



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 114439

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 05719	(72) Винахідник(и):	Турчін Ельжбета (PL)
(22) Дата подання заявки:	12.11.2013	(73) Власник(и):	АДАМЕД СП. З О.О., Pieńków 149, PL-05-152 Czosnów K/warszawy, Poland (PL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.06.2017	(74) Представник:	Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P.401632	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/104588 A2, 01.09.2011 WO 2006/097943 A2, 21.09.2006 WO 2005/120502 A1, 22.12.2005 WO 2007/040511 A1, 12.04.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.11.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	PL		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.07.2015, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.06.2017, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2013/060069, 12.11.2013		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ІНГІБІТОР АСЕ ТА БЛОКАТОР КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції в формі суміші, що містить:

а) порошок, що містить інгібітор АСЕ, де інгібітор АСЕ вибраний з раміприлу, периндоприлу та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та гідратів, та

б) гранульований матеріал, що містить блокатор кальцієвих каналів, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з амлодипіну та його фармацевтично прийнятних солей, сольватів та гідратів, де порошок а) і гранульований матеріал б) містять один або декілька наповнювачів, і де порошок а) фізично не відділений від гранульованого матеріалу б).

UA 114439 C2

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до стабільної фармацевтичної композиції, що містить інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) та блокатор кальцієвих каналів (CCB), способу одержання даної композиції, стандартної лікарської форми, що містить дану композицію, та до застосування даної композиції у різновидах терапії, що стосуються гіпертензії.

Рівень техніки

Гіпертензія є однією з найсерйозніших проблем зі здоров'ям у світі. Її вважають основним фактором ризику смертності та найбільш відомим фактором ризику серцево-судинних захворювань.

Клінічні випробування продемонстрували обмежену ефективність традиційно застосовуваної монотерапії.

Застосування комбінації двох медичних речовин з різних терапевтичних груп, що діють за різними патофізіологічними механізмами, надає можливість досягнути кращого антигіпертензивного ефекту та більш ефективного захисту від пошкодження органів, яке спостерігають при гіпертензії. Крім того, застосування комбінованих продуктів є більш ефективним, ніж монотерапія через можливість спрощення схем лікування та покращення дотримання хворими схеми лікування.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, також відомі як інгібітори ACE або ACE-I, є ефективними при усіх типах гіпертензії. Вони, головним чином, діють шляхом інгібування синтезу ангіотензину II та блокування розщеплення брадикініну.

На практиці ж, під час лікування гіпертензії найбільш застосовуваними комбінаціями є інгібітори ACE, які вводять з іншими терапевтичними засобами, такими як блокатори кальцієвих каналів (антагоністи CCB/ Ca^{+2}), діуретики, інгібітори HMG-CoA редуктази, бета-блокатори, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, антагоністи ангіотензину II та їх комбінації.

Блокатори кальцієвих каналів (CCB), які застосовують в комбінації з інгібіторами ACE, також відомі як антагоністи кальцію. Через вазодилатацію вони активують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (RAAS) та симпатичну нервову систему. Це, у свою чергу, викликає вазоконстрикцію та утримання в організмі натрію та води.

Комбінація терапевтичних засобів, які являють собою антагоністи кальцію, із застосуванням інгібіторів ACE інгібує негативні ефекти компенсаторних механізмів, а також посилює захисний ефект щодо розвитку діабетичної нефропатії та зменшення гіпертрофії лівого шлуночка.

Як інгібітори ACE, так і блокатори кальцієвих каналів сприйнятливі до розщеплення. У документах відомого рівня техніки описані труднощі, пов'язані з недостатньою стабільністю композицій, що містять як інгібітори ACE, так і блокатори кальцієвих каналів.

Типи та способи виявлення окремих продуктів розщеплення інгібіторів ACE та блокаторів кальцієвих каналів описані у статтях Фармакопеї США та Європейської фармакопеї. Фармацевтично прийнятні границі цих продуктів розщеплення визначені, наприклад, у Британській фармакопеї.

Розклад діючих речовин (інгібіторів ACE та блокаторів кальцієвих каналів) під час одержання та зберігання може негативно впливати на ефективність комбінованого терапевтичного засобу та може призвести до того, що одержаний медичний продукт не зможе відповідати вимогам хімічної чистоти або фармацевтичної ефективності.

У випадку блокаторів кальцієвих каналів розщеплення відбувається, головним чином, у присутності води та спиртів, призводячи до гідролізу, переестерифікації або окиснення.

У випадку інгібіторів ACE розщеплення найчастіше відбувається при контакті з водою або в умовах підвищеної температури, призводячи до естерифікації, дегідратації або гідролізу (через внутрішньомолекулярну циклізацію з відщепленням води). Також описано негативний ефект наповнювачів та механічного стресу (особливо стискання) на стабільність деяких інгібіторів ACE.

Вирішення труднощів, пов'язаних зі стабільністю інгібіторів ACE, проілюстровані у US5151433, де наносили стабілізуюче покриття на інгібітор ACE раміприлу. У EP 317878 описано, що механічна обробка сприяє підвищенню відсотка домішок у раміприлі та зниженню його вмісту у фармацевтичній композиції. У US20030215526 розкрито застосування лужної речовини для стабілізації інгібіторів ACE, а у US2005181055 застосування основної речовини та полівінілпіролідону. Також у рівні техніки описані фармацевтичні композиції, які містять карбонат лужного металу або лужноземельний метал у якості стабілізатора інгібіторів ACE (EP 280999, W2005094793 і WO2003059388).

Підвищення продуктів розщеплення інгібіторів ACE також спостерігають у випадку фіксованої лікарської форми, що містить як інгібітор ACE, так і інший діючий інгредієнт, особливо у випадку різних хімічних властивостей діючих інгредієнтів такої композиції. Наслідком

такої фармацевтичної несумісності є необхідність стабілізації компонентів композиції. З рівня техніки відомо, що така стабілізація може бути досягнута шляхом застосування стабілізуючих речовин, які впливають на діючі інгредієнти, або шляхом їх фізичного розділення.

У заявці BR 00/03282 розкрита композиція, що містить раміприл і амлодипін, які фізично розділені між собою. Композиція має форму капсули, що містить два діючих інгредієнта у формі гранул з покриттям або таблеток з покриттям. Фізичного розділення також досягають, коли композиція має форму таблетки з покриттям, у якій амлодипін і раміприл розділені внутрішнім шаром.

Як описано у EP 1948136, ефект стабілізації інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, чутливі до дії іншої діючої речовини, також можна досягнути шляхом нанесення покриття гліцерилдибегенату.

У WO2008065485 розкрита стабільна композиція у формі капсули, що містить гранульований матеріал беназеприлу та суміш з амлодипіном, причому діючі інгредієнти фізично не розділені. Композиція містить лужні засоби, за допомогою яких досягають $\text{pH} > 6$ та, як наслідок, стабілізують інгібітор ACE, який є чутливим до низького pH.

Також відома інша фармацевтична композиція у формі капсули, що містить гранульований інгібітор ACE та амлодипін, у якій діючі інгредієнти фізично не розділені між собою. У такій композиції, що розкрита у WO2007040511, у тому числі були застосовані моногідрат лактози та полісорбат 80. Стабілізуючі властивості моногідрату лактози щодо нестабільних інгібіторів ACE описані у WO2003028707. Також відомо, що застосування полісорбату 80 у таких композиціях покращує профіль розподілення концентрації домішок у діючих речовин, які є чутливими або хімічно нестабільними.

У EP0381075 розкриті композиції каптоприлу/ніфедипіну у формі простої суміші, додатково спресованої до таблетки, та композиція суміші еналаприлу/нітредипіну, заповнена у капсулу. Діючі речовини не розділяють та механічний стрес не заподіюють (у випадку капсули). Дані щодо рівня домішок у цих композиціях не приведені. Проте, як показано за допомогою експериментів на стабільність, які були здійснені автором даної заявки, прості суміші ACE-I/CCB (ані стабілізовані, ані розділені) не забезпечували фармацевтично прийнятні результати.

Стабільна фармацевтична композиція, що містить інгібітор ACE та блокатор кальцієвих каналів, одержана за допомогою фізичного розділення компонентів, є дорогою та трудомісткою. Забезпечення придатного pH для стабілізації інгібітора ACE, у свою чергу, не є сприятливим для стабільності блокатора кальцієвих каналів. Аналогічно, застосування стабілізаторів інгібітора ACE може призвести до підвищення кількості продуктів розщеплення блокаторів кальцієвих каналів.

Аналогічно, механічний стрес, заподіяний щодо інгібіторів ACE під час здійснення операцій фізичного розділення діючих речовин одна від одної або під час агрегування фракції, що містить інгібітор ACE (наприклад, гранулювання), може сприяти підвищенню рівня домішок.

Отже, необхідно підвищити стабільність фармацевтичної композиції, що містить інгібітор ACE та блокатор кальцієвих каналів, без застосування стабілізуючих засобів та засобів для регулювання pH, у той же час мінімізуючи механічний стрес на інгібітор ACE. Для оптимізації способу одержання такої композиції також необхідна відсутність фізичного розділення діючих інгредієнтів.

Описані вище недоліки вирішуються за допомогою даного винаходу, який стосується стабільної фармацевтичної композиції, що містить інгібітор ACE та блокатор кальцієвих каналів, причому рівень продуктів розщеплення діючих речовин зберігається на фармацевтично прийнятному рівні без необхідності застосування стабілізуючих засобів та засобів для регулювання pH, та при цьому мінімізована механічна обробка інгібітора ACE. Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, в якій діючі речовини, тобто інгібітор ACE та блокатор кальцієвих каналів, фізично не розділені між собою.

Фармацевтична композиція, яка є метою даного винаходу, являє собою суміш:

- а) порошку, що містить інгібітор ACE, та
- б) гранульованого матеріалу, що містить блокатор кальцієвих каналів, де порошок а) і гранульований матеріал б) містять один або декілька наповнювачів.

Даний винахід також стосується способу одержання фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Крім того, даний винахід стосується стандартної лікарської форми, що містить фармацевтичну композицію за даним винаходом.

Опис графічних матеріалів

Фіг. 1 являє собою блок-схему, яка ілюструє спосіб одержання композиції за даним винаходом.

Фіг. 2 являє собою результати оцінювання за допомогою DSC аналізу сумісності діючих інгредієнтів амлодипіну бензолсульфонату та периндоприл-трет-бутиламіну.

Детальний опис даного винаходу

Нижче пояснюється значення виразів, застосовуваних у даному описі.

Вираз "стабільна фармацевтична композиція" стосується композиції, яка не сприйнятлива до розщеплення та в якій рівень всіх продуктів розщеплення діючих речовин зберігається на фармакологічно прийнятному рівні, тобто на рівні, вказаному у відповідних статтях для медичних речовин у Британській фармакопеї або у Фармакопеї США, та у випадку відсутності придатної статті, експериментально визначеному на основі випробувань на стабільність згідно з основними положеннями Міжнародної конференції про стандартні вимоги для медичних препаратів.

Вираз "без фізичного розділення" означає, що діючі речовини мають фізичний контакт між собою. Залишок контактуючих діючих речовин означає, що під час технологічного процесу не застосовують методики, що приводять до фізичного розділення, такі як, наприклад, нанесення покриття на гранули, зерна або пелети, що містять діючі речовини, перед їх включенням в капсулу, саше або їх застосування у якості компонентів твердих фармацевтичних форм, нанесення розділювальних шарів у твердих лікарських формах, мікроінкапсулювання, наноінкапсулювання, формування мікросфер, застосування двокамерних терапевтичних систем з мембранами, які напівпроникні для води, або застосування матриці (матричної структури), що слугує у якості носія для лікарського засобу у окремих камерах, наприклад, гелевої матриці.

Вираз "блокатор кальцієвих каналів" стосується речовин, які можуть блокувати (інгібувати) кальцієвий канал в клітинах організму. Кальцієвий канал являє собою тип мембранного рецептора та, отже, може зв'язуватися з конкретними речовинами, які зветься антагоністами, таким чином, блокуючи або зменшуючи можливість відкриття каналів. Зниження здатності кальцієвих каналів до відкриття зменшує приплив іонів кальцію та зменшує їхню внутрішньоклітинну концентрацію. Вираз "блокатор кальцієвих каналів" є синонімічним з виразом "кальцієвий антагоніст" та "антагоніст кальцієвих каналів".

Вираз "інгібітор ACE" є синонімічним з виразом ACE-I та описує інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, тобто діючу речовину, яка, головним чином, діє шляхом інгібування синтезу ангіотензину II та блокування розщеплення брадикініну.

Вираз "однорідна суміш" стосується гомогенної суміші, тобто суміші, яка характеризується практично однаковим розподілом компонентів у зазначеному зразку у всій вазі або у всьому об'ємі суміші.

Метою даного винаходу є стабільна фармацевтична композиція, що складається з суміші

а) порошку, що містить інгібітор ACE, та

б) гранульованого матеріалу, що містить блокатор кальцієвих каналів, де порошок а) і гранульований матеріал б) містять один або декілька наповнювачів.

У одному варіанті здійснення описана вище стабільна фармацевтична композиція містить інгібітор ACE, вибраний з групи, що включає периндоприл, каптоприл, еналаприл, лізиноприл, делаприл, фозиноприл, хінаприл, раміприл, спіраприл, імідаприл, трандолаприл, беназеприл, цилазаприл, темокаприл та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати.

У переважному варіанті здійснення описана вище фармацевтична композиція містить інгібітор ACE, вибраний з раміприлу, периндоприлу та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та гідратів.

У особливо переважному варіанті здійснення стабільна фармацевтична композиція за даним винаходом у якості інгібітора ACE містить сіль периндоприлу з трет-бутиламіном або аргініном або раміприл у формі вільної кислоти.

У одному варіанті здійснення композиція за даним винаходом містить інгібітор ACE з процентним вмістом від 2,5 до 14 % за вагою відносно загальної ваги порошку а).

У одному варіанті здійснення описана вище стабільна фармацевтична композиція містить блокатор кальцієвих каналів, вибраний з групи, що включає амлодипін, фелодипін, лерканідипін і нітрендипін та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати та гідрати.

У переважному варіанті здійснення описана вище фармацевтична композиція містить блокатор кальцієвих каналів, вибраний з амлодипіну та його фармацевтично прийнятних солей, сольватів і гідратів.

У особливо переважному варіанті здійснення блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипіну бензолсульфонат.

У одному варіанті здійснення композиція за даним винаходом містить блокатор кальцієвих каналів з процентним вмістом від 3,5 до 11 % за вагою відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).

Композиція, яка описана в усіх наведених вище варіантах, окрім інгібітора АСЕ та блокатора кальцієвих каналів може містити один або декілька наповнювачів або носіїв, вибраних із заповнювачів (розріджувачів), зв'язувальних речовин, засобів, що викликають дезінтеграцію, адсорбентів, абсорбентів, барвників, підсолоджувальних речовин, речовин, що сприяють

5

плинності. У одному варіанті здійснення композиція за даним винаходом містить фармацевтично прийнятний наповнювач, вибраний із заповнювачів, зв'язувальних речовин, засобів, що викликають дезінтеграцію, та речовин, що сприяють плинності.

10

Заповнювачі, які застосовуються в композиції, що описана в усіх наведених вище варіантах здійснення, включають крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, мікрокристалічну целюлозу з кремнеземом, цукри, такі як цукроза, декстроза, та багатоатомні спирти, такі як маніт і сорбіт, а також інші відомі заповнювачі.

15

Речовини, що сприяють плинності, які застосовуються у композиції, що описана в усіх наведених вище варіантах здійснення, включають стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, стеарати металів, таких як магнію, кальцію або цинку, тальк, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, гідрогенізовану рослинну олію, гідрогенізовану касторову олію, гліцерилдибегенат, гліцерилпальмітостеарат, гліцерилмоностеарат, поліетиленгліколі, полімери етиленоксиду, діоксид кремнію, мінеральну олію, D-лейцин та інші відомі мастильні речовини.

20

Зв'язувальні речовини, які застосовуються у композиції, що описана в усіх наведених вище варіантах здійснення, включають похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, метилцелюлоза, желатин, шелак, зеїн, поліметакрилати, полівінілпіролідон, крохмаль, клейстеризований крохмаль, камедь, альгінінові кислоти та їх солі, такі як альгінат натрію, безводний або гідратований двохосновний фосфат кальцію, трьохосновний фосфат кальцію, синтетичні смоли, алюмосилікат магнію, поліетиленгліколь, декстрозу, ксиліт і бентоніти.

25

Засоби, що викликають дезінтеграцію, які застосовуються у композиції, що описана в усіх наведених вище варіантах здійснення, включають крохмальгліколят натрію, зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксіетилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилцелюлозу кальцію, крохмаль, клейстеризований крохмаль, кросповідон, мікрокристалічну целюлозу та шипучі суміші, а також інші наповнювачі, відомі, наприклад, з „Handbook of Pharmaceutical Excipients” edited by R. C. Rowe, P. J. Sheskey і S. Owen, Pharmaceutical Press, edition VII.

30

У одному варіанті здійснення композиції за даним винаходом порошок а) містить наповнювачі, вибрані з заповнювача та речовини, що сприяє плинності.

35

У переважному варіанті здійснення композиції за даним винаходом процентний вміст заповнювача у порошок а) перебуває у діапазоні від 0 до 97 % за вагою, а процентний вміст речовини, що сприяє плинності, перебуває в діапазоні від 0 до 2,5 % за вагою відносно загальної ваги порошку а).

40

Переважно порошок а) містить від 80 до 97 % за вагою заповнювача. Особливо переважним заповнювачем у порошок а) є клейстеризований крохмаль. Переважно порошок а) містить від 0,5 до 2,5 % за вагою речовини, що сприяє плинності.

Особливо переважно речовина, що сприяє плинності, в порошок а) являє собою стеарилфумарат натрію.

45

У одному варіанті здійснення композиції за даним винаходом гранульований матеріал б) містить наповнювачі, вибрані з заповнювача, зв'язувальної речовини, засобу, що викликає дезінтеграцію, та речовини, що сприяє плинності.

50

У переважному варіанті здійснення композиції за даним винаходом процентний вміст заповнювача у гранульованому матеріалі б) становить від 0 до 70 % за вагою, процентний вміст зв'язувальної речовини становить від 0 до 30 % за вагою, процентний вміст засобу, що викликає дезінтеграцію, становить від 0 до 4,3 % за вагою, а процентний вміст речовини, що сприяє плинності, становить від 0 до 1,5 % за вагою відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).

Переважно гранульований матеріал б) містить від 55 до 70 % за вагою заповнювача.

55

Переважний заповнювач у гранульованому матеріалі б) являє собою мікрокристалічну целюлозу.

Переважно гранульований матеріал б) містить від 20 до 30 % за вагою зв'язувальної речовини.

Особливо переважно зв'язувальна речовина в гранульованому матеріалі б) являє собою безводний двохосновний фосфат кальцію, гідроксипропілметилцелюлозу або їх суміш.

Переважно, гранульований матеріал b) містить від 0,8 до 4,3 % за вагою засобу, що викликає дезінтеграцію.

Особливо переважний засіб, що викликає дезінтеграцію, у гранульованому матеріалі b) являє собою крохмальгліколят натрію.

5 Переважно, гранульований матеріал b) містить від 0,8 до 1,5 % за вагою речовини, що сприяє плинності.

Особливо переважно, речовина, що сприяє плинності, у гранульованому матеріалі b) являє собою стеарилфумарат натрію.

10 Переважно, порошок a) фізично не розділений з гранулами b) в композиції за даним винаходом. У даному варіанті діючі сполуки, такі як інгібітори АСЕ та блокатори кальцієвих каналів, фізично не розділені між собою.

Проте, в одному варіанті здійснення композиції за даним винаходом на гранульований матеріал b) наносять покриття. Метою нанесення покриття є створення покриття у гранули. Нанесення покриття створює можливість фізичного розділення діючих речовин між собою.
15 Основним компонентом покриття є плівкоутворювальний полімер. Такий полімер може включати, наприклад, похідні целюлози, такі як гіпромелоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, поліметакрилати та інші речовини, відомі фахівцям в даній галузі.

Крім того, можуть бути застосовані речовини, які попереджають злипання гранул, такі як колоїдний кремнезем, тальк та інші речовини, які відомі в даній галузі техніки. Крім того, можуть бути застосовані інші речовини, відомі в даній галузі техніки, для покращення якості покриття. Процент покриття відносно ваги гранульованого матеріалу без покриття вибирають згідно з принципами, які відомі в даній галузі, наприклад, згідно з посібником "Farmacja stosowana" edited by S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, 4th ed. Переважно процент покриття складає від 4 до 10 %
20 за вагою відносно ваги гранульованого матеріалу без покриття.

25 Переважно наповнювачі, застосовувані у всіх варіантах здійснення композиції за даним винаходом, не виявляють стабілізуючий ефект на діючі речовини.

pH стабільної фармацевтичної композиції за даним винаходом, яка містить інгібітор АСЕ у формі порошку, блокатор кальцієвих каналів у гранульованій формі та фармацевтично прийнятний заповнювач, становить від 5,1 до 5,6.
30

У переважному варіанті здійснення pH порошку a), який містить інгібітор АСЕ, перебуває в діапазоні від 4,8 до 5,1.

В жодному з варіантів здійснення даного винаходу не виконують коригування pH.

Даний винахід також стосується способу одержання композиції за даним винаходом.

35 Спосіб за даним винаходом включає:

- одержання порошкової суміші, що містить інгібітори АСЕ та наповнювачі, - одержання гранульованого матеріалу, що містить блокатор кальцієвих каналів, і - змішування одержаного гранульованого матеріалу з одержаним порошком з утворенням однорідної суміші.

В одному варіанті здійснення одержання гранульованого матеріалу, що містить блокатор кальцієвих каналів, включає просіювання діючої речовини з наповнювачами, змішування, стискання та гомогенізацію, у той же час одержання порошку включає просіювання інгібітора АСЕ з наповнювачами та змішування.
40

В одному варіанті здійснення блокатор кальцієвих каналів просіюють, змішують та стискають з заповнювачами, зв'язувальними речовинами, засобами, що викликають дезінтеграцію, та речовинами, що сприяють плинності, у той же час інгібітор АСЕ просіюють і змішують із заповнювачами та речовинами, що сприяють плинності.
45

В іншому варіанті здійснення блокатор кальцієвих каналів змішують і стискають з мікрокристалічною целюлозою, крохмальгліколятом натрію, стеарилфумаратом натрію та двоосновним фосфатом кальцію, у той же час інгібітор АСЕ просіюють та змішують з клейстеризованим крохмалем і стеарилфумаратом натрію.
50

В іншому варіанті здійснення блокатор кальцієвих каналів змішують з мікрокристалічною целюлозою, крохмальгліколятом натрію, стеарилфумаратом натрію та двоосновним фосфатом кальцію, грудкують і просіюють на ситах з утворенням гранул. Проте, даний варіант здійснення є менш прийнятним і більш трудомістким.

55 В іншому варіанті здійснення суміш блокатора кальцієвих каналів та заповнювачів піддають вологому гранулюванню із застосуванням речовини, придатної для здійснення вологого гранулювання, вибраної з води, ізопропілового спирту, етанолу, ацетону, метиленхлориду та їх сумішей, гідрофільних речовин зі зв'язувальними властивостями, таких як 2-20 % водні або етанолі розчини желатину, водні розчини глюкози, цукрози або сорбіту у різних концентраціях, кукурудзяна патока, розчини целюлозних похідних (гідроксипропілцелюлоза,
60

гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза та гідроксietилцелюлоза), 1 % розчин альгінату натрію, розчин полівінілового спирту, розчин полівінілпіролідону та інші наповнювачі, відомі з рівня техніки, які застосовують згідно зі способом гранулювання, який описано, наприклад, у посібнику "Farmacja stosowana" edited by S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, 4th ed.

Решта етапів способу одержання композиції за даним винаходом, що містить гранульований матеріал, утворений за допомогою вологого гранулювання, залишається незмінною.

Заявником було встановлено, що якщо порошок а), що містить інгібітор АСЕ, додатково піддати гранулюванню, аналогічному як для блокатора кальцієвих каналів, незалежно від того, яким шляхом це здійснити – напівсухим стисканням або вологим гранулюванням із застосуванням наповнювачів, кінцева композиція, одержана шляхом змішування двох гранульованих матеріалів, є менш придатною, ніж суміш за даним винаходом.

Спосіб одержання композиції за даним винаходом проілюстровано на блок-схемі, показаній на фіг. 1, та докладно описано у прикладах.

Стабільну композицію, яка описана у всіх наведених вище варіантах здійснення та яка містить порошок а) інгібітора АСЕ та гранульований матеріал б) блокатора кальцієвих каналів, можна застосовувати як:

- пероральний порошок або компонент перорального порошку,
- композицію для приготування перорального розчину, або суспензії, або сиропу.

У наступному аспекті даний винахід також включає стандартну лікарську форму, що містить композицію, яка описана в усіх наведених вище варіантах здійснення. У переважному варіанті здійснення стандартна лікарська форма, що містить стабільну композицію, яка включає порошок а) інгібітора АСЕ та гранульований матеріал б) блокатора кальцієвих каналів, вибрана з:

- пелет або гранул,
- таблеток,
- саше, у тому числі стіків,
- ампул,
- еластичних (м'яких) або твердих желатинових капсул,
- крохмальних капсул і
- капсул з гідроксипропілметилцелюлози,

причому пелети, гранули, таблетки та капсули можуть бути назначені для негайного вивільнення або модифікованого вивільнення, наприклад, мати енттеросолюбільне покриття.

В одному варіанті наведеного вище аспекту стандартна лікарська форма містить інгібітор АСЕ у кількості 0,9-5,0 % за вагою та блокатор кальцієвих каналів у кількості 2,6-7,1 % за вагою відносно загальної ваги композиції.

Приготування перорального розчину, пероральної суспензії, сиропу, пелет, гранул, таблеток, саше, стіків, ампул, еластичної (м'якої) або твердої желатинової капсули, крохмальної капсули та капсул з гідроксипропілметилцелюлози із застосуванням композиції за даним винаходом здійснюють за допомогою стандартних способів та засобів, відомих з рівня техніки та описаних, наприклад, у посібнику "Farmacja stosowana" edited by S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, 4th ed.

Композиція за даним винаходом, або яка одержана за допомогою способу за даним винаходом, є стабільною протягом 3 і 6 місяців зберігання при 40 °C і відносній вологості 75 %. Підвищення загальної кількості домішок у інгібіторі АСЕ та блокаторі кальцієвих каналів під час зберігання не перевищує обмеження, визначені для фармацевтичних композицій.

Схема прийняття композиції за даним винаходом варіює у залежності від статі, віку та ваги пацієнта, природи захворювання та необов'язково інших способів лікування, які назначені пацієнту. Доза сполуки інгібітора АСЕ може бути нижче за дозу, застосовувану при окремому введенні. Зокрема, придатним шляхом введення композиції є пероральний шлях.

Даний винахід буде описаний у наведених далі прикладах конкретних композицій і способів одержання композицій і лікарських форм.

В цілому, одержання композиції за даним винаходом включає зважування діючих речовин і наповнювачів в кількості, показаній в таблиці 1 і таблиці 2 (для сухого гранулювання) і таблиці 3 (для вологого гранулювання) відповідно для необхідного дозування, у пропорції, що відповідає розміру партії, а потім дотримування схеми виробництва, показаної на блок-схемі фігури 1. Окрім інгредієнтів, наведених в таблиці 1, 2 і 3, для покриття гранул необов'язково можна застосовувати покриття, що містить гідроксипропілметилцелюлозу та колоїдний кремнезем.

Застосовувані нижче скорочення мають наступні значення:

AML – амлодипіну бензолсульфонат

RAM – раміприл

PER - трет-бутиламінна сіль периндоприлу

Таблиця 1

Якісна та кількісна композиція [мг] амлодипін/раміприл - сухе гранулювання

компонент	AML/RAM 5/2,5 мг	AML/RAM 5/5 мг	AML/RAM 5/10 мг	AML/RAM 10/5 мг	AML/RAM 10/10 мг
Компоненти порошку					
раміприл	2,50	5,00	10,00	5,00	10,0
клейстеризований крохмаль	66,0	66,00	66,00	66,00	66,0
стеарилфумарат натрію	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Вага порошку	70,00	72,50	77,50	72,50	77,50
Компоненти гранульованого матеріалу					
амлодипіну бензолсульфонат	6,93	6,93	6,93	13,87	13,87
мікрокристалічна целюлоза	95,47	95,47	95,47	88,53	88,53
безводний двохосновний фосфат кальцію	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00
крохмальгліколят натрію	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
стеарилфумарат натрію	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Вага гранульованого матеріалу	143,00				
Загальна вага суміші	213,00	215,50	220,50	215,50	220,50

Таблиця 2

Якісна та кількісна композиція [мг] амлодипін/периндоприл - сухе гранулювання

Компонент	AML/PER 5 мг/4 мг	AML/PER 5 мг/8 мг	AML/PER 10 мг/4 мг	AML/PER 10 мг/8 мг
Компоненти порошку				
Трет-бутиламінна сіль периндоприлу	4,00	8,00	4,00	8,00
клейстеризований крохмаль	65,50	65,50	65,50	65,50
стеарилфумарат натрію	1,50	1,50	1,50	1,50
Вага порошку	71,00	75,00	71,00	75,00
Компоненти гранульованого матеріалу				
амлодипіну бензолсульфонат	6,93	6,93	13,87	13,87
мікрокристалічна целюлоза	95,47	95,47	88,53	88,53
безводний двохосновний фосфат кальцію	37,00	37,00	37,00	37,00
крохмальгліколят натрію	2,00	2,00	2,00	2,00
стеарилфумарат натрію	1,60	1,60	1,60	1,60
вага гранульованого матеріалу	143,00			
загальна вага суміші	214,00	218,00	214,00	218,00

Таблиця 3

Якісна та кількісна композиція [мг] амлодипін/раміприл - вологе гранулювання

Компонент	AML/RAM 5/2,5 мг	AML/RAM 5/5 мг	AML/RAM 5/10 мг	AML/RAM 10/5 мг	AML/RAM 10/10 мг
Компоненти порошку					
Раміприл	2,50	5,00	10,00	5,00	10,00
Клейстеризований крохмаль	6,80	66,80	66,80	66,80	66,80
стеарилфумарат натрію	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70
Вага порошку	70,00	72,50	77,50	72,50	77,50
Компоненти гранульованого матеріалу					
Амлодипіну бензолсульфонат	6,93	6,93	6,93	13,87	13,87
Мікрокристалічна целюлоза	109,47	109,47	109,47	102,53	102,53
Безводний двохоосновний фосфат кальцію	30,00	30,00	30,00	30,00	30,00
Крохмальгліколят натрію	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Стеарилфумарат натрію	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Гідроксипропілметилцелюлоза	7,20	7,20	7,20	7,20	7,20
Вага гранульованого матеріалу	162				
Загальна вага суміші	232,00	234,50	239,50	234,50	239,50

Приклад 1

- Необхідні для одержання партії кількості (на основі таблиці 1) амлодипіну бензолсульфонату, мікрокристалічної целюлози, безводного двохоосновного фосфату кальцію, крохмальгліколяту натрію та стеарилфумарату натрію просіювали через сито. Після змішування одержану суміш піддавали напівсухому стисканню. Одержаний гранульований матеріал амлодипіну оцінювали з точки зору зовнішнього вигляду, насипної густини та однаковості гранул (приблизний вміст амлодипіну бензолсульфонату 95-105 %; RSD ≤ 5 %). Потім попередньо просіяні компоненти раміприл, клейстеризований крохмаль і стеарилфумарат натрію додавали як порошкову суміш до гранульованого матеріалу. Суміш перемішували до одержання гомогенної та стабільної суміші (приблизний вміст амлодипіну бензолсульфонату 95-105 %; RSD ≤ 5 %).

Приклад 1A

- Аналогічно прикладу 1 одержували стабільну композицію амлодипіну та периндоприлу (на основі таблиці 2).

Приклад 1B

- Наступні стабільні композиції одержували аналогічно прикладу 1 або 1A: амлодипін і раміприл: і амлодипін і периндоприл, відповідно, за винятком того, що гранули амлодипіну були покриті покриттям з гідроксипропілметилцелюлози та колоїдного кремнезему.

Приклад 2

- Аналогічно прикладу 1 одержували стабільну композицію раміприлу та амлодипіну (на основі таблиці 3), з тією різницею, що амлодипіну бензолсульфонат, мікрокристалічну целюлозу, безводний двохоосновний фосфат кальцію та стеарилфумарат натрію піддавали вологому гранулюванню з 10 % водним розчином гідроксипропілметилцелюлози.

Приклад 2A

- Стабільну композицію амлодипіну та раміприлу одержували аналогічно прикладу 2, за винятком того, що гранули амлодипіну покривали покриттям, що містить гідроксипропілметилцелюлозу та колоїдний кремнезем.

- Приклад 3. Одержання саше, що містять стабільну композицію інгібітора АСЕ і блокатор кальцієвих каналів

А) Стікоподібні саше заповнювали композицією, одержаною згідно з прикладом 1, у формі суміші гранульованого матеріалу амлодипіну та порошку, що містить раміприл.

- В) Стікоподібні саше заповнювали композицією, одержаною згідно з прикладом 2, у формі суміші гранульованого матеріалу амлодипіну та порошку, що містить раміприл.

Приклад 4. Одержання капсул, що містять стабільну композицію інгібітора АСЕ і блокатор кальцієвих каналів

А) Тверді желатинові капсули 1 розміру заповнювали композицією, одержаною згідно з прикладом 1, у формі суміші гранульованого матеріалу амлодипіну та порошку, що містить раміприл.

В) Тверді желатинові капсули 0 розміру заповнювали композицією, одержаною згідно з прикладом 2, у формі суміші гранульованого матеріалу амлодипіну та порошку, що містить раміприл.

Приклад 5. Одержання таблеток, що містять стабільну композицію інгібітора ACE і блокатор кальцієвих каналів

Композицію, одержану згідно з прикладом 1А, у формі суміші гранульованого матеріалу амлодипіну та порошку, що містить периндоприл, стискали у таблетку за допомогою швидкісного таблетувального преса Korsch моделі XL100 з одержанням таблеток з наступними параметрами:

AML_PER доза 5 мг/4 мг:

- маса: 214 мг

- діаметр таблетки: 8 мм

- міцність на роздавлювання: 40-60 Н

- час розпаду: менше 5 хв.

AML_PER доза 5 мг/8 мг:

- маса: 218 мг

- діаметр таблетки: 8 мм

- міцність на роздавлювання: 35-50 Н

- час розпаду: менше 5 хв.

Приклад 6

Аналогічно прикладам 1-5 стабільні композиції та стандартні лікарські форми одержували для комбінації діючих речовин раміприл і фелодипін, фелодипін і периндоприл, трандолаприл і фелодипін, фелодипін і хінаприл, моексирил і фелодипін, фелодипін і фозиноприл, еналаприл і фелодипін, амлодипін і периндоприл, амлодипін і трандолаприл, амлодипін і хінаприл, амлодипін і моексирил, амлодипін і фозиноприл, амлодипін і еналаприл, а також капсул, саше та таблеток, що містять ці композиції.

Приклад 7. Стабільність капсул згідно з прикладом 4А, що містять композицію згідно з прикладом 1

Домішки у стандартній лікарській формі, одержаній згідно з прикладом 4А у формі капсули, що містить фармацевтичну композицію раміприлу та амлодипіну, одержану для доз амлодипіну та раміприлу 5 мг/5 мг; 5 мг/10 мг і 10 мг/10 мг, відповідно, визначали за допомогою способу та лімітів, які викладені у відповідних статтях Британської фармакопеї щодо домішок D і E у раміприлі, та експериментально визначали на основі випробувань на стабільність згідно з основними положеннями Міжнародної конференції про стандартні вимоги для медичних препаратів стосовно домішки D у амлодипіні.

Таблиця 4

Домішки у раміприлі та амлодипіні

Домішка D у раміприлі (дикетопіперазин раміприлу)	етил-(2S)-2-[(3S, 5aS, 8aS, 9aS)-3-метил-1,4-діоксодекагідро-1H-циклопента[e]піроло[1,2a]піразин-2-іл]-4-фенілбутаноат
Домішка E у раміприлі (дикислота раміприлу)	(2S, 3aS, 6aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл]-октагідроциклопента[b]пірол-2-карбонова кислота
Домішка D у амлодипіні	3-етил, 5-метиловий естер 2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-6-метилпіридин-3,5-дикарбоксилат

Стабільність фармацевтичної композиції в формі капсул, що містять амлодипін і раміприл у відповідних дозах 5 мг/5 мг; 5 мг/10 мг і 10 мг/10 мг, одержаних згідно з прикладом 4А, визначали шляхом оцінювання хімічної чистоти за допомогою способу HPLC на початку експерименту та після 3 і 6 місяців зберігання при 40 °C/75 % відносній вологості.

Результати показані у наведених далі таблицях 5, 6 і 7.

Таблиця 5

Хімічна чистота капсули амлодипін/раміприл, 5 мг / 5 мг, за результатами способу HPLC

Вимоги (ліміти домішок)	Початок	3 місяці	6 місяців
Домішка D у амлодипіні $\leq 0,5 \%$	$< 0,05 \%$	0,07 %	0,08 %
Домішка D у раміприлі $\leq 5,0 \%$	0,16 %	2,5 %	3,9 %
Домішка E у раміприлі $\leq 2,0 \%$	$< 0,05 \%$	0,17 %	0,20 %
Максимум, невідома домішка $\leq 0,5 \%$	$< 0,1 \%$	$< 0,1 \%$	0,14 %
Домішок загалом $\leq 7,0 \%$	0,16 %	2,7 %	4,3 %

Таблиця 6

Хімічна чистота капсули амлодипін/раміприл, 5 мг / 10 мг, за результатами способу HPLC

Вимоги (ліміти домішок)	Початок	3 місяці	6 місяців
Домішка D у амлодипіні $\leq 0,5 \%$	0,05 %	0,10 %	0,11 %
Домішка D у раміприлі $\leq 5,0 \%$	0,14 %	1,50 %	2,2 %
Домішка E у раміприлі $\leq 2,0 \%$	$< 0,05 \%$	0,10 %	0,12 %
Максимум, невідома домішка $\leq 0,5 \%$	$< 0,1 \%$	$< 0,1 \%$	$< 0,1 \%$
Домішок загалом $\leq 7,0 \%$	0,14 %	1,7 %	2,4 %

Таблиця 7

Хімічна чистота капсули амлодипін/раміприл, 10 мг / 10 мг, за результатами способу HPLC

Вимоги (ліміти домішок)	Початок	3 місяці	6 місяців
Домішка D у амлодипіні $\leq 0,5 \%$	0,05 %	0,05 %	0,05 %
Домішка D у раміприлі $\leq 5,0 \%$	0,15 %	1,30 %	2,3 %
Домішка E у раміприлі $\leq 2,0 \%$	$< 0,05 \%$	0,05 %	0,12 %
Максимум, невідома домішка $\leq 0,5 \%$	$< 0,1 \%$	$< 0,1 \%$	$< 0,1 \%$
Домішок загалом $\leq 7,0 \%$	0,15 %	1,3 %	2,5 %

5

Спостерігали підвищення рівня домішки D у раміприлі та слабе підвищення домішок E у раміприлі та D у амлодипіні. Процентний вміст виявлених домішок не перевищував значення, вказані у згаданих вище статтях стосовно фармацевтичних продуктів та посібниках стосовно медичних речовин.

10

Приклад 8. Визначення рН композиції

1,00 г композицій з прикладу 1 ретельно відважували у 10 мл колби, потім додавали 9,00 г води Milli Q, а колби закривали затичками. Відважували два зразки кожної суміші. Перший зразок розчиняли протягом 10 хвилин в ультразвуковій ванні, а потім протягом 10 хвилин на механічному струшувачі. Після чого вимірювали рН зразків. Змішували другі зразки та вимірювали рН. Результати вимірювання рН у композицій з прикладу 1, що містять амлодипін і раміприл у дозах: 5 мг/2,5 мг, 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, та вимірювань рН для порошку а), що містить 2,5 мг, 5 мг і 10 мг раміприлу, наведені у таблиці 8.

15

Таблиця 8

Значення pH у композицій з прикладу 1 і порошок а), що містять раміприл

	Значення pH, зразок 1	Значення pH, зразок 2
Композиція AML-RAM, 5 мг/2,5 мг	5,58	5,57
Композиція AML-RAM, 5 мг/5 мг	5,52	5,51
Композиція AML-RAM, 5 мг/10 мг	5,36	5,40
Композиція AML-RAM, 10 мг/5 мг	5,37	5,35
Композиція AML-RAM, 10 мг/10 мг	5,17	5,20
Порошок RAM, 2,5 мг	4,99	5,01
Порошок RAM, 5 мг	4,98	4,97
Порошок RAM, 10 мг	4,97	4,95

Приклад 9. Аналіз сумісності діючих речовин амлодипіну бензолсульфонату та периндоприлу трет-бутиламіну

5 DSC аналіз виконували у відкритій системі зі швидкістю нагрівання 10 °C за хвилину із застосуванням системи Mettler DSC Tolledo 1 Star System. На фігурі 2 показані результати аналізу сумісності амлодипіну бензолсульфонату та периндоприлу трет-бутиламіну як простої суміші порошоків. Відсутність піка, який з'являється у наслідок топлення амлодипіну бензолсульфонату у двохкомпонентних сумішах амлодипіну бензолсульфонат - периндоприлу трет-бутиламін, дозволяє зробити висновок про несумісність цих двох речовин.

10 Результати експериментів, наведені в прикладах, явно демонструють, що композиція та стандартна лікарська форма за даним винаходом, що містить сприйнятливий до розщеплення несумісний діючий речовини, одержані згідно з простим та переважним з економічної точки зору способом за даним винаходом, є стабільними у коротко-та-довгострокових умовах зберігання та

15 відповідають вимогам лімітів для хімічної чистоти, викладеним для фармацевтичних препаратів.

Перевага даної композиції полягає у тому, що немає необхідності у стабілізаторах або регуляторах pH.

Додаткова перевага даного винаходу полягає у тому, що у композиції застосовані відомі

20 наповнювачі, які традиційно застосовують при виробництві твердих лікарських форм та які описані у фармакопедичних статтях та, отже, вони є безпечними для пацієнта. Інша перевага композиції за даним винаходом полягає у відсутності необхідності фізичного розділення діючих інгредієнтів, у той же час зберігаючи їх стабільність.

Перевага способу одержання композиції за даним винаходом полягає у застосуванні лише

25 нетрудомістких та простих операцій змішування та стискання. Додаткова перевага даного способу полягає в тому, що мінімізують механічний стрес, який сприяє розщепленню інгібіторів ACE.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Фармацевтична композиція в формі суміші, що містить:

а) порошок, що містить інгібітор ACE, де інгібітор ACE вибраний з раміприлу, периндоприлу та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та гідратів, та

35 б) гранульований матеріал, що містить блокатор кальцієвих каналів, де блокатор кальцієвих каналів вибраний з амлодипіну та його фармацевтично прийнятних солей, сольватів та гідратів, де порошок а) і гранульований матеріал б) містять один або декілька наповнювачів, і де порошок а) фізично не відділений від гранульованого матеріалу б).

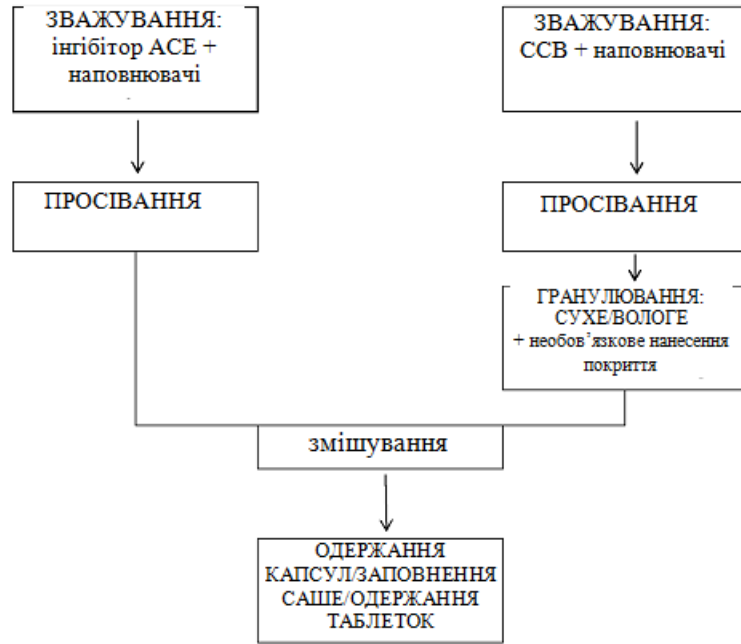
2. Композиція за п. 1, де інгібітор ACE являє собою трет-бутиламіну або аргінінову сіль периндоприлу або раміприлу у формі вільної кислоти.

40 3. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де процентний вміст інгібітора ACE у порошок а) становить від 2,5 до 14 % за вагою відносно загальної ваги порошку а).

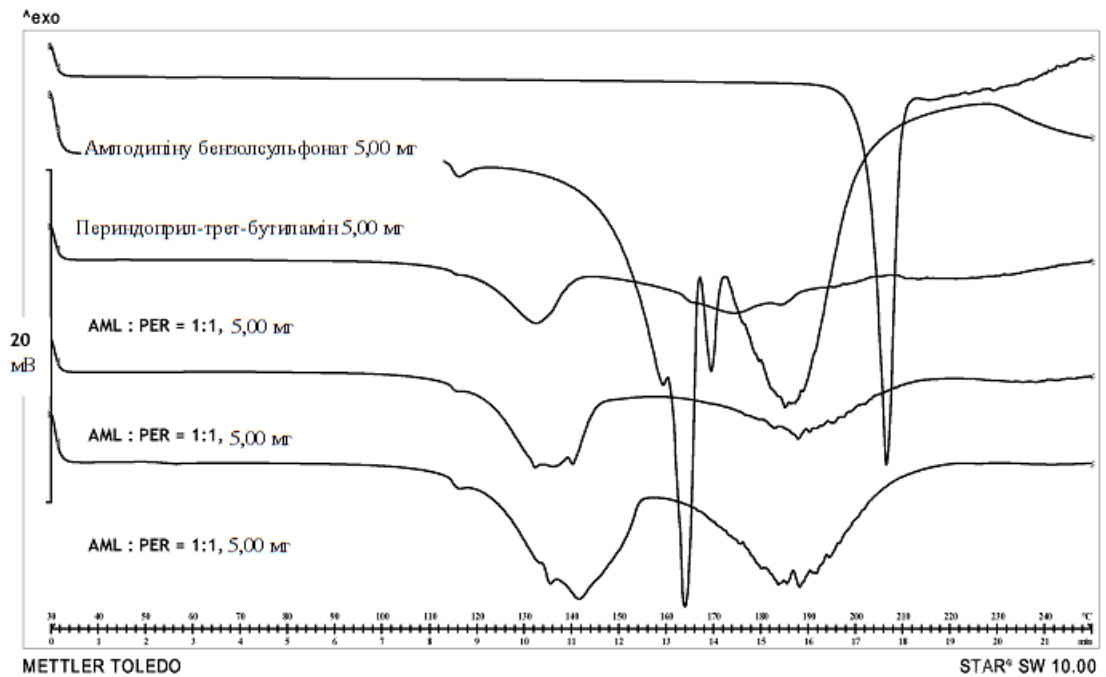
4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де блокатор кальцієвих каналів являє собою амлодипіну бензолсульфонат.

45 5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де процентний вміст блокатора кальцієвих каналів у гранульованому матеріалі б) становить від 3,5 до 11 % за вагою відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).

6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де порошок а) містить наповнювачі, вибрані з заповнювача і речовини, що сприяє плинності.
7. Композиція за п. 6, де у порошку а) процентний вміст заповнювача становить від 0 до 97 % за вагою, а процентний вміст речовини, що сприяє плинності, становить від 0 до 2,5 % за вагою відносно загальної ваги порошку а).
8. Композиція за п. 6 або п. 7, де порошок а) містить від 80 до 97 % за вагою заповнювача відносно загальної ваги порошку а).
9. Композиція за п. 6 або п. 7, де заповнювачем є клейстеризований крохмаль.
10. Композиція за п. 6 або п. 7, де порошок а) містить від 0,5 до 2,5 % за вагою речовини, що сприяє плинності, відносно загальної ваги порошку а).
11. Композиція за будь-яким з пп. 6, 7 або п. 10, де речовиною, що сприяє плинності, є стеарилфумарат натрію.
12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де гранульований матеріал б) містить наповнювачі, вибрані з заповнювача, зв'язувальної речовини, засобу, що викликає дезінтеграцію, та речовини, що сприяє плинності.
13. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де у гранульованому матеріалі б) процентний вміст заповнювача становить від 0 до 70 % за вагою, процентний вміст зв'язувальної речовини становить від 0 до 30 % за вагою, процентний вміст засобу, що викликає дезінтеграцію, становить від 0 до 4,3 % за вагою, а процентний вміст речовини, що сприяє плинності, складає від 0 до 1,5 % за вагою відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).
14. Композиція за п. 12 або п. 13, де гранульований матеріал б) містить від 55 до 70 % за вагою заповнювача відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).
15. Композиція за будь-яким з пп. 12-14, де заповнювачем є мікрокристалічна целюлоза.
16. Композиція за п. 12 або п. 13, де гранульований матеріал б) містить від 15 до 30 % за вагою зв'язувальної речовини відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).
17. Композиція за будь-яким з пп. 12, 13 або п. 16, де зв'язувальною речовиною є безводний двоосновний фосфат кальцію, гідроксипропілметилцелюлоза або їх суміш.
18. Композиція за п. 12 або п. 13, де гранульований матеріал б) містить від 0,8 до 4,3 % за вагою засобу, що викликає дезінтеграцію, відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).
19. Композиція за будь-яким з пп. 12, 13 або п. 18, де засобом, що викликає дезінтеграцію, є крохмальгліколят натрію.
20. Композиція за п. 12 або п. 13, де гранульований матеріал б) містить від 0,8 до 1,5 % за вагою речовини, що сприяє плинності, відносно загальної ваги гранульованого матеріалу б).
21. Композиція за будь-яким з пп. 12, 13 або п. 20, де речовиною, що сприяє плинності, є стеарилфумарат натрію.
22. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де її рН перебуває у діапазоні від 5,1 до 5,6.
23. Спосіб одержання композиції за будь-яким з попередніх пунктів, який включає: одержання порошку а), що містить інгібітор АСЕ та щонайменше один наповнювач, одержання гранульованого матеріалу б), що містить блокатор кальцієвих каналів і щонайменше один наповнювач, і змішування гранульованого матеріалу б) з порошком а) з утворенням однорідної суміші.
24. Стандартна лікарська форма, що містить композицію за будь-яким з пп. 1-22 або одержану за способом за п. 23.
25. Стандартна лікарська форма за п. 24, вибрана з капсули, саше, стіка, таблетки та ампули.
26. Стандартна лікарська форма за п. 24, що містить інгібітор АСЕ у кількості 0,9-5,0 % за вагою та блокатор кальцієвих каналів у кількості 2,6-7,1 % за вагою відносно загальної ваги композиції у стандартній лікарській формі.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601