

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 107967****(13) C2****(51) МПК****A61K 9/24** (2006.01)**A61K 31/366** (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 31/41** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 14276**
(22) Дата подання заявки: **13.05.2011**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.03.2015**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10-2010-0045636, 10-2010-0053782**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **14.05.2010, 08.06.2010**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **KR, KR**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.01.2013, Бюл.№ 2**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2015, Бюл.№ 5**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/KR2011/003549, 13.05.2011**

(72) Винахідник(и):
**Кім Йонг Іл (KR),
На Йоунг Дзун (KR),
Кім Мін Дзунг (KR),
Кім Йоунг-Хун (KR),
Парк Дзає Хіун (KR),
Воо Дзонг Соо (KR)**
(73) Власник(и):
**ХАНМІ САЙЄНС КО., ЛТД.,
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, Republic
of Korea (KR)**
(74) Представник:
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**US 2010/074951 A1, 25.03.2010
WO 2008/010008 A2, 24.01.2008
WO 2008/068217 A2, 12.06.2008
KR 20090114314 A, 03.11.2009**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ СКЛАД В ФОРМІ ДВОШАРОВИХ ТАБЛЕТОК, ЯКІ МІСТЯТЬ ІНГІБІТОР НМГ-СОА РЕДУКТАЗИ І ІРБЕСАРТАН**(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичного складу у формі таблетки, що містить: а) перший шар, який містить ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль; і b) другий шар, який містить інгібітор НМГ-СоА редуктази і основну добавку, де основна добавка міститься тільки у другому шарі; і де основна добавка являє собою NaHCO_3 , MgCO_3 або їх суміш.

UA 107967 C2

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується фармацевтичного складу в формі двошарових таблеток, що містять інгібітор HMG-CoA редуктази і ірбесартан як активні інгредієнти, які характеризуються підвищеною стабільністю і швидкістю розчинення.

5 ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Гіперліпідемія являє собою стан з ненормально підвищеним рівнем ліпідів таких як холестерин, тригліцериди і інші, в плазмі. Гіперліпідемія, особливо гіперхолестеринемія, включає артеріальний тромбоз, який приводить до атеросклерозу, при якому стінки артерії ущільнюються внаслідок накопичення ліпідів. Атеросклероз має клінічне значення, оскільки він може привести до серцево-удинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, стенокардія і інфаркт міокарда. Запобігання атеросклерозу можна досягати за допомогою лікування гіперхолестеринемії, яка значною мірою з ним асоційована.

Гіперліпідемія або підвищені рівні ліпідів в плазмі асоційовані з підвищеною частотою розвитку серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. Більш конкретні типи гіперліпідемії можуть включати гіперхолестеринемію, сімейну дисбеталіпопротеїнемію, діабетичну дисліпідемію, дисліпідемію, пов'язану з нефропатією, сімейну комбіновану гіперліпідемію і інші. Гіперхолестеринемія приводить до підвищених рівнів LDL-холестерину і загального холестерину в плазмі. LDL переносить холестерин в крові. Крім того, сімейна дисбеталіпопротеїнемія, також відома як гіперліпідемія III типу, характеризується накопиченням в плазмі бета-VLDL (ліпопротеїну дуже низької густини). Крім того, даний симптом бере участь в заміщенні нормального аполіпопротеїну E3 аномальною ізоформою аполіпопротеїном E2. Діабетична дисліпідемія приводить до множини пов'язаних з ліпопротеїнами порушень, включаючи надпродукцію холестерину VLDL, аномальний ліполіз тригліцеридів VLDL, знижену активність рецептора LDL-холестерину, гіперліпідемію III типу, яка часто зустрічається, і інші. Дисліпідемію, пов'язану з нефропатією, важко лікувати, і її прикладами, які часто зустрічаються, є гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія. Сімейна комбінована гіперліпідемія класифікується на множинні фенотипи гіперліпідемії, тобто на типи IIa, IIb, IV, V або гіперабеталіпопротеїнемію.

Протягом десятиріч інгібітори HMG-CoA редуктази застосовували для лікування гіперліпідемії. Відомо, що ці сполуки знижують загальний рівень холестерину і LDL-холестерину в організмі людини і підвищують HDL-холестерину у деяких індивідумів. Перетворення HMG-CoA в мевалонат являє собою ранній і обмежуючий швидкість етап біосинтезу холестерину. Інгібування HMG-CoA редуктази, яке блокує утворення мевалонату, проходить завдяки тому, що інгібітори HMG-CoA редуктази знижують загальний рівень холестерину і LDL-холестерину (Grundy S. M., N. Engl. J. Med., 319(1):24-32, 25-26, 31(1988)).

Приклади інгібіторів HMG-CoA редуктази включають мевастатин (патент США № 3983140), ловастатин (також званий мевінолін; патент США № 4231938), правастатин (патенти США № 4346227 і 4410629), правастатин лактон (патент США № 4448979), велостатин (який також називається синвінолін; патенти США № 4448784 і 4450171), симвастатин, ривастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин, церивастатин і інші.

Згідно з коротким обґрунтуванням реєстраційного рішення (SBA) Комісії з контролю ліків і поживних речовин (FDA) для Warner-Lambert's Lipitor™, аторвастатин існує в різних аморфних і кристалічних формах. Спочатку аторвастатин отримують в аморфній формі, однак опубліковано, що ця форма є гідроскопічною і нестабільною при взаємодії з киснем. З іншого боку, кристалічна форма аторвастатину, розроблена пізніше, характеризується підвищеною швидкістю всмоктування in vivo (тобто збільшення приблизно на 50 % в C_{max}), але є, однак, дуже чутливою до впливу тепла, вологості низького pH і світла, що вимагає обережності при виборі ексципієнтів або добавок при отриманні продукту.

Ірбесартан, відомий в хімії як 3-бутил-3-((4-(2-(2-тетразол-5-мул)феніл)феніл)метил)-1,3-діазаспіро(4,4)нон-1-ен-4-он, являє собою антагоніст ангіотензин-II-рецептора, який блокує ангіотензин II, одна з речовин, які спричиняють звуження судин, зв'язувальні з AT₁, і, таким чином, являє собою антигіпертензивний засіб. Він вибірково блокує рецептори AT₁, але допускає зв'язування ангіотензину II з рецептором AT₂, тим самим інгібуючи проліферацію ендотелію, звужування судин і відновлення тканини, підтримуючи розширення судин.

Ці доступні в продажу антагоністи ангіотензин-II-рецептора широко застосовували як лікарські засоби для лікування гіпертензії протягом декількох останніх років. Їх властивості були показані в клінічних випробуваннях [Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic difference among angiotensin-II-receptor antagonist: Pharmacotherapy 20(2):130-139, 2000].

Показано, що ці антагоністи ангіотензин-II-рецептора ефективні для запобігання або лікування серцевої недостатності, асоційованої з різними симптомами гіпертензії, аритмії і

серцевої недостатності внаслідок інфаркту міокарда, ускладнень діабету, ниркової недостатності і інсульту. Крім того, відомо, що вони мають інші властивості, такі як антитромбоцитарний ефект, запобігання атеросклерозу, інгібування несприятливих впливів альдостерону, полегшення симптомів метаболічного синдрому і запобігання загостренню захворювань кровоносної системи [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].

Ірбесартан являє собою м'яку речовину з відносно низькою об'ємною густиною і густиною після утрушування. Крім того, ірбесартан є липким і може прилипати до поверхонь, таких як таблетка пуансон для отримання таблеток, що викликає проблеми при виробництві. Крім того, оскільки ірбесартан характеризується низькою водною розчинністю, тобто розчинність у воді необхідно застосовувати поверхнево-активну речовину для підвищення змочування або розчинності таблетки (Korean Patent No. 0442719).

Якщо антагоніст ангіотензин-II-рецептора застосовують в сполученні з інгібітором HMG-CoA редуктази, це забезпечує більш ефективний спосіб лікування гіпертензії і гіперліпідемії в порівнянні із застосуванням цих речовин окремо, але, крім того, можна також лікувати завдяки посиленню ендотеліальних клітин кровоносної судини (захисна мембрана) і підвищенню чутливості до інсуліну.

Крім того, показано, що приблизно 60 % пацієнтів з гіпертензією також страждають на гіперліпідемію, а гіпертензію і гіперліпідемію значною мірою корелюють. Спільне введення обох лікарських засобів пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями є високоефективним, скорочуючи частоту виникнення ускладнення, таких як інсульт і смерть від інсульту, і запобігаючи діабету [Circulation, May 2005; 111: 2518-2524, Circulation, Dec 2004; 110: 3687-3692].

Комплексні склади ірбесартану і аторвасартану розкриті в корейських Патентних публікаціях №№ 2009-0114328 і 2009-0114190. Комплексні склади забезпечують відстрочене вивільнення одного або двох лікарських засобів через 2 години для запобігання взаємодії між ARB, включаючи ірбесартан і інгібітор HMG-CoA редуктази. Однак відстрочене вивільнення складу розкрито тільки для тесту in vitro, оскільки тест на розчинність, і отримання складу з постійною швидкістю відстроченого вивільнення є важким. Крім того, внаслідок відмінностей в індивідуальних рухах шлунково-кишкового тракту, також важко точно передбачити час відстроченого вивільнення. Крім того, відомо, що ірбесартан в основному метаболізується 2C9 цитохрому P450, метаболічним ферментом печінки, в той час як інгібітори HMG-CoA редуктази, такі як лозуастатин, пітавастатин і правастатин в незначній мірі метаболізуються в печінці, і інгібітори HMG-CoA редуктази, такі як аторвастатин, ловастатин і симвастатин, в основному метаболізуються 3A4 цитохрому P450, що вказує на те, що з великою імовірністю кореляції між ірбесартаном і інгібіторами HMG-CoA редуктази не існує [Pharmacology & Therapeutics, Vol. 112, Issue 1, october 2006; 71-105, FDA Avapro label].

Таким чином, якщо два лікарських засоби в комплексному складі не демонструють кореляції один з одним, переважно застосування складу негайного вивільнення, яке дозволяє двом лікарським засобам виявити властивості протягом короткого періоду часу, і автори даного винаходу, таким чином, здійснюють винахід, розкриваючи склад негайного вивільнення, який містить інгібітор HMG-CoA редуктази і ірбесартан як активні інгредієнти, який характеризується підвищеною стабільністю і швидкістю розчинення.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Таким чином, об'єктом за даним винаходом є надавання комплексного складу інгібітору HMG-CoA редуктази і ірбесартану, який характеризується підвищеною стабільністю завдяки мінімізованій фізичній і хімічній взаємодії між ірбесартаном і інгібітором HMG-CoA і має властивість негайного вивільнення відносно двох лікарських засобів, і підвищену розчинність і біодоступність ірбесартану.

Згідно з іншим аспектом за даним винаходом, надають фармацевтичний склад в формі двошарової таблетки, що містить: а) перший шар, який містить ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль; і б) другий шар, який містить інгібітор HMG-CoA редуктази і основну добавку.

Комплексний склад за даним винаходом може підвищувати швидкість розчинення і стабільність ірбесартану і інгібітору HMG-CoA редуктази для підвищення біодоступності лікарського засобу в порівнянні з традиційними комплексними складами, і мінімізувати

утворення супутніх домішок, завдяки чому його можна застосовувати як стабільний і терапевтичний засіб дуже хорошої якості для лікування гіпертензії і гіперхолестеринемії.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Приведені нижче і інші характеристики і ознаки даного винаходу будуть очевидні при розгляді приведеного вище опису винаходу в сполученні з приведеними кресленнями, на яких:

Фіг. 1 являє собою діаграму, яка показує зміну кількості аторвастатину лактону і споріднених з ним сполук після зберігання в умовах прискореної деградації (40 °C, 75 % RH) для складів, отриманих в Прикладах і Порівняльних прикладах;

Фіг. 2 являє собою діаграму, яка показує зміну кількості продуктів руйнування ірбесартану (RRT 0,8) після зберігання в умовах прискореної деградації (40 °C, 75 % RH) для складів, отриманих в Прикладах і Порівняльних прикладах;

Фіг. 3 являє собою діаграму, яка показує зміну кількості споріднених сполук після зберігання в умовах прискореної деградації (40 °C, 75 % RH) для окремих таблеток, отриманих в Порівняльних прикладах;

Фіг. 4 являє собою діаграму, яка показує швидкість розчинення ірбесартану для складів, отриманих в Прикладах і Порівняльних прикладах, і для комерційно доступного складу (Aprovel);

Фіг. 5 являє собою діаграму, яка показує швидкість розчинення аторвастатину для складів, отриманих в Прикладах і Порівняльних прикладах, і для комерційно доступного складу (Lipitor);

Фіг. 6 являє собою діаграму, яка показує розчинність при насиченні ірбесартану для складів, отриманих в Прикладах і Порівняльних прикладах;

Фіг. 7 являє собою діаграму, що показує зміну біодоступності ірбесартану для складів, отриманих в Прикладах і Порівняльних прикладах; і

Фіг. 8 являє собою схематичну діаграму ілюстративного фармацевтичного складу в формах двошарової таблетки за даним винаходом.

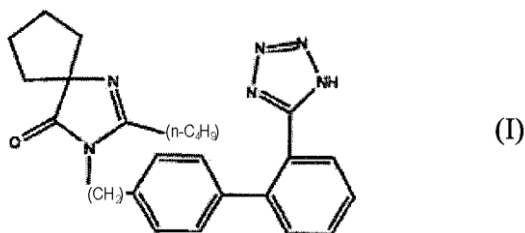
ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Комплексний склад за даним винаходом являє собою двошарову таблетку, яка складається з першого шару, що містить ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль, і другого шару, що містить інгібітор HMG-CoA редуктази і основну добавку. Приклад фармацевтичного складу в формі двошарової таблетки приведений на фіг. 8. Далі в цьому документі, властивості і типи компонентів, включені в комплексний склад за даним винаходом, описані детально.

(i) Перший шар

У комплексному складі в формі двошарової таблетки за даним винаходом перший шар може містити ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль.

Ірбесартан, тобто 2-н-бутил-4-спіроциклопентан-1-[(2'-(тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл)метил]-2-імідазолін-5-он, являє собою сильний антагоніст ангіотензин-II-рецептора з довгостроковою дією, який зв'язується з рецепторами ангіотензину з високою афінністю, інгібуючи звуження судин, виділення альдостерону і повторне всмоктування води і натрію, і, таким чином, виявляє антигіпертензивний ефект. Таким чином, він особливо придатний для лікування серцево-судинних захворювань, таких як гіпертензія і серцева недостатність. Ірбесартан характеризується формулою (I), як описано в патенті США № 5270317.



Фармацевтично прийнятні солі ірбесартану добре відомі в даній галузі.

Комплексний склад за даним винаходом може переважно містити ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 8 мг до 600 мг на стандартну лікарську форму.

Перший шар може додатково містити поверхнево-активну речовину для підвищення гідрофобності ірбесартану. Поверхнево-активна речовина поліпшує водну грануляцію ірбесартану, полегшує вивільнення таблеток після пресування і підвищує розчинення активних інгредієнтів ірбесартану. Ілюстративні приклади застосовуваних поверхнево-активних речовин включають як необмежувальні приклади лаурилсульфат натрію, поллоксамер, поліетиленгліколь і їх суміші, особливо поллоксамери. У варіанті здійснення даного винаходу поверхнево-активна речовина переважно представлена тільки в першому шарі для поліпшення стабільності, але не обмежена нею.

Крім того, перший шар може додатково містити зв'язувальні засоби, дезінтегранти, мастильні засоби або їх суміші і будь-які інші ексципієнти і добавки. Зв'язувальні засоби можуть являти собою щонайменше один, вибраний з групи, яка складається з альгінової кислоти, альгінату натрію, карбоксиметилцелюлози натрію, етилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, желатину, повідону, крохмалю, пептизованого крохмалю і їх сумішей. Дезінтегрант може являти собою щонайменше один, вибраний з групи, яка складається з альгінової кислоти, альгінату натрію, карбоксиметилцелюлози натрію, мікросталічної целюлози, порошкової целюлози, кроскармелози натрію, кросповідону, пептизованого крохмалю, натрію карбоксилметил крохмалю, крохмалю і їх сумішей. Мастильний засіб може являти собою щонайменше один, вибраний з групи, яка складається зі стеарату кальцію, гліцерилмоностеарату, гліцерилпальмитостеарату, стеарату магнію, лаурилсульфату натрію, стеарилфумарату натрію, стеарату цинку або стеаринової кислоти, гідрогенізованої рослинної олії, поліетиленгліколю, бензоату натрію, тальку і їх сумішей, але не обмежений ними.

Крім того, інші ексципієнти і допоміжні речовини можуть являти собою розріджувачі, барвники, антиадгезиви або їх суміші, але не обмежені ними.

У переважному варіанті здійснення перший шар, який містить ірбесартан, може містити (а) ірбесартан в кількості приблизно від 20 % до приблизно 70 % по масі, більш переважно від 40 % до 60 % по масі, (b) розріджувачі в кількості приблизно від 1 % до приблизно 70 % по масі, (c) зв'язувальні засоби в кількості приблизно від 2 % до приблизно 20 % по масі, (d) дезінтегранти в кількості приблизно від 1 % до приблизно 10 % по масі, (e) антиадгезиви в кількості приблизно від 0,1 % до приблизно 5 % по масі, (f) мастильні засоби в кількості приблизно від 0,2 % до 5 % по масі і (g) барвники в кількості 2 % або менш по масі, більш переважно приблизно від 0,1 % до 1 % по масі, на основі маси першого шару.

(ii) Другий шар

Другий шар двошарового комплексного складу за даним винаходом містить інгібітор HMG-CoA редуктази і основну добавку.

Інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою лікарський засіб, здатний запобігати або лікувати гіперліпідемію і атеросклероз за допомогою зниження рівня ліпопротеїнів або ліпідів в крові, і конкретні приклади включають розувастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин, пітавастатин, симвастатин, ривастатин, церивастатин, велостатин, мевастатин і їх фармацевтично прийнятні солі, попередники або суміші, більш переважно аторвастатин, але не обмежені ними.

Комплексний склад за даним винаходом може містити інгібітор HMG-CoA редуктази, переважно в кількості від 0,5 мг до 100 мг, більш переважно від 2,5 мг до 80 мг, найбільш переважно від 5 мг до 80 мг на стандартну лікарську форму, однак не обмежений ними.

У комплексному складі за винаходом приклади основної добавки включають NaHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , трикальційфосфат, аргінін, лізин, гістидин, меглумін, силікат магнію алюмінію, метасилікат магнію алюмінію і їх солі і сумішей, і переважно включають NaHCO_3 , CaCO_3 , MgCO_3 і їх суміші, але не обмежені ними. Основні добавки повинні бути представлені в тому де шарі, що і інгібітор HMG-CoA редуктази, для підвищення стабільності інгібітору HMG-CoA редуктази і надання основних умов мікрооточення, які підвищують розчинність ірбесартану, що в результаті забезпечує підвищену біодоступність ірбесартану.

Основну добавку можна використовувати в кількості від 2 до 10 масових частин на основі 1 частини інгібітору HMG-CoA редуктази, і в кількості від 0,2 до 10 масових частин на основі 1 частини ірбесартану.

Крім того, другий шар може додатково містити водорозчинні розріджувачі і необов'язково інші ексципієнти і допоміжні речовини. Водорозчинні розріджувачі можуть являти собою щонайменше один, вибраний з групи, яка складається з маніту, сахарози, лактози, сорбіту, ксиліту, глюкози і їх сумішей, але не обмежені ними. Далі, ексципієнти і допоміжні речовини можуть являти собою дезінтегранти, зв'язувальні засоби, носії, наповнювачі, мастильні засоби, уповільнювачі кристалізації, солюбілізатори, реологічні модифікатори, модифікатори pH, поверхнево-активні речовини, емульгатори, покривні засоби або їх суміші, але не обмежені ними.

Приклади дезінтегрантів включають гідроксипропілцелюлозу, кросповідон, крохмальгліколят натрію, кроскармелозу натрію і інші, і можуть бути відповідним чином вибрані з доступних дезінтегрантів. Приклади зв'язувальних засобів включають повідон, коповідон, целюлозу і інші. Далі, приклади мастильних засобів включають стеарат магнію, стеарилфумарат натрію, тальк, складний ефір жирної кислоти і гліцерину, гліцерил дибегенат і інші, і можуть бути відповідним чином вибрані з доступних мастильних засобів. Далі, приклади покривних засобів включають

полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу і інші і можуть бути відповідним чином вибрані з доступних покривних засобів.

У переважному варіанті здійснення другий шар може містити інгібітор HMG-CoA редуктази в кількості приблизно від 5 до приблизно 20 % по масі, більш переважно приблизно від 6 до приблизно 9 % по масі, компоненти для отримання гранул, такі як розріджувачі, дезінтегранти і зв'язувальні засоби, в кількості приблизно від 2 до приблизно 70 % по масі, більш переважно 2 до 20 по масі, мастильні засоби або покривні засоби в кількості приблизно від 0,5 до 2 % по масі, більш переважно 0,7 до 1,5 по масі, і добавки в кількості приблизно від 10 до 92,5 % по масі, більш переважно 15 до 80 по масі, на основі маси другого шару.

(iii) Двошарова таблетка

Комплексний склад за даним винаходом являє собою двошарову таблетку, яка складається з першого шару, що містить ірбесартан або фармацевтично прийнятну сіль, і другого шару, що містить інгібітор HMG-CoA редуктази і основну добавку, що дозволяє мінімізувати контакт лікарських засобів і підвищити стабільність кожного лікарського засобу, а також підвищити швидкість розчинення.

Зокрема, фармацевтичний склад в формі таблетки згідно з даним винаходом містить основну добавку у другому шарі, і застосовувана добавка може підвищити не тільки стабільність інгібітору HMG-CoA редуктази, але також і стабільність ірбесартану за допомогою мінімізації контакту ірбесартану з основною добавкою.

Крім того, добавки можуть підвищувати швидкість розчинення двох лікарських засобів, тим самим поліпшуючи недоліки, такі як низька стабільність і швидкість розчинення комплексної таблетки. Наприклад, фармацевтичний склад в формі двошарової таблетки за даним винаходом може демонструвати такий профіль розчинення, при якому 80 % або більше ірбесартану і інгібітору HMG-CoA редуктази вивільняється протягом 30 хвилин, переважно 80 % або більш протягом 15 хвилин.

Фармацевтичний склад в формі двошарової таблетки, що містить інгібітор HMG-CoA редуктази і ірбесартан, можна отримувати за допомогою способу, який включає стадії:

(i) гранулювання ірбесартану або його фармацевтично прийнятної солі з отриманням гранули для першого шару;

(ii) гранулювання суміші інгібітору HMG-CoA редуктази і основної добавки з отриманням гранул для другого шару; і

(iii) пресування гранул для першого шару і другого шару з отриманням двошарової таблетки.

На основі традиційного способу можна провести різні стадії, залучені до отримання комплексного складу за даним винаходом.

У варіанті здійснення даного винаходу гранулювання може включати наступні стадії:

(a) змішування ірбесартану або аторвастатину з переважними дезінтегрантами і необов'язково деякими або всіма ексципієнтами, необхідними для отримання підсумкової композиції;

(b) додавання розчинників для гранулювання до суміші, отриманої на стадії (a), в умовах зсуву;

(c) необов'язково, подрібнення, перемелювання або просіювання суміші, отриманої на стадії (b), з подальшим висушуванням вологого матеріалу за допомогою висушування на повітрі, висушування псевдозріженого шару, висушування в печі або висушування НВЧ-нагріванням;

(d) необов'язково, подрібнення або просіювання суміші, отриманої на стадії (c);

(e) перемішування композиція, отриманої таким чином, з одним або декількома дезінтегрантами, і необов'язково додатковими ексципієнтами, переважно включаючи мастильні засоби; і

(f) формування підсумкової композиції у вигляді гранул.

На стадії (a) ексципієнт може включати розріджувачі, зв'язувальні засоби і інші речовини, необхідні для підвищення текучості і стабільності або отримання і формування стандартних лікарських форм. На стадії (b), переважні розчинники для гранулювання включають воду, етанол, ізопропанол і їх суміші. Інші компоненти (наприклад, зв'язувальні засоби, зволожувачі, буфери і т. д.), відомі в даній галузі, можна додавати до розчинника для гранулювання. Різні відомі в даній галузі способи, основані на гранулюванні з великим зусиллям зсуву, гранулюванні з малим зусиллям зсуву, гранулюванні псевдозріженого шару, компресійному гранулюванні і інших способах, можна застосовувати на стадії (b). На стадії (c) можна проводити висушування, переважно при температурі, що не перевищує приблизно 60 °C, більш переважно при температурі, що не перевищує приблизно 50 °C, найбільш переважно при температурі, що не перевищує приблизно 40 °C.

Комплексний склад за даним винаходом може підвищувати швидкість розчинення і стабільність ірбесартану і інгібіторів HMG-CoA редуктази для підвищення біодоступності лікарського засобу в порівнянні з традиційними комплексними складами і мінімізувати утворення супутніх домішок, тим самим виступаючи як стабільний терапевтичний засіб високої

якості для лікування гіпертензії і гіперхолестеринемії.

Наступні приклади приведені для ілюстрування переважних варіантів здійснення винаходу і не призначені для обмеження об'єму даного винаходу.

Приклад отримання 1-1:

Отримання гранул, що містять ірбесартан

Згідно з композицією, описаною в таблиці 1, змішували ірбесартан (Hanmi Fine Chemical Co., Ltd., Korea), маніт, пептизований крохмаль, і кроскармелозу натрію (DMV international), і суміш потім об'єднували зі зв'язувальним розчином повідону (BASF, Germany), розчиненим у воді, висушували і просівали через сито 30 меш з отриманням вологих гранул, з подальшим додаванням стеарату магнію і перемішуванням для отримання гранул ірбесартану.

Приклад отримання 1-2:

Отримання гранул, що містять ірбесартан

Згідно з композицією, описаною в таблиці 1, змішували ірбесартан (Hanmi Fine Chemical Co., Ltd., Korea), маніт, пептизований крохмаль, і кроскармелозу натрію (DMV international), суміш потім об'єднували зі зв'язувальним розчином повідону (BASF, Germany) і полоксамеру 188 (BASF, Germany), розчиненим у воді, висушували і просівали через сито 30 меш з отриманням вологих гранул, з подальшим доданням стеарату магнію і перемішуванням для отримання гранул ірбесартану.

Таблиця 1

Гранули, що містять ірбесартан (одиниці: мг)

Інгредієнти	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 1-2
Ірбесартан	150	150
Манітол	47	47
Прежелатинізований крохмаль	23	23
Кроскармелоза натрію	12	12
Повідон	8	8
Полоксамер 188		9
<Вода>	<80>	<80>
Стеарат магнію	4	4
Усього	244	253

Приклад отримання 2-1:

Отримання гранул, що містять аторвастатин

Згідно з композицією, описаною в таблиці 2, аторвастатин кальцію (TEVA, India), маніт, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон (BASF, Germany) і NaHCO₃ (Pendrice Soda, Australia), і суміш потім об'єднували зі зв'язувальним розчином HPC (гідроксипропілцелюлоза) і полісорбату 80 (Croda, USA), розчиненим у воді, висушували і просівали через сито 30 меш з отриманням вологих гранул, з подальшим доданням стеарату магнію і перемішуванням для отримання гранул інгібітору HMG-CoA редуктази.

Приклад отримання 2-2:

Отримання гранул, що містять аторвастатин

Згідно з композицією, описаною в таблиці 2, змішували аторвастатин кальцію (TEVA, India), маніт, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон (BASF, Germany) і карбонат магнію (Tomita, Japan), і суміш потім об'єднували зі зв'язувальним розчином HPC і полісорбату 80 (Croda, USA), розчиненим у воді, висушували і просівали через сито 30 меш з отриманням вологих гранул, з подальшим доданням стеарату магнію і перемішуванням для отримання гранул інгібітору HMG-CoA редуктази.

Приклад отримання 2-3:

Отримання гранул, що містять аторвастатин

Згідно з композицією, описаною в таблиці 2, змішували аторвастатин кальцію (TEVA, India), маніт, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон (BASF, Germany), і суміш потім об'єднували зі зв'язувальним розчином HPC і полісорбату 80 (Croda, USA), розчиненим у воді, висушували і

просівали через сито 30 меш з отриманням вологих гранул, з подальшим доданням стеарату магнію і перемішуванням для отримання гранул інгібітору HMG-CoA редуктази.

Таблиця 2

Гранули, що містять аторвастатин (одиниці: мг)

Інгредієнти	Приклад отримання 2-1	Приклад отримання 2-2	Приклад отримання 2-3
Аторвастатин кальцію	10,36	10,36	10,36
Манітол	120	120	120
Мікрокристалічна целюлоза	65,6	65,6	65,6
Кросповідон	36	36	36
NaHCO ₃	20		
Карбонат магнію		100	
НРС	3	3	3
Полісорбат 80	1,2	1,2	1,2
<Вода>	<300>	<300>	<300>
Стеарат магнію	3	3	3
Усього	259,26	339,16	239,16

5 Приклади 1-4: Отримання двошарової таблетки ірбесартану-аторвастатину за даним винаходом

Комплексні склади в формі таблетки, що містять інгібітор HMG-CoA редуктази і ірбесартан, отримували за допомогою комбінування гранул з Прикладів отримання, як указано в таблиці 3.

10 Гранули ірбесартану для першого шару і гранули інгібітору HMG-CoA редуктази для другого шару пресували в двошарові таблетки із застосуванням обладнання для таблетування для отримання комплексних складів, еквівалентних ірбесартану 150 мг і інгібітору HMG-CoA редуктази 10 мг.

Порівняльні приклади 1-13

15 Порівняльні приклади 1 і 2: Отримання двошарових таблеток ірбесартану-аторвастатину, що не містять основну добавку

Гранули з Прикладу отримання об'єднували і пресували в двошарові таблетки, що містять ірбесартан як перший шар і інгібітор HMG-CoA редуктази як другий шар, як указано в таблиці 3.

Порівняльні приклади 3-8:

Отримання одношарових таблеток ірбесартану-аторвастатину

20 Гранули з Прикладу отримання змішували і пресували в одношарові таблетки, як указано в таблиці 3.

Порівняльні приклади 9-13: Отримання окремих таблеток

Кожний набір гранул з Прикладів отримання 9-13 пресували в окрему таблетку, як указано в таблиці 3.

25 Як описано вище, отримували склади з Порівняльних прикладів 1-13, еквівалентних ірбесартану 150 мг і/або інгібітору HMG-CoA редуктази 10 мг.

Таблиця 3

Склади, що містять ірбесартан і/або аторвастатин

	Тип таблетки	Ірбесартан	Аторвастатин
Приклад 1	Двошарова	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 2-1
Приклад 2	Двошарова	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 2-2
Приклад 3	Двошарова	Приклад отримання 1-2	Приклад отримання 2-1
Приклад 4	Двошарова	Приклад отримання 1-2	Приклад отримання 2-2
Порівняльний приклад 1	Двошарова	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 2-3
Порівняльний приклад 2	Двошарова	Приклад отримання 1-2	Приклад отримання 2-3
Порівняльний приклад 3	Одношарова	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 2-1
Порівняльний приклад 4	Одношарова	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 2-2
Порівняльний приклад 5	Одношарова	Приклад отримання 1-1	Приклад отримання 2-3
Порівняльний приклад 6	Одношарова	Приклад отримання 1-2	Приклад отримання 2-1
Порівняльний приклад 7	Одношарова	Приклад отримання 1-2	Приклад отримання 2-2
Порівняльний приклад 8	Одношарова	Приклад отримання 1-2	Приклад отримання 2-3
Порівняльний приклад 9	Окрема	Приклад отримання 1-1	
Порівняльний приклад 10	Окрема	Приклад отримання 1-2	
Порівняльний приклад 11	Окрема		Приклад отримання 2-1
Порівняльний приклад 12	Окрема		Приклад отримання 2-2
Порівняльний приклад 13	Окрема		Приклад отримання 2-3

Експериментальний приклад 1: аналіз стабільності

- Комплексні склади, отримані в Прикладах 1-4 і Порівняльних прикладах 1-8, і окремі склади, отримані в Порівняльних прикладах 9-13, вміщували з 1 г силікагелю в посудини з поліетилену високої густини і зберігали в умовах прискореної деградації (40 °C, 75 % RH) і оцінювали стабільність три і шість місяців опісля. Вимірювали кількість продуктів руйнування ірбесартану (RRT 0,8) і кількість лактону аторвастатину як супутню домішку, типовий продукт руйнування кислоти. Результати представлені в таблицях 4-6 і на фіг. 1-3.

Таблиця 4

Лактон аторвастатину після зберігання в умовах прискореної деградації (40 °C, 75 % RH)

Поверхнево-активна речовина	Основна добавка	Приклад		Вихідні значення	3 місяці в умовах прискореної деградації	6 місяців в умовах прискореної деградації
	NaHCO ₃	Одношарова	Пор. приклад 3	0,08	0,10	0,15
		Багатошарова	Приклад 1	0,09	0,11	0,14
	Карбонат магнію	Одношарова	Пор. приклад 4	0,11	0,17	0,22
		Багатошарова	Приклад 2	0,10	0,14	0,19
	-	Одношарова	Пор. приклад 5	0,14	0,36	0,62
		Багатошарова	Пор. приклад 1	0,12	0,18	0,25
Полоксамер 188	NaHCO ₃	Одношарова	Пор. приклад 6	0,12	0,22	0,36
		Багатошарова	Приклад 3	0,11	0,18	0,29
	Карбонат магнію	Одношарова	Пор. приклад 7	0,13	0,25	0,38
		Багатошарова	Приклад 4	0,12	0,21	0,31
	-	Одношарова	Пор. приклад 8	0,25	0,72	1,14
		Багатошарова	Пор. приклад 2	0,21	0,41	0,67

Таблиця 5

Продукти руйнування ірбесартану (RRT 0,8) після зберігання в умовах прискореної деградації
(40 °C, 75 % RH)

Поверхнево-активна речовина	Основна добавка	Приклад		Вихідні значення	3 місяці в умовах прискореної деградації	6 місяців в умовах прискореної деградації
	NaHCO ₃	Одношарова	Пор. приклад 3	0,01	0,10	0,25
		Багатошарова	Приклад 1	0,01	0,08	0,15
	Карбонат магнію	Одношарова	Пор. приклад 4	0,02	0,11	0,23
		Багатошарова	Приклад 2	0,01	0,07	0,16
	-	Одношарова	Пор. приклад 5	0,00	0,03	0,06
		Багатошарова	Пор. приклад 1	0,01	0,02	0,05
Полоксамер 188	NaHCO ₃	Одношарова	Пор. приклад 6	0,02	0,11	0,24
		Багатошарова	Приклад 3	0,01	0,07	0,16
	Карбонат магнію	Одношарова	Пор. приклад 7	0,01	0,10	0,25
		Багатошарова	Приклад 4	0,01	0,06	0,15
	-	Одношарова	Пор. приклад 8	0,01	0,04	0,07
		Багатошарова	Пор. приклад 2	0,00	0,02	0,05

Таблиця 6

Супутні домішки окремих таблеток після зберігання в умовах прискореної деградації
(40 °C, 75 % RH)

Приклад		Основна добавка	Поверхнево-активна речовина		Лактонаторва-статину	Продукт руйнування ірбесартану (RRT 0,8)
Порівн. приклад 9	Окрема таблетка		-	Вихідні значення		0,00
				3 місяці в умовах прискореної деградації		0,03
				6 місяців в умовах прискореної деградації		0,06
Порівн. приклад 10			Полоксамер 188	Вихідні значення		0,00
				3 місяці в умовах прискореної деградації		0,04
				6 місяців в умовах прискореної деградації		0,07
Порівн. приклад 11		NaHCO ₃	-	Вихідні значення	0,06	
				3 місяці в умовах прискореної деградації	0,09	
				6 місяців в умовах прискореної деградації	0,12	
Порівн. приклад 12		Карбонат магнію	-	Вихідні значення	0,09	
				3 місяці в умовах прискореної деградації	0,13	
				6 місяців в умовах прискореної деградації	0,16	
Порівн. приклад 13		-	-	Вихідні значення	0,12	
				3 місяці в умовах прискореної деградації	0,30	
				6 місяців в умовах прискореної деградації	0,50	

5 Як показано в таблицях 4-6 і на фіг. 1-3, кількості лактону аторвастатину і продуктів руйнування ірбесартану (RRT 0,8) збільшувалися з часом при зберіганні в умовах прискореної деградації. Зокрема, стабільність лікарського засобу через 6 місяців зберігання в умовах прискореної деградації являє собою критичний чинник, що визначає термін зберігання лікарського засобу. Супутні домішки не повинні складати більше 0,2 % для ірбесартану і більше

0,25 % для аторвастатину аж до 6 місяців зберігання в умовах прискореної деградації, на основі керівництва ICH.

При порівнянні двошарових комплексних складів з Прикладів 1-4 і Порівняльних прикладів 1-2, як показано в таблиці 4 і на фіг. 1, експериментальні групи, що містять основну добавку, таку як NaHCO_3 або карбонат магнію (Приклади 1 і 2) демонстрували підвищену стабільність в порівнянні з експериментальними групами, що не містять основної добавки (Порівняльний приклад 1), відносно кількості лактону аторвастатину, що утворився. Крім того, двошарові комплексні склади (Приклади 1 і 2) демонстрували підвищену стабільність в порівнянні з одношаровими комплексними складами (Порівняльні приклади 3-8), відносно кількості лактону аторвастатину, що утворився.

Крім того, дані, приведені в таблиці 5 і на фіг. 2, підтверджують, що форма двошарової таблетки може підвищувати стабільність складів за допомогою зменшення взаємодії між основною добавкою, такою як карбонати, і ірбесартаном. Більш конкретно, незважаючи на те, що коли основна добавка, така як NaHCO_3 або карбонат магнію, включена в склад (Порівняльний приклад 3-4), він демонструє швидке збільшення кількості супутніх домішок в порівнянні зі складом, в який не включена основна добавка (Порівняльний приклад 1-2), двошарові комплексні склади з Прикладів 1-4 демонстрували знижену кількість супутніх домішок, незважаючи на те, що вони містили основну добавку для відповідності вимогам керівництва ICH.

Таким чином, недолік основних добавок полягає в тому, що вони знижують стабільність ірбесартану, незважаючи на підвищення стабільності аторвастатину. Однак, склад за винаходом може допомагати мінімізувати взаємодію лікарських засобів або взаємодію лікарського засобу і речовини, яка погіршує стабільність лікарського засобу, що дозволяє підвищувати стабільність при отриманні і зберіганні комплексного складу ірбесартану-аторвастатину.

Експериментальний приклад 2: Тест на розчинність

Порівняльний приклад 3, Приклад 1, Порівняльний приклад 9 і Апровель 150 мг (контрольний лікарський засіб, Sanofi-aventis) тестували із застосуванням тесту на розчинність 'таблетки ірбесартану' USP. Зразки брали через 5, 10, 15, 20 і 30 хв. після початку тесту і вимірювали швидкість розчинення. Результати представлені на фіг. 4.

Крім того, Порівняльний приклад 3, Приклад 1, Порівняльний приклад 9 і Ліпітор 20 мг (контрольний лікарський засіб, Pfizer) тестували із застосуванням USP 2 в 900 мл води зі швидкістю лопаті 50 об./хв. Зразки брали через 5, 10, 15, 30 і 45 хв. і вимірювали швидкість розчинення. Результати представлені на фіг. 5.

Результати, представлені на фіг. 4 і 5, показують, що одношаровий склад впливав на зменшення розчинення ірбесартану і аторвастатину, в той час як в двошарових складах вказані сполуки не демонстрували швидкості розчинення, порівнянної з контрольним лікарським засобом. Таким чином, двошаровий склад, в якому два лікарських засоби відділені один від одного, є переважним комплексним складом ірбесартану-аторвастатину, що дозволяє підвищувати швидкість розчинення.

Приклад 3: Оцінка розчинності при насиченні ірбесартану

Порівняльний приклад 1, Порівняльний приклад 9 і Приклад 1 оцінювали на розчинність при насиченні ірбесартану. Тест проводили із застосуванням десяти (10) таблеток і USP 2 в 1000 мл води і 1000 мл розчини з рН 6,8 зі швидкістю лопаті 50 об./хв. Через 12 годин після тесту брали зразки розчину і вимірювали їх розчинність при насиченні; результати представлені на фіг. 6.

Результати, представлені на фіг. 6, показують, що окрема таблетка ірбесартану (Порівняльний приклад 9) демонструє низьку розчинність при насиченні у воді і розчині з рН 6,8 внаслідок гідрофобності ірбесартану, а також що комплексний склад аторвастатину і ірбесартану, що не містить основної добавки (Порівняльний приклад 1), демонструє низьку розчинність при насиченні в порівнянні з окремою таблеткою ірбесартану, в той час як комплексний склад, що містить основну добавку (Приклад 1), демонструє більш високі значення у воді і розчині з рН 6,8. Таким чином, виявлено, що основна добавка підвищує розчинність нерозчинного у воді ірбесартану.

Експериментальний приклад 4: Оцінка біодоступності ірбесартану

Приклад 1 і Порівняльний приклад 9 оцінювали на біодоступність із застосуванням собак породи бігль. Шість біглів вивчали у випадковому перехресному дослідженні, і результати показані в таблиці 7 і на фіг. 7. На фіг. 7 представлені підраховані середні значення концентрації в плазмі (мг/мл) відносно часу (год.) для ірбесартану на лінійній шкалі.

Таблиця 7

Фармакокінетичні параметри ірбесартану

Параметри	Приклад 1	Порівняльний приклад 9
AUC ₀₋₄₈ (нг(год./мл))	19677,4±5168,8	9760,7±6856,2
C _{max} (нг/мл)	13428,3±8016,0	5438,0±2656,6
T _{max} (год.)	1,1±0,5	0,7±0,3

Як показано в таблиці 7 і на фіг. 7, комплексний склад ірбесартану-аторвастатину, що містить основну добавку (Приклад 1), демонстрував більш високу біодоступність ірбесартану в порівнянні з окремим складом ірбесартану (Порівняльний приклад 9), що, як вважають, пов'язано з підвищенням розчинності. Таким чином, виявлено, що основна добавка підвищує розчинність ірбесартану, що приводить до підвищення його біодоступності.

Хоч винахід описаний відносно приведених вище конкретних варіантів здійснення, необхідно розуміти, що фахівці в даній галузі можуть здійснювати різні модифікації і зміни, які знаходяться в межах об'єму винаходу, визначеного прикладеною формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний склад у формі таблетки, який містить:

а) перший шар, який містить ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль; і
 б) другий шар, який містить інгібітор HMG-CoA редуктази і основну добавку, де основна добавка міститься тільки у другому шарі; і де основна добавка являє собою NaHCO₃, MgCO₃ або їх суміш.

2. Фармацевтичний склад за п. 1, де інгібітор HMG-CoA редуктази вибраний з групи, яка складається з розувастатину, ловастатину, аторвастатину, правастатину, флувастатину, пітавастатину, симвастатину, ривастатину, церивастатину, велостатину, мевастатину і їх фармацевтично прийнятних солей, попередників і сумішей.

3. Фармацевтичний склад за п. 2, де інгібітор HMG-CoA редуктази являє собою аторвастатин.

4. Фармацевтичний склад за п. 1, який характеризується профілем розчинення, при якому 80 % або більше ірбесартану і інгібітору HMG-CoA редуктази вивільняється протягом 30 хвилин.

5. Фармацевтичний склад за п. 4, який характеризується профілем розчинення, при якому 80 % або більше ірбесартану і інгібітору HMG-CoA редуктази вивільняється протягом 15 хвилин.

6. Фармацевтичний склад за п. 1, де основна добавка міститься в кількості від 2 до 10 масових частин на основі 1 частини інгібітору HMG-CoA редуктази.

7. Фармацевтичний склад за п. 1, де основна добавка міститься в кількості від 0,2 до 10 масових частин на основі 1 частини ірбесартану.

8. Фармацевтичний склад за п. 1, де другий шар складу додатково містить водорозчинний розріджувач, вибраний з групи, яка складається з маніту, сахарози, лактози, сорбіту, ксиліту, глюкози і їх сумішей.

9. Фармацевтичний склад за п. 1, де другий шар складу додатково містить дезінтегранти, зв'язувальні засоби, носії, наповнювачі, мастильні засоби, реологічні модифікатори, уповільнювачі кристалізації, солюбілізатори, барвники, модифікатори pH, поверхнево-активні речовини, емульгатори, покривні засоби або їх суміші.

10. Фармацевтичний склад за п. 1, де перший шар складу додатково містить зв'язувальні засоби, дезінтегранти, мастильні засоби або їх суміші.

11. Фармацевтичний склад за п. 10, де зв'язувальні засоби вибрані з групи, яка складається з альгінової кислоти, альгінату натрію, карбоксиметилцелюлози натрію, етилцелюлози, гідроксietилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, метилцелюлози, желатину, повідону, крохмалю, пентизованого крохмалю і їх сумішей.

12. Фармацевтичний склад за п. 10, де дезінтегранти вибрані з групи, яка складається з альгінової кислоти, альгінату натрію, карбоксиметилцелюлози натрію, мікрокристалічної целюлози, порошкової целюлози, кроскармелози натрію, кросповідону, пептизованого крохмалю, натрійкарбоксиметил крохмалю, крохмалю і їх сумішей.

13. Фармацевтичний склад за п. 10, де мастильний засіб вибраний з групи, яка складається зі стеарату кальцію, гліцерилмоностеарату, гліцерилпальмітостеарату, стеарату магнію, лаурилсульфату натрію, стеарилфумарату натрію, стеарату цинку або стеаринової кислоти, гідрогенізованої рослинної олії, поліетиленгліколю, бензоату натрію, тальку і їх сумішей.

14. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад містить ірбесартан або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 8 мг до 600 мг на стандартну лікарську форму.

15. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад містить інгібітор HMG-CoA редуктази в кількості від 0,5 мг до 100 мг на стандартну лікарську форму.

5 16. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад додатково містить поверхнево-активні речовини в першому шарі.

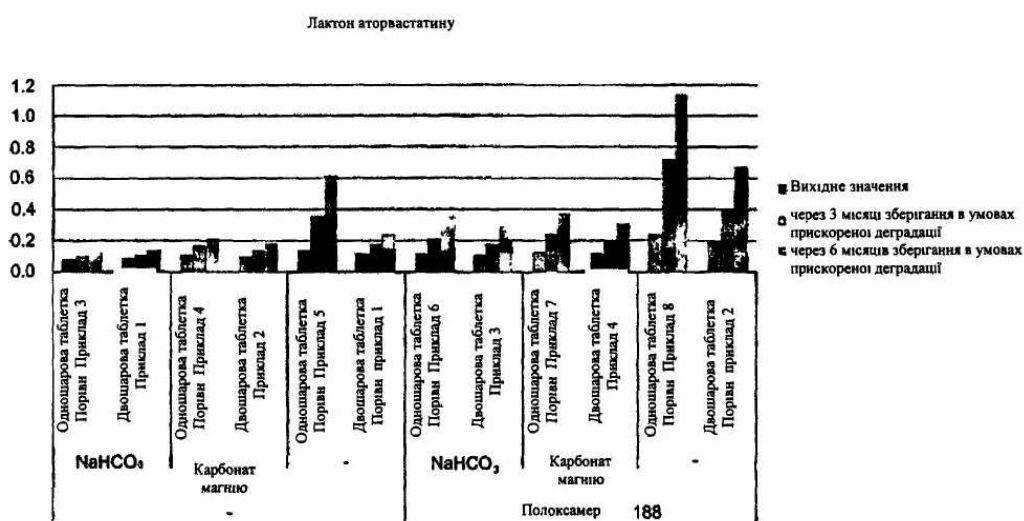
17. Фармацевтичний склад за п. 16, де поверхнево-активні речовини вибрані з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію, полоксамеру, поліетиленгліколю і їх сумішей.

10 18. Спосіб отримання фармацевтичного складу в формі таблетки за будь-яким з пп. 1-17, який включає стадії:

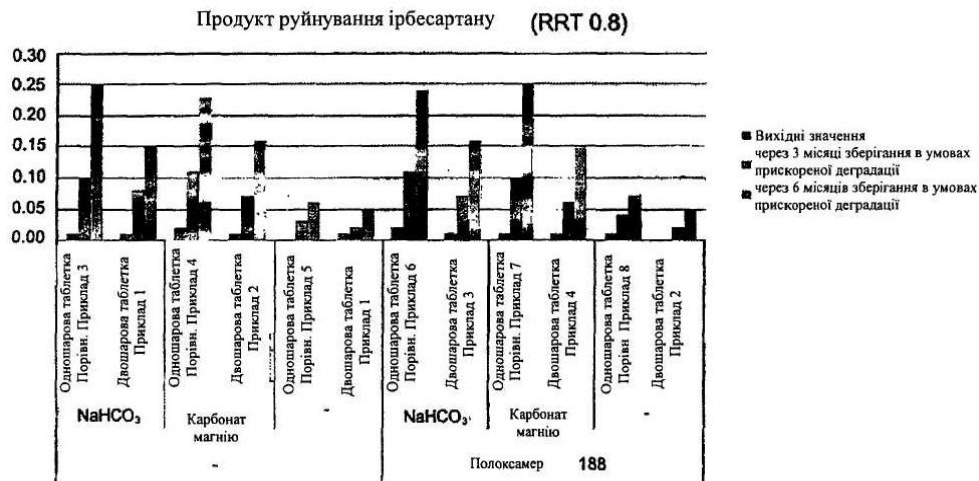
(i) гранулювання ірбесартану або його фармацевтично прийнятних солей з отриманням гранул для першого шару;

(ii) гранулювання суміші інгібітору HMG-CoA редуктази і основної добавки з отриманням гранул для другого шару; і

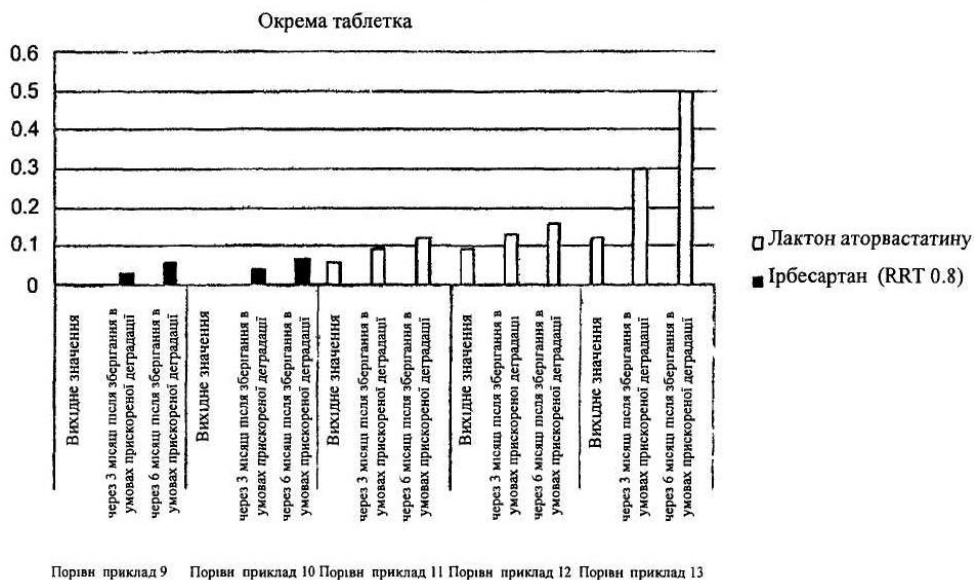
15 пресування гранул для першого шару і другого шару в двошарову таблетку, де основна добавка міститься тільки у другому шарі, де основна добавка являє собою NaHCO_3 , MgCO_3 або їх суміш.



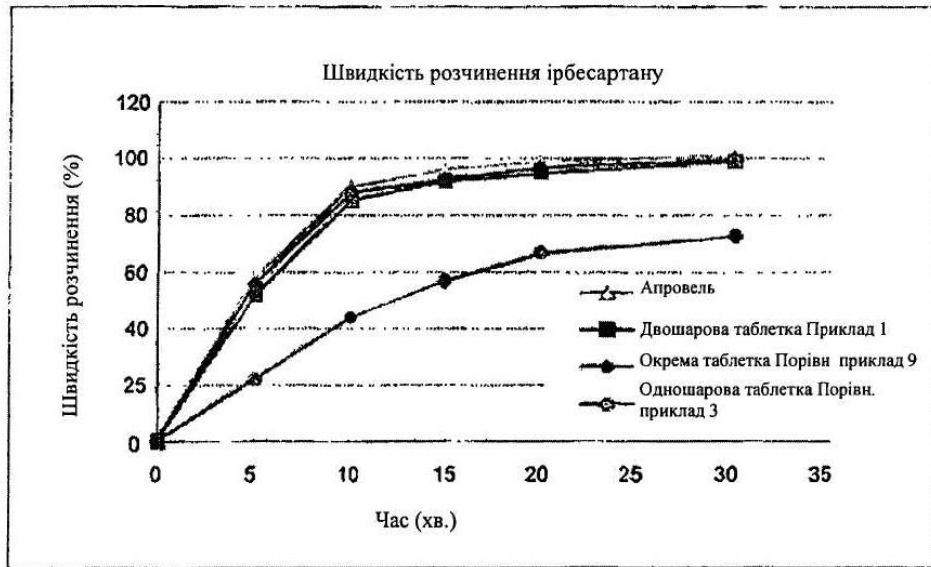
Фіг. 1



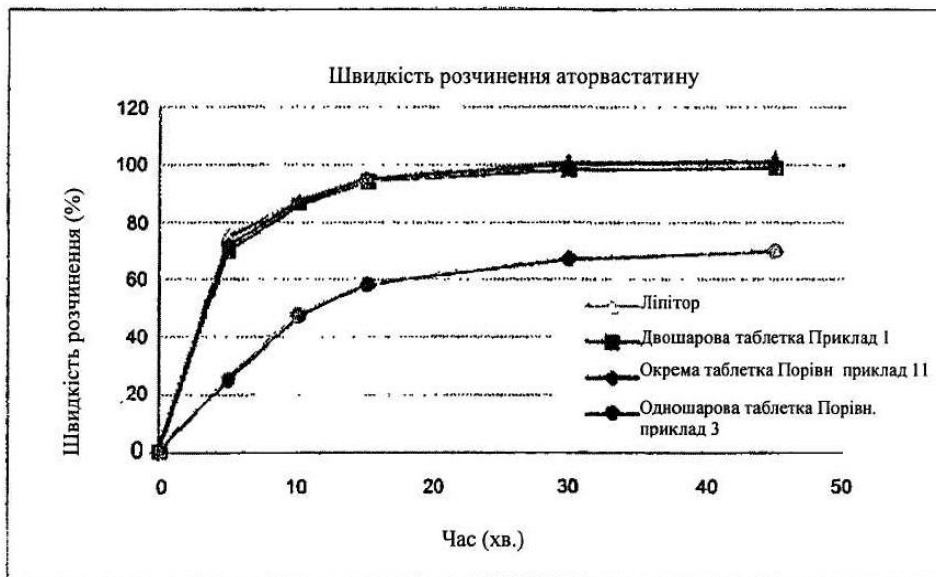
Фіг. 2



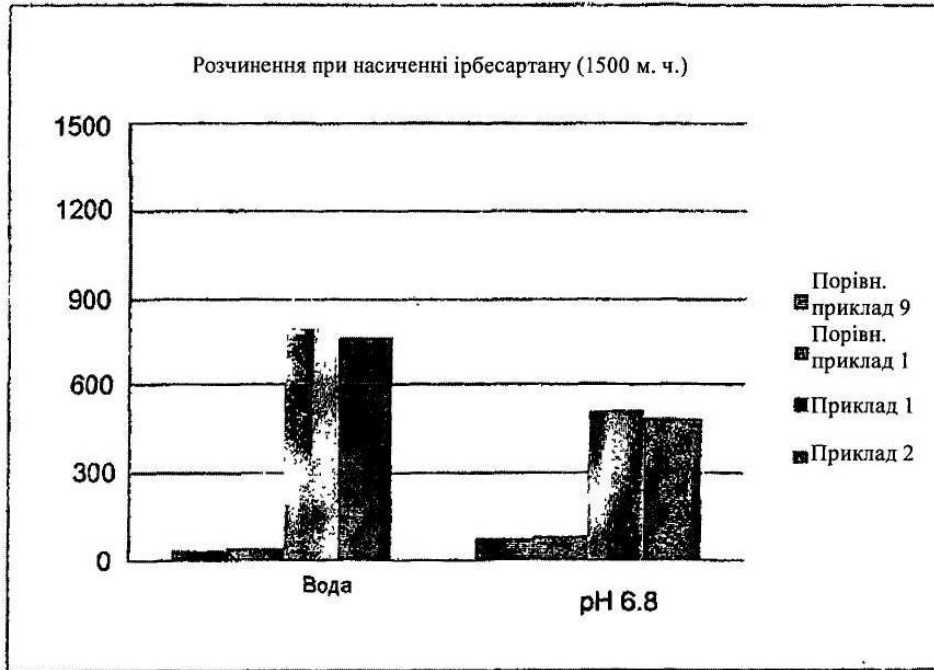
Фіг. 3



Фіг. 4

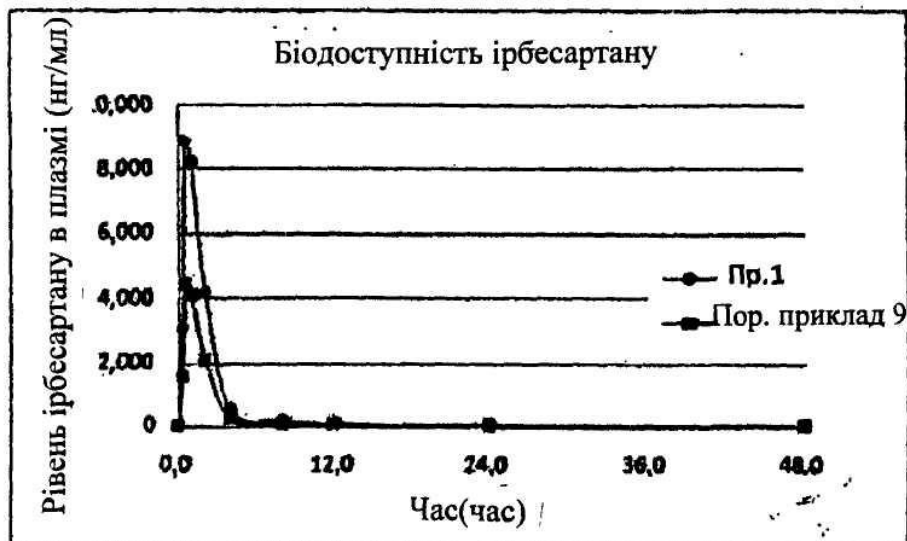


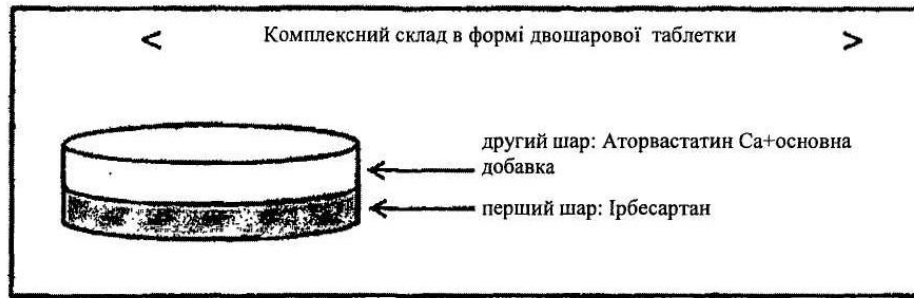
Фіг. 5



Фіг. 6

Фіг. 7





Фіг. 8

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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