



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105203** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

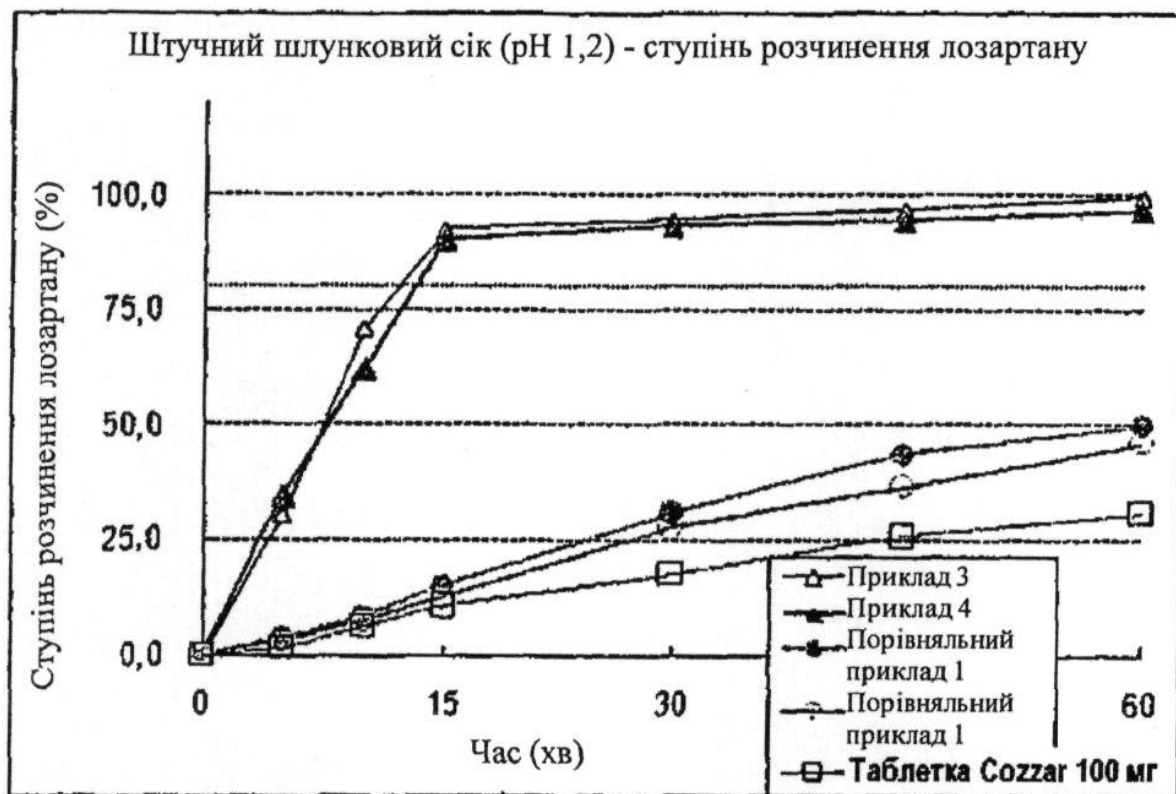
(21) Номер заявки: а 2011 10283	(72) Винахідник(и): Воо Дзонг Соо (KR), Парк Дзае Хіун (KR), Кім Йонг Іл (KR), Кім Кієонг Соо (KR), Йім Хо Таек (KR), Ім Дзі Хіун (KR)
(22) Дата подання заявки: 28.12.2009	(73) Власник(и): ХАНМІ САЙЄНС КО., ЛТД., 550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, Republic of Korea (KR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2014	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10-2009-0005840, 10-2009-0090540	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/069612 A; 12.06.2008 WO 2008/023869 A; 28.02.2008 WO 2005/070463 A; 04.08.2005 WO 2008/044862 A; 17.04.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.01.2009, 24.09.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: KR, KR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.09.2011, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/KR2009/007829, 28.12.2009	

(54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ АМЛОДИПІН І ЛОЗАРТАН

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції для профілактики і лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодинін і лозартан як активні інгредієнти і розпушувач, що являє собою суміш щонайменше двох компонентів, вибраних з групи, яка включає натрієкроскармеллозу, натрієкроскармеллозу і кросповідон.

UA 105203 C2



Фіг. 1

Галузь винаходу

Даний винахід стосується твердої фармацевтичної композиції для профілактики або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін і лозартан, яка підтримує високий і стабільний рівень ступенів розчинення амлодипіну і лозартану навіть в умовах низького рН.

5 Передумови винаходу

При лікуванні гіпертензії для зниження ризиків ускладнень, таких як коронарні захворювання серця і серцево-судинні захворювання, наприклад, удар, серцева недостатність і інфаркт міокарда, більш важливо підтримувати кров'яний тиск в нормальному діапазоні на постійній основі, чим просто знижувати сам рівень кров'яного тиску. Отже, потрібно, щоб агенти, що
10 знижують кров'яний тиск, були ефективні при тривалому лікуванні гіпертензії. Крім того, прогресивна терапія із застосуванням двох або більше лікарських засобів, що надають різні фармакологічні дії, робить можливою поліпшення превентивних або терапевтичних ефектів, знижуючи при цьому побічні ефекти, що з'являються внаслідок тривалого введення одного лікарського засобу.

Відомі ліки, що знижують кров'яний тиск, включають діуретики, симпатолітичні агенти і судинорозширювальні засоби. Судинорозширювальні засоби є ліками, що найбільш широко призначаються, які знижують кров'яний тиск, і поділяються на декілька груп відповідно до їх фармакологічної дії, які включають ACE (ангіотензин конвертуючий фермент)-інгібітори, антагоністи рецепторів ангіотензину II і блокатори кальцієвих каналів.

20 Амлодипін - це назва 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилату. Амлодипінбезилат продається в цей час як Novasc (торгова марка). Амлодипін являє собою блокатор кальцієвих каналів тривалої дії, який придатний для лікування серцево-судинних розладів, таких як стенокардія, гіпертензія і застійна серцева недостатність.

25 Лозартан - це назва 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанолу, який розкритий в патентах США №№ 5608075, 5138069 і 5153197. Лозартанкалій доступний комерційно як Cozaar (торгова марка). Лозартан блокує взаємодію ангіотензину II і його рецептора і застосовується, головним чином, для лікування гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічного периферійного порушення кровообігу, ішемії міокарда
30 (стенокардії), діабетичної невропатії і глаукоми, а також для попередження прогресування серцевої недостатності після інфаркту міокарда.

Заявники даного винаходу виявили, що комбінований препарат, який містить амлодипін і лозартан, які мають різну фармакологічну активність, придатний для лікування гіпертензії, і провели інтенсивні дослідження на такому комбінованому препараті. Однак, якщо комбінований
35 препарат амлодипіну і лозартану готують простим змішуванням двох ліків, відбувається небажане гелеутворення лозартану: лозартан швидко розчиняється в очищеній воді і легко вивільняється при відносно високому рН (наприклад, рН 6,8), але він дуже повільно вивільняється при низькому рН (наприклад, рН 2,0 або рН 1,2) внаслідок свого гелеутворення. У випадку Cozaar (торгова марка) використовують комерційно доступний препарат лозартану, кількість лозартану, що вивільняється протягом початкових 30 хвилин, складає менше 30% при
40 рН в діапазоні від 1,2 до 2,0. У такому комбінованому препараті амлодипіну і лозартану амлодипін може також бути вміщений в гелі лозартану.

Препарат, який вводиться перорально, звичайно піддається руйнуванню і розчиненню в шлунку, що має низький рН, і, отже, низький ступінь розчинення активного інгредієнта при
45 низькому рН в препараті може давати в результаті значне зниження його біодоступності.

Крім того, беручи до уваги той факт, що рН в шлунку нормальної дорослої людини широко варіюється в діапазоні від 1,0 до 3,5, і C_{max} лозартану після їди знижується приблизно на 10%, необхідно розробити такий комбінований препарат амлодипіну-лозартану, здатний підтримувати відносно постійний ступінь розчинення при таких варіаціях рН в шлунку.

50 Короткий зміст винаходу

Отже, метою даного винаходу є забезпечення твердої фармацевтичної композиції, що містить амлодипін і лозартан, яка демонструє мінімальну флуктуацію ступенів розчинення активних інгредієнтів при зміні рН, тобто високий і стабільний рівень ступенів розчинення амлодипіну і лозартану навіть в умовах низького рН.

55 Згідно з одним аспектом даного винаходу, забезпечена тверда фармацевтична композиція для попередження або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін і лозартан як активні інгредієнти і розпушувач, який являє собою суміш щонайменше двох компонентів, вибраних з групи, яка включає натрієкрохмальгліколят, натрієкроскармелозу і кросповідон.

Короткий опис креслень

Вказані вище і інші цілі і відмітні ознаки даного винаходу стануть ясні з наступного опису винаходу, взятого в поєднанні з прикладеними малюнками, на яких показане наступне:

фiг. 1 і 2: ступiнь розчинення лозартану в штучному шлунковому соку (рН 1,2) і в 0,01 н. HCl (рН 2,0), що спостерігаються для комбiнованих таблеток, отриманих в прикладах 3 і 4 і порiвняльних прикладах 1 і 5, і для таблетки Cozaar (торгова марка) (приклад дослiдження 2), вiдповiдно.

Докладний опис винаходу

Тверда фармацевтична композиція за даним винаходом, яка мiстить активнi iнгредiєнти амлодипiн і лозартан, а також щонайменше два специфiчнi розпушувачi, вибранi з натрiйкрохмальгiколяту, натрiйкроскармелози і кросповiдону, демонструє високi ступенi розчинення амлодипiну і лозартану в широкому дiапазонi рН, демонструючи при цьому достатню структурну мiцнiсть при отриманнi.

Лозартан, що використовується в даному винаходi, може являти собою одну з рiзноманiтних форм фармацевтично прийнятних солей. У одному варiантi фармацевтично прийнятна сiль лозартану являє собою лозартанкалiй.

У одному варiантi на основi препарату у виглядi стандартної дози (тверда форма для введення) лозартанкалiй звичайно використовують в кiлькостi вiд приблизно 10 до приблизно 500 мг. У iншому варiантi лозартанкалiй звичайно використовують в кiлькостi вiд приблизно 25 до приблизно 250 мг. У iншому варiантi лозартанкалiй звичайно використовують в кiлькостi вiд приблизно 50 до приблизно 200 мг. У iншому варiантi лозартанкалiй звичайно використовують в кiлькостi вiд приблизно 50 до приблизно 100 мг.

Амлодипiн, що використовується в даному винаходi, може являти собою одну з рiзноманiтних форм фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятнi солi амлодипiну включають солi гiдрохлорид, гiдробромiд, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат і камзилат, але не обмеженi цим. У одному варiантi фармацевтично прийнятна сiль амлодипiну являє собою амлодипiнбезилат або амлодипiнкамзилат. Також амлодипiн, що використовується в даному винаходi, може являти собою рацемiчний амлодипiн або S-амлодипiн.

У одному варiантi на основi препарату у виглядi стандартної дози (тверда форма для введення) звичайно використовують амлодипiн в кiлькостi вiд приблизно 1,25 до приблизно 20 мг. У iншому варiантi звичайно використовують амлодипiн в кiлькостi вiд приблизно 1,875 до приблизно 15 мг. У iншому варiантi звичайно використовують амлодипiн в кiлькостi вiд приблизно 2,5 до приблизно 10 мг. У iншому варiантi звичайно використовують амлодипiн в кiлькостi вiд приблизно 5 до приблизно 10 мг. Приписана кiлькiсть амлодипiну припускає кiлькiсть вiльного амлодипiну, присутню у вiдповiднiй твердiй формi для введення.

Композиція за винаходом мiстить фармацевтично прийнятнi добавки, прийнятнi для необхідного комбiнованого твердого препарату для введення амлодипiну-лозартану, зокрема, що важливо, мiстить серед iншого специфiчний розпушувач. У цьому вiдношеннi заявники даного винаходу виявили, що ступенi розчинення амлодипiну і лозартану значно залежать вiд типу і кiлькостi використовуваних розпушувачiв, особливо, при низькому рН. Отже, даний винахiд стосується твердої фармацевтичної композицiї, що мiстить специфiчнi типи і кiлькостi розпушувачiв, якi здатнi демонструвати оптимiзованi ступенi розчинення.

Термiн "розпушувач" означає матерiали, якi дiють, прискорюючи руйнування твердої композицiї в травному соку, пiдвищуючи тим самим ступiнь розчинення включеного в неї активного iнгредiєнта. Тим часом, надмiрне використання розпушувача не дозволяє досягнути високої мiцностi твердого препарату, що вимагає збереження його форми в процесi виробництва, упакування, транспортування або зберiгання. Тобто дуже важливо використовувати розпушувач прийнятної типу у прийнятнiй кiлькостi, щоб пiдвищити розчиннiсть твердого препарату, особливо, таблетки, не викликаючи небажаної структурної деформацiї.

У одному варiантi розпушувач, що використовується в даному винаходi, являє собою сумiш щонайменше двох компонентiв, вибраних з групи, яка включає натрiйкрохмальгiколят, натрiйкроскармелозу і кросповiдон. У iншому варiантi розпушувач являє собою сумiш натрiйкрохмальгiколяту і кросповiдону. У iншому варiантi розпушувач являє собою сумiш натрiйкрохмальгiколяту і натрiйкроскармелозу. У одному варiантi розпушувач можна використовувати в кiлькостi вiд приблизно 2,5 до приблизно 30 мас. % вiд загальної маси композицiї. У iншому варiантi розпушувач можна використовувати в кiлькостi вiд приблизно 5 до приблизно 15 мас. % вiд загальної маси композицiї.

Заявники даного винаходу виявили, що комбiнація двох або бiльше компонентiв з трьох компонентiв, якi згадуються вище, дає в результатi бажану структурну мiцнiсть і аспект

розчинення комбінованого препарату амлодипіну-лозартану. Крім того, за допомогою такої методики, як згадувана вище, в даному винаході можна досягти зниження загальної використовуваної кількості розпушувача, в результаті чого покращується продуктивність таблетування. Якщо використовують натрієкромальгліколят, натрієкроскармелозу або

5 кросповідон по одному, навіть при надмірній їх кількості, то не відбувається ефективного інгібування сповільнення розчинення в результаті гелеутворення лозартану, і часто важко приготувати препарат у вигляді форми для перорального прийому через незадовільну компресійну силу і високий ступінь абразивності.

10 Фармацевтично прийнятні добавки можуть включати розріджувачі, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт, цитрат натрію, фосфат кальцію, гліцин, крохмаль і їх суміш. У одному варіанті розріджувач можна використовувати в кількості від приблизно 15 до приблизно 90 мас. % від загальної маси композиції. У іншому варіанті розріджувач можна використовувати в кількості від приблизно 30 до приблизно 70 мас. % від загальної маси композиції.

15 Крім розріджувачів фармацевтично прийнятні добавки можуть включати стабілізуючі агенти, зв'язуючі і лубриканти.

У одному варіанті стабілізуючий агент, що використовується в даному винаході, може являти собою антиоксидант. Застосування антиоксиданту збільшує стабільності активних інгредієнтів відносно небажаної взаємодії з іншими фармацевтично прийнятними добавками в процесі перемішування і відносно деформації під дією тепла і вологи з часом, даючи в

20 результаті значне підвищення стабільності комбінованого препарату амлодипіну-лозартану. Типові приклади антиоксидантів, що використовуються в даному винаході, включають бутильований гідрокситолуол (БНТ), бутильований гідроксіанізол (БНА), аскорбінову кислоту, аскорбилпальмітинову кислоту, етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА), піросульфід натрію і їх суміш. У одному варіанті антиоксидант являє собою бутильований гідрокситолуол.

25 Типові приклади зв'язуючого, що використовується в даному винаході, включають гідроксипропілцелюлозу (НРС), гідроксипропілметилцелюлозу (НРМС), полівінілпіролідон, макрогол, силікатні похідні, такі як твердий діоксид кремнію, синтезований алюмосилікат, силікат кальцію і метасилікаталюмінат магнію, фосфати, такий як моногідрофосфат кальцію, карбонати, такі як карбонат кальцію, і їх суміш.

30 Типові приклади лубрикантів, що використовуються в даному винаході, включають стеаринову кислоту, металстеарат, наприклад, стеарат кальцію і стеарат магнію, тальк, колоїдний діоксид кремнію, жирнокислотний ефір сахарози, гідровані рослинні олії, воски, що мають високі температури плавлення, жирнокислотні ефіри гліцерину, дибегенат гліцерину і їх суміш.

35 Композиція за винаходом, яка містить амлодипін і лозартан, може забезпечити поліпшені превентивні або терапевтичні ефекти при серцево-судинних розладах, таких як стенокардія, гіпертензія, артеріальний вазоспазм, глибока вена, гіпертрофія серця, церебральний інфаркт, застійна серцева недостатність і інфаркт міокарда.

40 Композицію за винаходом можна вводити у вигляді таблетки, капсули або множин частинок різними способами перорального введення, в тому числі, в ротову порожнину, в рот і під'язично. У одному варіанті композицію за винаходом можна приготувати у вигляді таблетки і приймати перорально. Композицію за винаходом можна легко приготувати у вигляді таблетки за допомогою змішування компонентів і спільного їх таблетування.

45 У одному варіанті така таблетка, отримана з композиції за винаходом, може мати зовнішній покривний шар. Таблетка повинна мати відповідну твердість, тобто середню твердість в діапазоні від 5 до 30 кП, що визначається до утворення необов'язкового покривного шару.

Покривний шар може складатися з будь-якої із звичайних високомолекулярних сполук, яка здатна утворювати покривну плівку. Кількість покриття потрібно знизити до мінімуму для простоти введення і ефективності виробництва, і вона може складати від приблизно 1 до

50 приблизно 10 мас. % від загальної маси препарату. У іншому варіанті вона може складати від приблизно 3 до приблизно 5 мас. % від загальної маси препарату.

Передбачається, що наступні приклади додатково ілюструють даний винахід, не обмежуючи його об'єм.

Приклад 1: отримання комбінованої таблетки - (I)

Змішана частина

Лозартанкалій 100,0 мг

Амлодипінкамзилат 7,84 мг (5 мг амлодипіну)

Мікрокристалічна целюлоза 250,0 мг

Маніт 63,16 мг

Натрійкрохмальгліколят	15,0 мг
Кросповідон	15,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Лубрикант	
Стеарат магнію	4,0 мг

Лозартанкалій, амлодипінкамзилат, мікрокристалічну целюлозу, маніт, натрійкрохмальгліколят, кросповідон і полівінілпіролідон, кожний компонент, пропускають через сито 20 меш і змішують в міксері V-типу протягом 30 хвилин. Після цього додають туди прийнятну кількість стеарату магнію (лубрикант), перемішують протягом 5 хвилин і суміш, яка вийшла в результаті, піддають таблетуванню з компресійною силою приблизно 20 кН, використовуючи роторну машину для таблетування (Sejong Pharmatek, MRC-45) і отримуючи комбіновану таблетку лозартан 100 мг - амлодипін 5 мг.

Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 19,7 кП і 0,1%, відповідно, при визначенні з використанням пристосування для визначення твердості і стирання (25 об./хв., 100-кратне вільне падіння), це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 2: отримання комбінованої таблетки - (II)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання 15 мг натрієвкроскармелози замість 15 мг кросповідону. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 18,5 кП і 0,0%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 3: отримання комбінованої таблетки - (III)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання кожного компонента з натрієвкрохмальгліколяту і кросповідону в кількості 25 мг. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 15,3 кП і 0,2%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 4: отримання комбінованої таблетки - (IV)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання натрієвкрохмальгліколяту в кількості 25 мг при використанні 25 мг натрієвкроскармелози замість 15 мг кросповідону. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 14,5 кП і 0,1%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 5: отримання комбінованої таблетки - (V)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання кросповідону в кількості 25 мг при використанні 25 мг натрієвкроскармелози замість 15 мг натрієвкрохмальгліколяту. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 17,1 кП і 0,1%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 6: отримання комбінованої таблетки - (VI)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання кожного компонента з натрієвкрохмальгліколяту і кросповідону в кількості 25 мг, при цьому додатково використовують натрієвкроскармелозу в кількості 25 мг. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 11,7 кП і 0,3%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 7: отримання комбінованої таблетки - (VII)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання кожного компонента з натрієвкрохмальгліколяту і кросповідону в кількості 40 мг. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 11,2 кП і 0,2%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Приклад 8: отримання комбінованої таблетки - (VIII)

Комбіновану таблетку лозартан 50 мг - амлодипін 5 мг отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання лозартанкалію в кількості 50 мг. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 16,9 кП і 0,3%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

Порівняльний приклад 1: отримання комбінованої таблетки - (IX)

Змішана частина	
Лозартанкалій	100,0 мг
Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Мікрокристалічна целюлоза	250,0 мг

Маніт	63,16 мг
Натрійкрохмальгліколят	40,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Лубрикант	
Стеарат магнію	4,0 мг

Комбіновану таблетку лозартан 100 мг - амлодипін 5 мг отримують, повторюючи методику прикладу 1, використовуючи специфічні компоненти, які показані вище. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 14,3 кП і 0,3%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

5 Порівняльний приклад 2: отримання комбінованої таблетки - (X)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику порівняльного прикладу 1, за винятком використання натрійкрохмальгліколяту в кількості 80 мг. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 4,7 кП і 1,2%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є недостатньою і абразивність поганою.

10 Порівняльний приклад 3: отримання комбінованої таблетки - (XI)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику порівняльного прикладу 1, за винятком використання 40 мг натрієвокарбонату замість 40 мг натрійкрохмальгліколяту. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 12,5 кП і 0,2%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

15 Порівняльний приклад 4: отримання комбінованої таблетки - (XII)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику порівняльного прикладу 1, за винятком використання 40 мг кальційкарбонату замість 40 мг натрійкрохмальгліколяту. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 14,9 кП і 0,2%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

20 Порівняльний приклад 5: отримання комбінованої таблетки - (XIII)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику порівняльного прикладу 1, за винятком використання суміші 25 мг кальційкарбонату і 25 мг кукурудзяного крохмалю замість 40 мг натрійкрохмальгліколяту. Середня твердість і ступінь абразивності отриманої таким чином таблетки становлять 15,3 кП і 0,1%, відповідно, це передбачає, що міцність таблетки є хорошою.

25 Тут далі складі і властивості (твердість і ступені абразивності) препаратів, отриманих в прикладах 1-8 і порівняльних прикладах 1-5, показані в таблиці 1.

Таблиця 1

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8	Порівняльний приклад 1	Порівняльний приклад 2	Порівняльний приклад 3	Порівняльний приклад 4	Порівняльний приклад 5
Процент розпушувача (%)	6,5	6,5	10,4	10,4	10,4	14,9	15,7	7,3	8,5	15,7	8,5	8,5	10,4
(a)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
(b)	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84	7,84
(c)	15	15	25	25	-	25	40	15	40	80	-	-	-
(d)	15	-	25	-	25	25	40	15	-	-	-	-	-
(e)	-	15	-	25	25	25	-	-	-	-	40	-	-
(f)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	25
(g)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
(h)	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
(i)	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16	63,16
(j)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
(k)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Загальна маса (мг/таблетка)	460	460	480	480	480	505	510	410	470	510	470	470	480
Твердість (кП)	19,7	18,5	15,3	14,5	17,1	11,7	11,2	16,9	14,3	4,7	12,5	14,9	15,3
Стирання	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,3	0,2	0,3	0,3	1,2	0,2	0,2	0,1

- (a) лозартанкалій;
 (b) амлодипінкамзилат;
 (c) натрієкрохмальгліколят;
 (d) кросповідон;
 (e) натрієкроскармелоза;
 (f) кальційкарбоксиметилцелюлоза;
 (g) кукурудзяний крохмаль;
 (h) мікрокристалічна целюлоза;
 (i) маніт;
 (j) полівінілпіролідон;
 (k) стеарат магнію.

Приклад дослідження 1: тест на розчинення амлодипіну

- 5 Комбіновані таблетки лозартану-амлодипіну, отримані в прикладах 1-8 і порівняльних прикладах 1-5, кожний тип, піддають тесту на розчинення ліків в наступних умовах. Результати показані в таблиці 2.

Умови дослідження

Ефлюент: 900 мл штучного шлункового соку (pH 1,2).

Система для дослідження розчинення: USP лопатевий метод, 50 об./хв.

- 10 Температура: 37°C.

Аналітичні умови

Колонка: колонка з нержавіючої сталі (внутрішній діаметр: 4,6 мм, довжина: 15 см), заповнена октадецилсиланізованим силікагелем для 5 мкм рідинної хроматографії.

Рухома фаза: суміш метанолу і 0,03 М дигідрофосфату калію (600:400, об./об.).

- 15 Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (350 нм).

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв.

Впорскуваний об'єм: 20 мкл.

Таблиця 2

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8	Порівняльний приклад 1	Порівняльний приклад 2	Порівняльний приклад 3	Порівняльний приклад 4	Порівняльний приклад 5
(1)	75,3	77,2	90,5	92,8	88,8	92,1	93,5	92,5	38,3	56,2	45,5	26,3	25,3
(2)	90,9	90,2	95,1	99,4	96,2	95,9	98,1	99,0	52,1	75,4	68,4	40,2	41,5

(1) Ступінь розчинення амлодипіну за 30 хвилин (%).

(2) Ступінь розчинення амлодипіну за 60 хвилин (%).

5 Як показано в таблиці 2, ступені розчинення амлодипіну за 30 і 60 хвилин для комбінованих таблеток, отриманих в прикладах 1-8, становлять 75% або більше і 90% або більше, відповідно, тоді як ці величини для таблеток, отриманих в порівняльних прикладах 1-5, демонструють навіть менші ступені розчинення амлодипіну. Зокрема, хоч таблетка, отримана в порівняльному прикладі 2, має низьку твердість 4,7 кП, для неї ступінь розчинення амлодипіну за 30 хвилин не виходить за межі 60%.

Приклад дослідження 2: тест на розчинення лозартану

10 Комбіновані таблетки, отримані в прикладах 3 і 4 і порівняльних прикладах 1 і 5, і таблетку Cozaar 100 мг (торгова марка), кожний тип, піддають тесту на розчинення ліків в наступних умовах. Результати показані на фіг. 1 і 2.

Умови дослідження

Ефлюент: 900 мл штучного шлункового соку (pH 1,2) або 0,01 н. HCl (pH 2,0).

15 Система для дослідження розчинення: USP лопатевий метод, 50 об./хв.

Температура: 37°C.

Аналітичні умови

Колонка: колонка з нержавіючої сталі (внутрішній діаметр: 4,6 мм, довжина: 15 см), заповнена октадецилсиланізованим силікагелем для 5 мкм рідинної хроматографії.

20 Рухома фаза:

рухома фаза А - фосфатний буфер:ацетонітрил (850:150, об./об.);

рухома фаза В - ацетонітрил;

система з градієнтом концентрації

Час (хвилини)	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

25

Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (250 нм).

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв.

Впорскуваний об'єм: 10 мкл.

Результати

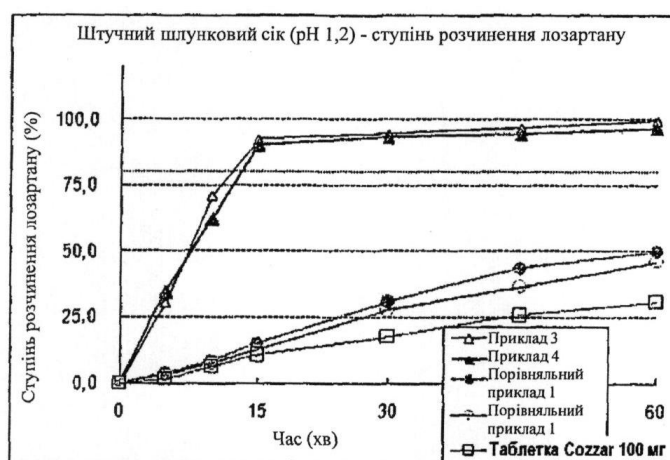
30 Вказану вище систему для дослідження розчинення (USP лопатевий метод, 50 об./хв.) найбільш широко застосовують для пероральних препаратів з метою оцінки ступеню розчинення ліків, і використовуваний ефлюент (штучний шлунковий сік (pH 1,2) або 0,01 н. HCl (pH 2,0)) має рН такий же, як в шлунково-кишковому тракті.

35 Як показано на фіг. 1 і 2, комбіновані таблетки, отримані в прикладах 3 і 4, демонструють навіть більш високі ступені розчинення лозартану, ніж відповідні величини для таблеток, отриманих в порівняльних прикладах 1 і 5 і таблетки Cozaar (торгова марка), яка являє собою препарат, що містить тільки лозартан.

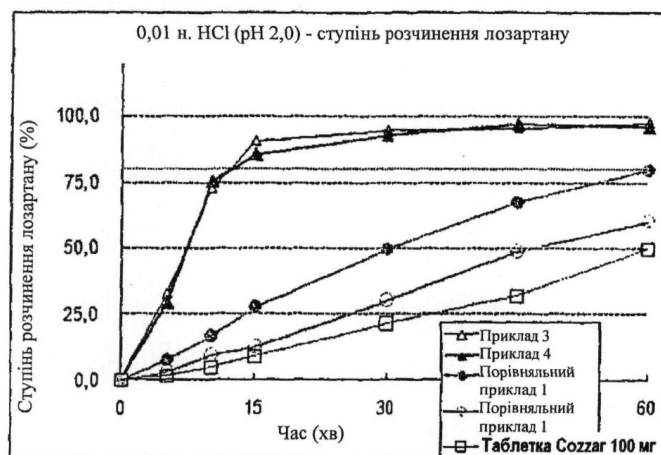
40 При тому, що винахід описаний відносно певних вище варіантів, потрібно визнати, що фахівець в даній галузі може робити різні модифікації і зміни у винаході, які також потрапляють в об'єм винаходу, який визначений прикладеною формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда фармацевтична композиція для попередження або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін і лозартан як активні інгредієнти і розпушувач, який являє собою суміш щонайменше двох компонентів, вибраних з групи, яка включає натрійкрохмальгліколят, натрійкроскармелозу і кросповідон.
2. Композиція за п. 1, де розпушувач являє собою суміш натрійкрохмальгліколяту і кросповідону.
3. Композиція за п. 1, де розпушувач являє собою суміш натрійкрохмальгліколяту і натрійкроскармелози.
4. Композиція за п. 1, де розпушувач використовують в кількості від приблизно 2,5 до приблизно 30 мас. % від загальної маси композиції.
5. Композиція за п. 4, де розпушувач використовують в кількості від приблизно 5 до приблизно 15 мас. % від загальної маси композиції.
6. Композиція за п. 1, де серцево-судинні розлади вибрані з групи, яка включає стенокардію, гіпертензію, артеріальний (судинний) вазоспазм, глибоку вену, гіпертрофію серця, церебральний інфаркт (мозку), застійну серцеву недостатність і інфаркт міокарда.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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