCLOROTIAZIDA)
EXEMPLO 24 (LOZARTAN)
CONTROLE 24 (HIDROCLOROTIAZIDA)

FIG.9

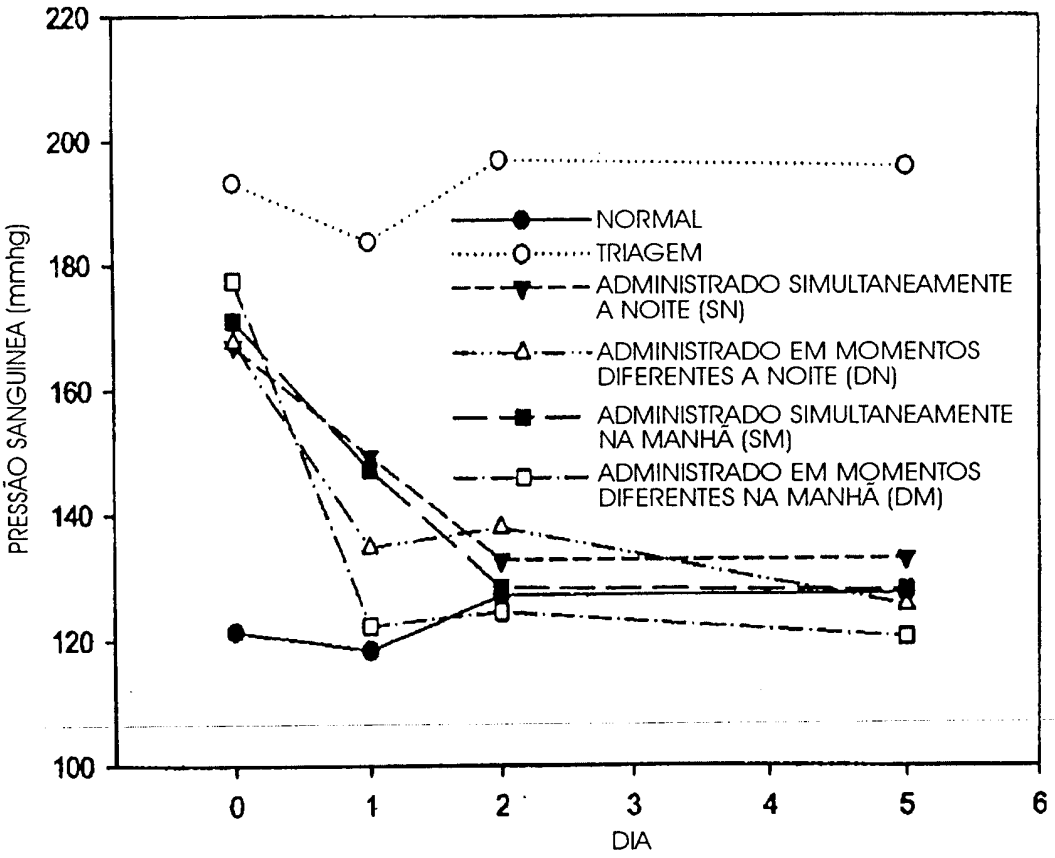

220
200
180
160
140
120
100
PRESSÃO SANGUINEA (mmhg)
0
1
2
3
4
5
6
DIA
NORMAL
TRIAGEM
ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE A NOITE (SN)
ADMINISTRADO EM MOMENTOS DIFERENTES A NOITE (DN)
ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE NA MANHÃ (SM)
ADMINISTRADO EM MOMENTOS DIFERENTES NA MANHÃ (DM)

FIG.10

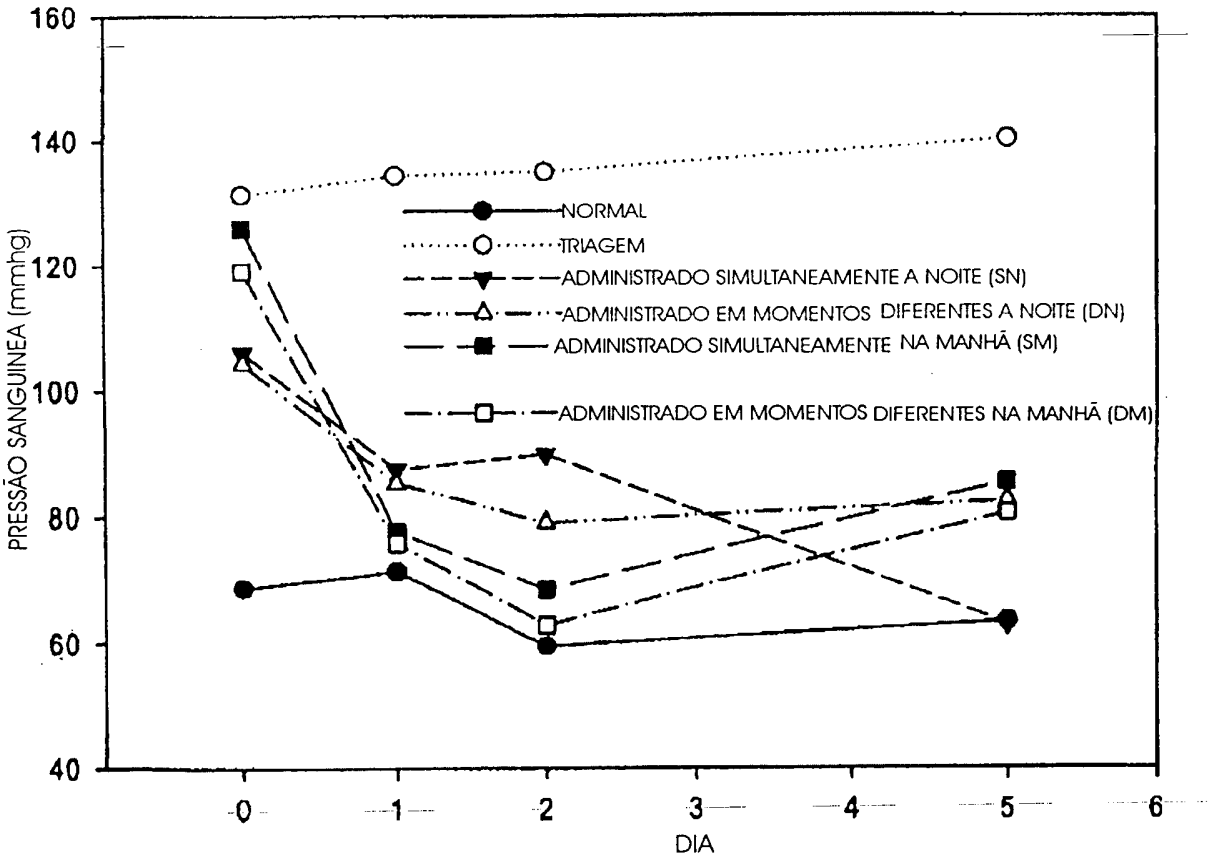

160
140
120
100
80
60
40
PRESSÃO SANGUINEA (mmhg)
0
1
2
3
4
5
6
DIA
NORMAL
TRIAGEM
ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE A NOITE (SN)
ADMINISTRADO EM MOMENTOS DIFERENTES A NOITE (DN)
ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE NA MANHÃ (SM)
ADMINISTRADO EM MOMENTOS DIFERENTES NA MANHÃ (DM)

FIG.10

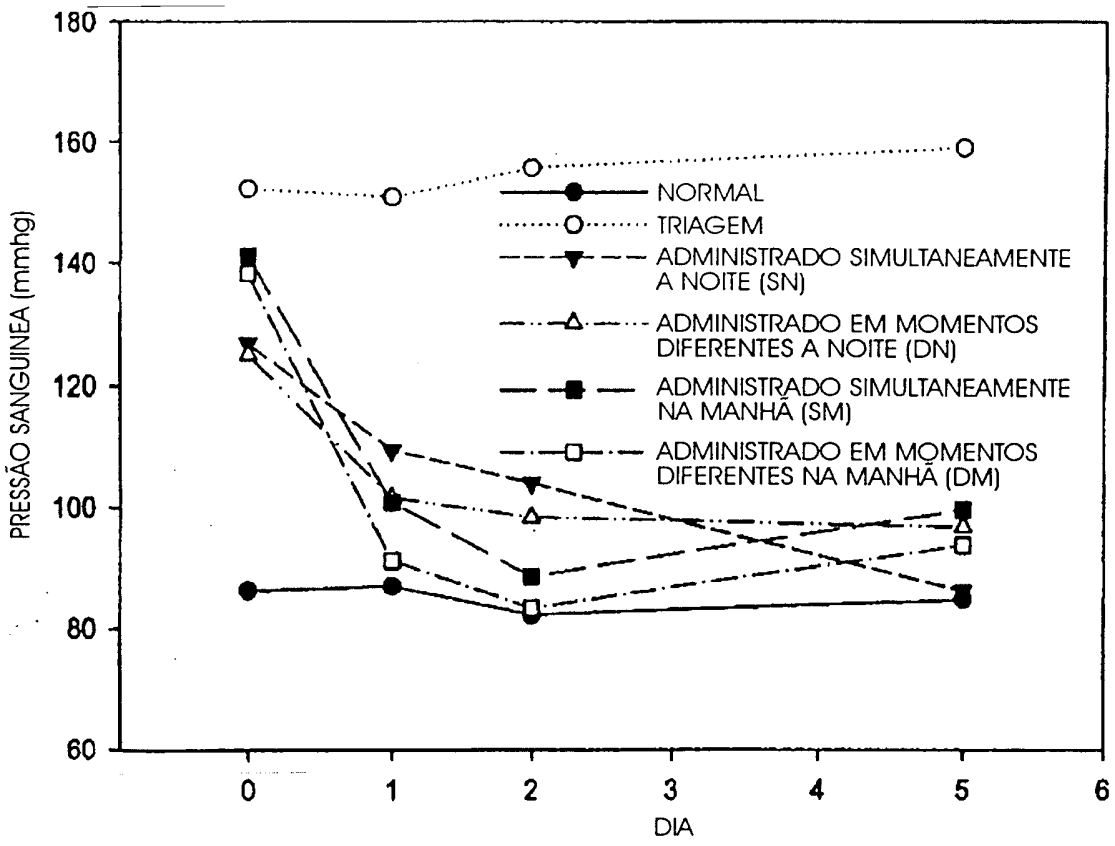

180
160
140
120
100
80
60
PRESSÃO SANGUINEA (mmhg)
0
1
2
3
4
5
6
DIA
NORMAL
TRIAGEM
ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE A NOITE (SN)
ADMINISTRADO EM MOMENTOS DIFERENTES A NOITE (DN)
ADMINISTRADO SIMULTANEAMENTE NA MANHÃ (SM)
ADMINISTRADO EM MOMENTOS DIFERENTES NA MANHÃ (DM)

FIG.12

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO E MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL DE LIBERAÇÃO ATRASADA POR TEMPO DE INTERVALO", é revelada no presente uma composição farmacêutica, contendo um composto de tiazida e um bloqueador de receptor de angiotensina-II, e uma tecnologia para formular os mesmos. Mais especificamente, é revelada uma formulação de combinação farmacêutica do composto de tiazida e bloqueador de receptor de angiotensina-II, a qual maximiza os efeitos farmacológicos e anti-hipertensivos clínicos e efeitos preventivos de complicação dos medicamentos e reduz os efeitos colaterais dos medicamentos, em comparação às formulações de componente único dos medicamentos que são administradas simultaneamente