



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92641** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/4422
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 9/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНОВАНА ПРЕПАРАТИВНА ФОРМА, ЯКА МІСТИТЬ АМЛОДИПІН ТА ЛОЗАРТАН

1

2

(21) a200814649

(22) 07.12.2007

(24) 25.11.2010

(86) PCT/KR2007/006352, 07.12.2007

(31) 10-2006-0124552

(32) 08.12.2006

(33) KR

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) ВОО ДЗОНГ-СОО, KR, ЙІ ХОНГ ГІ, KR, ЧІ
МООН-ХІУК, KR, КІМ КІОУНГ СОО, KR

(73) ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД., KR

(56) Kohlmann O Jr, Oigman W, Mion D Jr, et al. The
"LOTHAR" Study: Evaluation of Efficacy and
Tolerability of the Fixed Combination of Amlodipine
and Losartan in the Treatment of Essential
Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2006 Jan;86(1):39-51
US 2006/0110450 A1, 25.05.2006

(57) 1. Комбінована препаративна форма для за-
побігання або лікування серцево-судинних розла-
дів, яка містить амлодипін або його фармацевтично
прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично
прийнятну сіль, в якій амлодипін
або його фармацевтично прийнятна сіль і лозар-
тан або його фармацевтично прийнятна сіль фізи-
чно відділені одне від одного.

2. Комбінована препаративна форма за п. 1, яку
одержують способом, що включає стадії гранулю-
вання амлодипіну або його фармацевтично при-
йнятної солі для одержання частини амлодипіну в
гранулах і змішування частини, що містить гранули
амлодипіну, із сумішшю, що містить лозартан або
його фармацевтично прийнятну сіль.

3. Комбінована препаративна форма за п. 2, яка
додатково містить покривний шар, утворений на
частині, що містить гранули амлодипіну.

4. Комбінована препаративна форма за п. 2, яка
виконана у вигляді двошарової таблетки, в якій
амлодипін або його фармацевтично прийнятна
сіль і лозартан або його фармацевтично прийнят-
на сіль відповідно утворюють окремі шари.

5. Комбінована препаративна форма за п. 2, в якій
частина, що містить гранули амлодипіну, додатко-
во містить фармацевтично прийнятні наповнювачі.

6. Комбінована препаративна форма за п. 5, в якій
частина, що містить гранули амлодипіну, містить
амлодипін і фармацевтично прийнятні наповнюва-
чі в кількостях, що за ваговим співвідношенням
знаходяться в діапазоні від 1:10 до 1:60.

7. Комбінована препаративна форма за п. 1, яку
одержують способом, що включає стадію покриття
таблетки лозартану або його фармацевтично при-
йнятної солі шаром амлодипіну або його фарма-
цевтично прийнятної солі.

8. Комбінована препаративна форма за п. 7, яка
додатково містить розділювальний шар, розташо-
ваний між таблеткою лозартану або його фарма-
цевтично прийнятної солі і покривним шаром ам-
лодипіну або його фармацевтично прийнятної
солі.

9. Комбінована препаративна форма за п. 1, в якій
фармацевтично прийнятною сіллю амлодипіну є
камсилат амлодипіну.

10. Комбінована препаративна форма за п. 1, в
якій фармацевтично прийнятною сіллю лозартану
є лозартан калію.

11. Комбінована препаративна форма за п. 1, в
якій серцево-судинні розлади вибирають з групи,
що складається зі стенокардії, гіпертонії, артеріа-
льного вазоспазму, тромбозу глибокої вени, сер-
цевої гіпертрофії, церебрального інфаркту, застій-
ної серцевої недостатності і інфаркту міокарда.

12. Спосіб одержання комбінованої препаративної
форми за п. 2, який включає наступні стадії:

а) вологу грануляцію і висушування суміші амло-
дипіну або його фармацевтично прийнятної солі і
фармацевтично прийнятих наповнювачів з одер-
жанням частини, що містить гранули амлодипіну; і
b) змішування частини, що містить гранули амло-
дипіну, одержаної на стадії а), із сумішшю, що мі-
стить лозартан або його фармацевтично прийнятну
сіль і фармацевтично прийнятні наповнювачі.

(13) **C2**

(11) **92641**

(19) **UA**

Даний винахід стосується композиції для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, і способу її одержання.

Гіпертонічну хворобу можна класифікувати як есенційну (первинну) або вторинну гіпертонію, більша частина (приблизно 90-95%) гіпертонічних захворювань належить до класу есенційної гіпертонії. У той час як вторинна гіпертонія, як правило, піддається лікуванню корекцією відомих причин, есенційну гіпертонію, точні причини якої досі не з'ясовані, звичайно лікують релаксацією, дієтотерапією і лікувальною фізкультурою, які за вибором поєднуються з медикаментозним лікуванням. Важливими гіпотензивними лікарськими препаратами є діуретики, симпатолічні агенти і судинорозширювальні препарати. Судинорозширювальні препарати, які є гіпотензивними ліками, що найчастіше виписуються залежно від їх фармакологічної дії, поділяються на декілька груп, які включають: інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), антагоністи, рецептора ангіотензину II і блокатори кальцієвих каналів.

При лікуванні гіпертонії задача підтримувати кров'яний тиск на постійному рівні, який знаходиться в діапазоні нормальних значень, є більш важливою, ніж задача просто знизити сам кров'яний тиск, оскільки це знижує ризики ускладнень, таких як ішемічна хвороба серця і захворювання серцево-судинної системи, наприклад, удар, серцева недостатність і інфаркт міокарда. Відповідно, гіпотензивні агенти повинні бути ефективні для тривалого лікування гіпертонії. Крім того, застосування прогресивної терапії, яка включає використання комбінації двох і більше препаратів, що мають різну фармакологічну дію, робить можливим поліпшення превентивних або терапевтичних ефектів, при одночасному зниженні побічних ефектів, які з'являються при тривалому введенні одного лікарського препарату.

З цієї причини винахідники даного винаходу зробили спробу розробити поліпшену композицію для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, яка не мала б описаних вище недоліків, і виявили, що фармацевтична композиція, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, має різну фармакологічну активність.

Таким чином, метою даного винаходу є надання фармацевтичної композиції для запобігання і лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, що має різну фармакологічну активність.

Іншою метою даного винаходу є спосіб одержання вказаної композиції.

Відповідно до одного з аспектів даного винаходу забезпечується композиція для запобігання і лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль.

Короткий опис креслень

Вказані вище і інші цілі і ознаки даного винаходу стануть очевидні з подальшого опису винаходу, який логічно пов'язаний з супроводжуваними кресленнями, на яких, відповідно, представлені:

фіг. 1: графік, на якому представлена швидкість розчинення амлодипіну, одержана в Контрольному прикладі 1;

фіг. 2: графік, на якому представлена швидкість розчинення лозартану, одержана в Контрольному прикладі 2;

фіг. 3: графік, на якому представлена швидкість розчинення амлодипіну, одержана в Контрольному прикладі 3;

фіг. 4: графік, на якому представлена швидкість розчинення амлодипіну, одержана в Контрольному прикладі 4;

фіг. 5: графік, на якому представлена швидкість розчинення амлодипіну, одержана в Контрольному прикладі 5.

Докладний опис винаходу

Амлодипін - це непатентоване найменування 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетоксиметил)-4-(2-хлорофеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-піридин дикарбоксилату, в Європейському патенті EP № 89167 розкриваються різні форми фармацевтично прийнятних солей амлодипіну. Фармацевтично прийнятні солі амлодипіну, використовувані у даному винаході, можуть бути одержані з використанням кислот, які утворюють нетоксичні, фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти, включаючи, але не обмежуючись ними, такі солі, як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат і камсилат. Серед солей приєднання кислоти в даний час безилат амлодипіну продається під найменуванням Новаск (Novasc, товарний знак), корейський патент № 452491 розкриває сіль камсилату амлодипіну, що має поліпшені фізичні властивості, тобто більш високу розчинність і стабільність в порівнянні з безилатом амлодипіну. Відповідно, найбільш переважною фармацевтично прийнятною сіллю амлодипіну, яка може бути використана у даному винаході, є камсилат амлодипіну. Амлодипін є блокатором кальцієвих каналів тривалої дії, корисним при лікуванні серцево-судинних розладів, таких як стенокардія, гіпертонія, застійна серцево-судинна недостатність. Однак, описано, що тривала гіпотензивна терапія амлодипіном часто викликає побічні ефекти, такі як дозозлімітуючий периферичний набряк, особливо набряк кісточки. Вважається, що викликаний амлодипіном набряк кісточки відбувається через переважне розширення передкапілярних артеріол в нозі і результируючий викид рідини в інтерстиціальний простір. Запропонована денна доза амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі становить 0,5-20 мг, переважно 1-10 мг, найбільш переважно 5-10 мг.

Лозартан - це непатентоване найменування 2-бутил-4-хлоро-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанолу, який розкритий в американських патентах US №№ 5608075, 5138069 і 5153197. Лозартан калію в цей

час доступний під назвою Козаар (Cozaar, товарний знак). Відповідно, фармацевтично прийнятною сілью лозартану, яка може бути використана у даному винаході, є лозартан калію. Лозартан, блокуючий взаємодію ангіотензину II і його рецептора, головним чином, використовується для лікування гіпертонії, серцевої недостатності, ішемічного периферичного циркуляторного розладу, ішемії міокарда (стенокардії), діабетичної невропатії і глаукоми, а також для запобігання прогресуванню постінфарктної серцевої недостатності. Хоча описується, що лозартан лише в рідких випадках викликає кашель або набряки, його прийняття іноді приводить до таких побічних ефектів як запаморочення або ортостатична гіпотонія. Запропонована денна доза лозартану або його фармацевтично прийнятної солі становить 0,1-500 мг, переважно 1-200 мг, найбільш переважно 25-200 мг.

Композиція за винаходом, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, може дозволити досягнути поліпшених превентивних або терапевтичних ефектів при серцево-судинних розладах, таких як стенокардія, гіпертонія, артеріальний вазоспазм, глибока вена, серцева гіпертрофія, церебральний інфаркт, застійна серцева недостатність і інфаркт міокарда, в порівнянні зі стандартними препаративними формами, які містять тільки один препарат, при одночасному зниженні побічних ефектів цих двох лікарських препаратів.

Як би там не було, препаративна форма, що містить амлодипін і лозартан, за даним винаходом не може бути одержана просто змішуванням двох лікарських препаратів через наступні причини.

Першою проблемою є перетворення лозартану в гель. Лозартан добре розчиняється у воді при високих значеннях рН, наприклад, при рН 4,0 або рН 6,8, однак, він дуже повільно вивільняється у водних медичних препаратах при низьких значеннях рН (наприклад, рН 2,0 або рН 1,2) через перетворення в гель. Відповідно, очікувана швидкість розчинення і біодоступність комбінованої препаративної форми, що містить лозартан, будуть незадовільними, оскільки при пероральному введенні препаративна форма спочатку піддається впливу кисло-го шлункового соку, який має низькі значення рН. Далі, амлодипін може виявитися заблокованим всередині препаративної форми через перетворення лозартану в гель. Наприклад, як можна побачити з фіг. 1, що є результатом контрольного Прикладу 1, таблетка, одержана простим змішуванням двох лікарських препаратів, не задовольняє критерію розчинення амлодипіну, тобто 80% за 30 хвилин. Таким чином, прийнятна комбінована препаративна форма не повинна приводити до виникнення проблеми перетворення лозартану в гель, навіть в умовах низьких значень рН.

Друга проблема полягає в тому, що стабільність лікарського препарату в препаративній формі, одержаній простим змішуванням двох ліків, швидко знижується через несприятливий вплив лозартану на стабільність амлодипіну.

Відповідно, в об'єм даного винаходу також включається комбінована препаративна форма

амлодипіну і лозартану, в якій контакт між двома лікарськими препаратами мінімізований шляхом фізичного відділення амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі від лозартану або його фармацевтично прийнятної солі, що приводить до поліпшення швидкостей розчинення і стабілізує амлодипін і лозартан.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного винаходу комбінована препаративна форма амлодипін-лозартан може бути одержана з використанням розділюваних гранул або форм амлодипіну з метою фізично відділити амлодипін від лозартану в препаративній формі. Тобто, комбінована препаративна форма за винаходом може бути одержана способом, який включає наступні стадії: 1) гранулювання амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі з одержанням окремих гранул; і 2) змішування окремих гранул із сумішшю, що містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль. Комбіновані препаративні форми в Прикладах 1-4, одержані цим методом, мають підвищену швидкість розчинення амлодипіну при збереженні задовільної швидкості розчинення лозартану (див. таблицю 1) в порівнянні з комбінованою препаративною формою в Контрольному Прикладі 1, в якому таблетка одержана з використанням простої суміші амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі і лозартану або його фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу комбінована препаративна форма за винаходом може мати форму двошарової таблетки з амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі і лозартану або його фармацевтично прийнятної солі. Як описано в Прикладі 8, двошарова таблетка може бути одержана формуванням окремих гранул амлодипіну в таблетку в прес-машині для одержання двошарових таблеток, змішуванням одержаної таблетки із сумішшю, що містить лозартан, і формуванням одержаної суміші в двошарову таблетку. Одержана таким чином двошарова таблетка має підвищену швидкість розчинення амлодипіну, подібну швидкості, яка спостерігається для препаративної форми з Прикладу 1, що подано на фіг. 4.

Відповідно до ще одного варіанта здійснення даного винаходу комбінована препаративна форма за винаходом або двошарова таблетка, одержана з використанням гранул амлодипіну, можуть на доповнення містити шар покриття між амлодипіновим і лозартановим компонентами, який може бути одержаний способом, який включає стадії розпилення покривного матеріалу по окремим гранулам амлодипіну, висушування покритих гранул і змішування покритих гранул з лозартаном.

Відповідно до ще одного варіанта здійснення даного винаходу препаративна форма за винаходом, в якій амлодипін і лозартан відділені один від одного, може мати форму таблетки лозартану, покритої амлодипіном. Така таблетка може бути одержана способом, який включає стадії розчинення або диспергування амлодипіну в препаративній формі для покриття і покриття таблетки лозартану одержаним диспергуючим агентом. Така таблетка може на доповнення містити відділяю-

чий шар між таблеткою лозартану і покривним шаром з амлодипіном. Препаративна форма для покриття, використовувана в процесі диспергування амлодипіну, може бути розчином одного з відомих покривних матеріалів, які можуть включати, але не обмежуються ними, метилцелюлозу (МЦ), етилцелюлозу (ЕЦ), гідроксietилцелюлозу (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) і полівінілпіролідон (ПВП).

Отже, в подальшому варіанті здійснення винаходу в об'єм даного винаходу також включається композиція для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, в якій частина, що містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль, відділена від частини, що містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в об'єм даного винаходу також включається композиція для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, яка одержується окремим гранулюванням амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі з одержанням частини, що містить гранули амлодипіну, і змішуванням частини, що містить гранули амлодипіну, із сумішшю, що містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль. Композиція за даним винаходом може на доповнення містити покривний шар на гранулах амлодипіну.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в об'єм даного винаходу також включається композиція для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, яка виконана у вигляді двошарової таблетки, в якій амлодипін або його фармацевтично прийнятна сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятна сіль утворюють явно виражені окремі шари. Далі, двошарова таблетка за винаходом може на доповнення містити покривний шар на шарі амлодипіну.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в об'єм даного винаходу також включається композиція для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, яка виконана у вигляді таблетки лозартану або його фармацевтично прийнятної солі, покритої амлодипіном або його фармацевтично прийнятною сіллю. Далі, композиція за даним винаходом може на доповнення містити розділовий шар, розташований між таблеткою лозартану і покривним шаром амлодипіну.

Композиція за винаходом для запобігання або лікування серцево-судинних розладів, гранули амлодипіну і суміші, що містить лозартан, можуть, відповідно, містити фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі. Фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть включати мікрокристалічну целюлозу, лактозу, цитрат натрію, фосфат ка-

льцію, гліцин, крохмаль, дезінтегратори (наприклад, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кроскармелоза натрію і складні силікати) і зв'язувальні речовини для гранулювання (наприклад, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), цукроза, желатин і аравійська камедь). Далі, композиція за винаходом може на доповнення включати змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, бегенат гліцерину і тальк.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу частина, що містить амлодипін, може містити амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і наповнювачі у кількостях, відповідних ваговому співвідношенню в діапазоні від 1:10 до 1:60. У випадку вагового співвідношення менше 1:10, швидкість розчинення композиції стає низькою (див. Приклади 5-7 і фіг 4), у випадку, якщо вагове співвідношення більше 1:60, композиція стає дуже об'ємною для легкого введення.

Далі, в композиції за даним винаходом амлодипін або його фармацевтично прийнятна сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути використані в кількостях, відповідних ваговому співвідношенню в діапазоні від 1:2,5 до 1:20, переважно 1.5 до 1:10.

Композиція за даним винаходом може вводиться у вигляді таблетки, капсули або мікрогранул різними шляхами перорального введення, включаючи ротову порожнину, рот і сублінгвально. Однак потрібно розуміти, що шлях введення композиції за винаходом повинен визначатися лікарем залежно від вимог і симптомів пацієнта.

Відповідно до наступного аспекту даного винаходу забезпечується спосіб одержання фармацевтичної композиції за винаходом, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, який включає наступні стадії:

a) вологу грануляцію і висушування суміші амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятних наповнювачів з одержанням частини, що містить гранули амлодипіну;

b) змішування частини, що містить гранули амлодипіну, одержаної на стадії a), із сумішшю, що містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятні наповнювачі.

Наступні приклади мають мету проілюструвати даний винахід без обмеження його об'єму.

Приклад 1: Одержання комбінованої таблетки

Частина, що містить гранули амлодипіну -	
камсилат амлодипіну	7,84 мг(амлодипін 5 мг)
мікрокристалічна целюлоза	70,0 мг
дигідрофосфат кальцію	60,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю	12,0 мг
повідон (полівінілпіролідон)	- 3,0 мг
очищена вода	70,0 мг
Частина, що містить лозартан	
лозартан калію	50,0 мг

мікрокристалічна целюлоза 80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 12,0 мг
стеарат магнію 2,0 мг
Інгредієнти частини, яка містить амлодипін, піддавали вологій грануляції з використанням 70 мг на таблетку очищеної води, пропускали через сітку (20 меш), висушували, одержуючи гранульовану частину, що містить певну кількість інгредієнта. Висушену частину, яка містить гранули амлодипіну, змішували з відповідними кількостями інгредієнтів частини, що містить лозартан, з одержаної суміші виготовляли комбіновану таблетку, яка містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану.

Приклад 2: Одержання комбінованої таблетки

II

- Частина, що містить гранули амлодипіну
камсилат амлодипіну 7,84 мг (амлодипін 5 мг)
маніт 70,0 мг
дигідрофосфат кальцію 60,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 12,0 мг
повідон (полівінілпіролідон) 3,0 мг
очищена вода 70,0 мг
- Частина, що містить лозартан
лозартан калію 50,0 мг
маніт 80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 12,0 мг
стеарат магнію 2,0 мг.

Комбіновану таблетку, що містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану,

одержували за процедурою, описаною в Прикладі 1, за винятком використання маніту замість мікрокристалічної целюлози.

Приклад 3: Одержання комбінованої таблетки

III

- Частина, що містить гранули амлодипіну -
камсилат амлодипіну 15,68 мг
мікрокристалічна целюлоза 140,0 мг
дигідрофосфат кальцію 120,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 24,0 мг
повідон (полівінілпіролідон) 6,0 мг
очищена вода 140,0 мг
- Частина, що містить лозартан -
лозартан калію 50,0 мг
мікрокристалічна целюлоза 80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 12,0 мг
стеарат магнію 2,0 мг.

Комбіновану таблетку, що містить 10 мг амлодипіну і 50 мг лозартану, одержували за процедурою, описаною в Прикладі 1, за винятком використання інгредієнтів, описаних в частині для гранул, що містять амлодипін, в подвоєних кількостях.

Приклад 4: Одержання комбінованої таблетки

IV

- Частина, що містить гранули амлодипіну -
камсилат амлодипіну 15,68 мг
мікрокристалічна целюлоза 140,0 мг
дигідрофосфат кальцію 120,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 24,0 мг
повідон (полівінілпіролідон) 6,0 мг
очищена вода 140,0 мг

- Частина, що містить лозартан -
лозартан калію 100,0 мг
мікрокристалічна целюлоза 160,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 24,0 мг
стеарат магнію 4,0 мг.

Комбіновану таблетку, що містить 10 мг амлодипіну і 100 мг лозартану,

одержували за процедурою, описаною в Прикладі 3, за винятком використання інгредієнтів, описаних в частині, що містить лозартан, в подвоєних кількостях.

Приклад 5: Одержання комбінованої таблетки V

- Частина, що містить гранули амлодипіну -
камсилат амлодипіну 7,84 мг
(амлодипін 5 мг)
мікрокристалічна целюлоза 35,0 мг
дигідрофосфат кальцію 30,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 6,0 мг
повідон (полівінілпіролідон) 1,5 мг
очищена вода 35,0 мг

- Частина, що містить лозартан -
лозартан калію 50,0 мг
мікрокристалічна целюлоза 80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 12,0 мг
стеарат магнію 2,0 мг.

Комбіновану таблетку одержували за процедурою, описаною в Прикладі 1, за винятком використання в процедурі одержання частини, яка містить гранули амлодипіну, інших наповнювачів в кількостях 10 вагових частин з розрахунку на 1 вагову частину амлодипіну.

Приклад 6: Одержання комбінованої таблетки VI

- Частина, що містить гранули амлодипіну -
камсилат амлодипіну 7,84 мг
(амлодипін 5 мг)
мікрокристалічна целюлоза 231,0 мг
дигідрофосфат кальцію 198,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 40,0 мг
повідон (полівінілпіролідон) 10,0 мг
очищена вода 462,0 мг

- Частина, що містить лозартан -
лозартан калію 50,0 мг
мікрокристалічна целюлоза 80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю 12,0 мг
стеарат магнію 2,0 мг.

Комбіновану таблетку одержували за процедурою, описаною в Прикладі 1, за винятком використання в процедурі одержання частини, яка містить гранули амлодипіну, інших наповнювачів в кількостях 60 вагових частин з розрахунку на 1 вагову частину амлодипіну.

Приклад 7: Одержання комбінованої таблетки VII

- Частина, що містить гранули амлодипіну -
камсилат амлодипіну 15,68 мг
(амлодипін 10 мг)

мікрокристалічна целюлоза	462,0 мг
дигідрофосфат кальцію	396,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю	80,0 мг
повідон (полівінілпіролідон)	20,0 мг
очищена вода	924,0 мг
- Частина, що містить лозартан -	
лозартан калію	50,0 мг
мікрокристалічна целюлоза	80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю	12,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг.

Комбіновану таблетку одержували за процедурою, описаною в Прикладі 3, за винятком використання в процедурі одержання частини, яка містить гранули амлодипіну, інших наповнювачів в кількостях 60 вагових частин з розрахунку на 1 вагову частину амлодипіну.

Приклад 8: Одержання двошарової таблетки

- Частина таблетки, що містить амлодипін - камсилат амлодипіну

7,84 мг
(амлодипін 5 мг)

мікрокристалічна целюлоза	70,0 мг
дигідрофосфат кальцію	60,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю	12,0 мг
повідон (полівінілпіролідон)	3,0 мг
очищена вода	70,0 мг
- Частина, що містить лозартан -	
лозартан калію	50,0 мг
мікрокристалічна целюлоза	80,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю	12,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг.

Інгредієнти частини, яка містить амлодипін, взяті у відповідних кількостях, піддавали вологій грануляції з використанням 70 мг на таблетку очищеної води, пропускали через сітку (20 меш) і висушували. З висушеної частини, що містить гранули амлодипіну, виготовляли таблетку з використанням прес-машини для одержання двошарових таблеток (MRC-45, Sejong Pharmatech), у відповідних кількостях додавали інгредієнти, описані для частини, яка містить лозартан, з одержаної суміші одержували двошарову таблетку, що містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану.

Порівняльний Приклад 1: Одержання прямим пресуванням таблетки, що містить нерозділені амлодипін і лозартан

камсилат амлодипіну	7,84 мг (амлодипін 5 мг)
мікрокристалічна целюлоза	150,0 мг
дигідрофосфат кальцію	60,0 мг
натрієва сіль гліколяту крохмалю	24,0 мг
повідон (полівінілпіролідон)	3,0 мг
лозартан калію	50,0 мг
стеарат магнію	2,0 мг.

Всі інгредієнти, описані в Прикладі 1, взяті у відповідних кількостях, змішували разом і з суміші прямим пресуванням одержували таблетку, що містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану.

Контрольний Приклад 1: Тест на розчинення амлодипіну

Комбіновану таблетку, одержану в Прикладі 1, і таблетку, що містить нерозділену суміш, одержану в Порівняльному Прикладі 1, піддавали окремо тесту на розчинення лікарського препарату в наступних умовах.

- Умови тесту -

Потік: 500 мл 0,01 N HCl (pH 2,0);

Тест-система для розчинення: УЗ мішалка, швидкість 75 об/хв;

Температура: 37°C.

- Аналітичні умови -

Колонка: нержавіюча сталева колонка (внутрішній діаметр: 4,6 мм, довжина: 25 см) для рідинної хроматографії, нерухома фаза - 5 мкм октадецилсиланізований силікагель;

Рухома фаза: суміш метанолу і 0,03 M дигідрофосфату кальцію (600:400, об'єм:об'єм);

Детектор- УФ спектрофотометр (237 nm);

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв;

Об'єм, що вводиться: 20 мкл.

- Критерій швидкості розчинення -Більше 80% за 30 хвилин.

- Результати -

Як можна побачити на фіг. 1, швидкість розчинення амлодипіну, що спостерігається у випадку комбінованої таблетки амлодипін-лозартану, одержаної в Прикладі 1, була в два рази вища за швидкість розчинення амлодипіну, що спостерігається у випадку таблетки, одержаної в Порівняльному Прикладі 1 прямим пресуванням нерозділеної суміші. Крім того, швидкість розчинення таблетки, одержаної в Порівняльному Прикладі 1, не задовольняла необхідному критерію, в той час як швидкість розчинення таблетки, одержаної в Прикладі 1, даному критерію задовольняла.

Контрольний Приклад 2: Тест на розчинення лозартану Комбіновану таблетку, одержану в Прикладі 1, і таблетку, що містить нерозділену суміш, одержану в Порівняльному Прикладі 1, піддавали окремо тесту на розчинення лікарського препарату в наступних умовах.

- Умови тесту -

- Потік: очищена вода;

Тест-система для розчинення: УЗ мішалка, швидкість 50 об/хв; Температура: 37°C.

- Аналітичні умови -

Колонка: нержавіюча сталева колонка (внутрішній діаметр: 4,6 мм, довжина: 25 см) для рідинної хроматографії, нерухома фаза - 5 мкм октадецилсиланізований силікагель;

Рухома фаза:

Рухома фаза А: фосфатний буфер:ацетонітрил (850:150, об'єм:об'єм); Рухома фаза Б: ацетонітрил. Градієнт концентрацій

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

Детектор: УФ спектрофотометр (250 нм);

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв;

Об'єм, що вводиться: 10 мкл.

- Критерій швидкості розчинення –

Більше 85% за 45 хвилин.

- Результати -

Як можна побачити на фіг. 2, швидкості розчинення лозартану, що спостерігаються у випадку комбінованої таблетки амлодипін-лозартану, одержаної в Прикладі 1, і у випадку таблетки з нерозділеної суміші, одержаної в Порівняльному Прикладі 1, істотно не розрізнялися, обидві таблетки задовольняли необхідному критерію. Це дозволяє передбачити, що окреме гранулювання амлодипіну не впливає на швидкість розчинення лозартану.

Контрольний Приклад 3: Тест на розчинення амлодипіну з препаративних форм за Прикладами 1-4

Кожну з комбінованих таблеток за Прикладами 1-4, які були одержані з використанням окремих гранул, окремо піддавали тесту на розчинення лікарського препарату в тих же самих умовах тесту і з тими ж аналітичними умовами, що і в Контрольному Прикладі 1.

- Результати -

Як можна побачити на фіг. 3, швидкості розчинення амлодипіну у випадку комбінованих таблеток, одержаних в Прикладах 1-4, були подібними, незалежно від відмінності у вмісті або типу інгредієнтів.

Контрольний Приклад 4: Тест на розчинення амлодипіну з препаративних форм за Прикладами 1, 5 і 6

Кожну з комбінованих таблеток, одержаних в Прикладах 1, 5 і 6, окремо піддавали тесту на розчинення лікарського препарату в тих же самих умовах тесту і з тими ж аналітичними умовами, що і в Контрольному Прикладі 1. - Результати -

Як можна побачити на фіг. 4, швидкість розчинення амлодипіну у випадку таблетки, одержаної в Прикладі 6 з використанням інших наповнювачів в кількості 60 вагових частин на 1 вагову частину камсилату амлодипіну, була близька до швидкості розчинення амлодипіну у випадку препаративної форми, одержаної в Прикладі 1, в той же час, швидкість розчинення амлодипіну у випадку таблетки, одержаної в Прикладі 5 з використанням

інших наповнювачів в кількості 10 вагових частин на 1 вагову частину камсилату амлодипіну, була трохи нижча за швидкість розчинення амлодипіну у випадку препаративної форми, одержаної в Прикладі 1. Швидкість розчинення препаративної форми, одержаної в Прикладі 5, була 80% за 30 хвилин, що задовольняє необхідному критерію, і, відповідно, можна чекати, що швидкість розчинення препаративної форми за винаходом буде незадовільною у випадку використання інших наповнювачів в кількостях, менших, ніж 10 вагових частин на одну частину ліків.

Контрольний Приклад 5: Тест на розчинення амлодипіну з препаративних форм за Прикладами 1 і 8

Комбіновану таблетку, одержану в Прикладі 1, і двошарову таблетку, одержану в Прикладі 8, окремо піддавали тесту на розчинення лікарського препарату в тих же самих умовах тесту і з тими ж аналітичними умовами, що і в Контрольному Прикладі 1.

- Результати -

Як можна побачити на фіг. 5, швидкості розчинення амлодипіну у випадку таблетки, одержаної в Прикладі 1, і двошарової таблетки, одержаної в Прикладі 8, були близькі, незважаючи на різницю у формах складів. Відповідно, це дозволяє передбачити, що препаративна форма за винаходом, одержана з окремих гранул амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі, буде мати задовільну швидкість розчинення незалежно від форми складу.

Контрольний Приклад 6: Тест на стабільність амлодипіну Тест на стабільність амлодипіну проводили з комбінованою таблеткою, одержаною в Прикладі 1, яка була одержана з використанням окремих гранул, і таблеткою з нерозділеної суміші, одержаної в Порівняльному Прикладі 1, в наступних умовах.

Умови інкубації: пляшка з поліетилену високої щільності, 40°C, відносна вологість 75%;

Час інкубації: 0, 1, 2, 4 і 6 місяців;

Тестована сполука: амлодипін;

Аналітичні умови: аналітичні умови Прикладу

1.

Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад	0	1 місяць	2 місяці	4 місяці	6 місяців
Приклад 1	100,3%	100,2%	99,6%	98,9%	99,1%
Порівняльний Приклад 1	100,2%	97,8%	94,9%	90,3%	85,7%

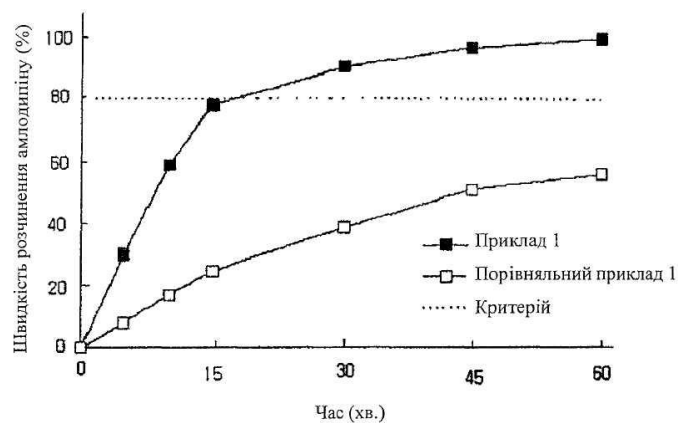
Як показано у таблиці 1, комбінована таблетка, одержана в Прикладі 1 з використанням окремих гранул, показала високу стабільність лікарсь-

кого препарату в порівнянні з таблеткою з нерозділеної суміші, одержаної в Порівняльному Прикладі 1.

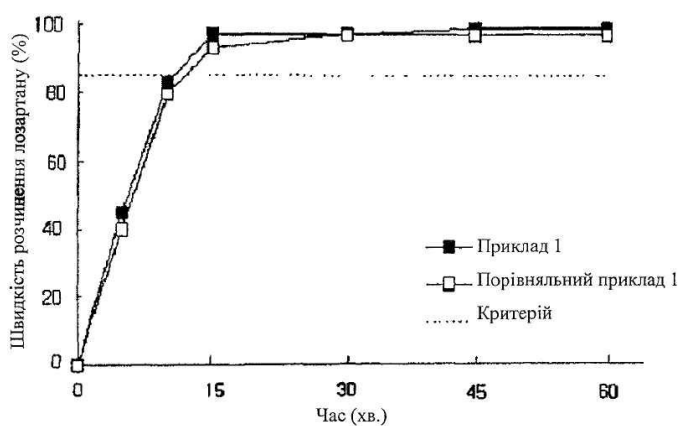
Як описано вище, композиція за винаходом, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, може досягнути поліпшених терапевтичних ефектів при серцево-судинних розладах. Крім того, композиція за винаходом, одержана з використанням окремих гранул амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі, при введенні забезпечує поліпшену швидкість розчи-

нення і стабільність в порівнянні з композицією з нерозділеної суміші амлодипіну і лозартану.

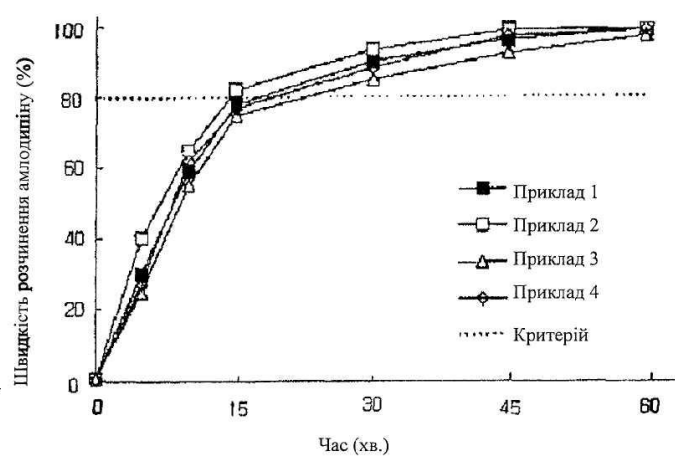
Хоч опис винаходу був наведений в аспекті викладених вище специфічних виконань, потрібно розуміти, що різні модифікації і зміни, зроблені виходячи з рівня техніки, також входять в об'єм винаходу, як визначено прикладеною формулою винаходу.



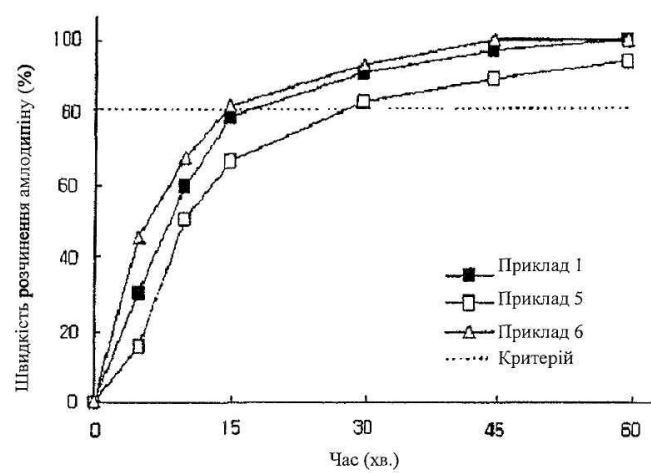
Фіг. 1



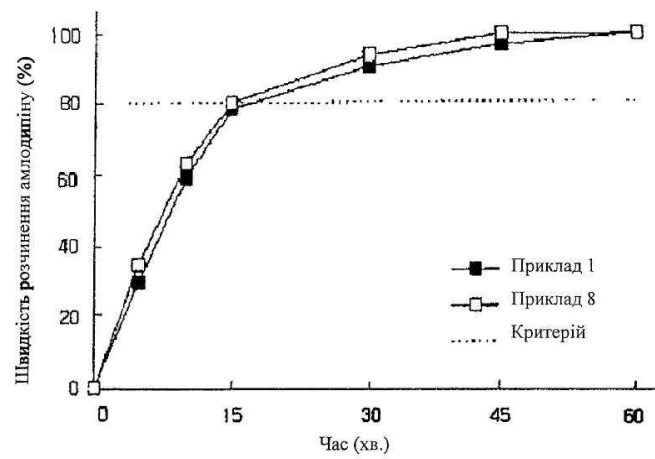
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5