



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111434** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 00674	(72) Винахідник(и): Кхім Че Хак (KR), Нам Кхюн Ван (KR), Парк Со Хун (KR), Кхім Чу Вон (KR), Кхім Сан Йоп (KR)
(22) Дата подання заявки: 30.04.2013	(73) Власник(и): БОРЮН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД., 136, Changgyeonggung-ro, Jongno-gu, Seoul 110-750, Republic of Korea (KR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2016	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10-2012-0070359	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Jeon H et al., «Assessment of the drug-drug interactions between fimasartan and hydrochlorothiazide in healthy volunteers», J Cardiovasc Pharmacol., 2012 Jan; 59(1), pages 84-91 KR 10-0678421 B1, 02.02.2007 & WO 2006/112596 A1, 26.10.2006 KR 2004-0079937 A, 16.09.2004 & WO 03/059327 A1, 24.07.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.06.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: KR	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.03.2015, Бюл.№ 5	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2016, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/KR2013/003734, 30.04.2013	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ФІМАСАРТАН І ГІДРОХЛОРТИАЗИД

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват, гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват, зв'язуючу речовину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при 25 °С, та способу одержання фармацевтичної композиції.

UA 111434 C2

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить фімасартан і гідрохлортіазид, та, більш конкретно, до фармацевтичної композиції, яка містить фімасартан, антагоніст рецепторів ангіотензину II, і гідрохлортіазид, діуретик.

5 Передумови винаходу

Фімасартан відомий як антагоніст, розроблений для лікування гіпертензії та інших медичних показань (патент Кореї № 10-1058284). Фімасартан визначається хімічно як 2-н-бутил-5-диметиламінотіокарбонілметил-6-метил-3-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]піримідин-4(3H)-он, з точки зору молекулярної хімії визначається як непептидна сполука, а також має емпіричну формулу $C_{27}H_{30}N_7OS$ і молекулярну масу 501,65. Фімасартан був схвалений як фармацевтичний препарат, тригідрат фімасартану калію, для застосування в Південній Кореї та є комерційно доступним.

10 Крім того, гідрохлортіазид є діуретиком, який вводять перорально для лікування набряку і гіпертензії, і має хімічну назву 6-хлор-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазин-7-сульфонамід-1,1-діоксид, емпіричну формулу $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ і молекулярну масу 297,74.

15 Було відомо, що комбінована терапія за допомогою лікарського засобу ARB, що включає фімасартан, і гідрохлортіазиду як діуретика характеризується синергічною терапевтичною ефективністю при лікуванні гіпертензії, і тому було проведено багато досліджень з метою структурного об'єднання лікарського засобу ARB і діуретика гідрохлортіазиду, однак рівномірне об'єднання двох лікарських засобів в фармацевтичних препаратах є важким.

20 Якщо препарат, що має високий вміст основних компонентів, отримують шляхом змішування та прямого таблетування, проблеми, пов'язані з таблетуванням, такі як розшарування або злипання, як правило, обумовлені властивостями основних компонентів. Фімасартан має властивості високої розсипчастості завдяки його відносно низьким об'ємній та насипній щільностям, та його частинки схильні до створення агломератів одна з одною. Завдяки властивостям агломерації, притаманних фімасартану, коли його перемішують в змішувачі з великими зсувними зусиллями, дуже важко досягнути рівномірного змішування. Крім того, у співвідношенні компонентів суміші фімасартану та гідрохлортіазиду існує більш ніж 10-кратна різниця між ними, і тому дуже важко отримати гранулу, в якій вміст двох основних компонентів є

30 однорідним. Таким чином, існує необхідність в одержанні фармацевтичної композиції, що містить активні інгредієнти фімасартан і гідрохлортіазид, з відмінними фізичними властивостями гранул для одержання таблеток та високою однорідністю вмісту фімасартану та гідрохлортіазиду.

Документ із попереднього рівня техніки

35 Патентний документ:

Патент Кореї № 10-1058284

Розкриття

Технічна проблема

40 Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват і гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват, що характеризується високою однорідністю вмісту фімасартану і гідрохлортіазиду, які є основними компонентами комбінованого препарату, і має відмінні фізичні властивості, а також способу її одержання.

45 Технічне рішення

Даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват; гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват і зв'язуючу речовину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при 25 °C.

50 Фармацевтична композиція, що містить зв'язуючу речовину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при кімнатній температурі 25 °C, має високу однорідність вмісту. Це дозволяє отримати стабільну фармацевтичну композицію шляхом рівномірного змішування основних компонентів, фімасартану і гідрохлортіазиду, яка має відмінний ефект попередження або лікування серцево-судинних захворювань.

55 Зв'язуюча речовина може являти собою крохмаль, желатин, крохмальну патоку, полівінілпіролідон, аравійську камедь, поліетиленгліколь 6000, метилцелюлозу, етилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу тощо і може переважно включати щонайменше одну, вибрану з групи, що включає гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

60 Застосовуваний в даному документі термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до

солі, яка традиційно застосовується в фармацевтичній промисловості, і приклади солі включають солі, що містять неорганічні іони, такі як солі кальцію, калію, натрію та магнію тощо, солі неорганічних кислот, такі як солі соляної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, бромнуватої кислоти, йодистоводневої кислоти, хлорної кислоти та сірчаної кислоти тощо, солі органічних кислот, такі як солі оцтової кислоти, трифтороцтової кислоти, лимонної кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти, щавлевої кислоти, бензойної кислоти, винної кислоти, фумарової кислоти, мигдальної кислоти, пропіонової кислоти, молочної кислоти, гліколевої кислоти, глюконової кислоти, галактуринової кислоти, глутамінової кислоти, глутарової кислоти, глюкуронової кислоти, аспарагінової кислоти, аскорбінової кислоти, вугільної кислоти, ванілінової кислоти, йодистоводневої кислоти, муцинової кислоти, памової кислоти та пантотенової кислоти тощо, солі сульфонових кислот, такі як солі метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти або нафталінсульфонової кислоти тощо, солі амінокислот, такі як солі гліцину, аргініну, лізину тощо, і солі амінів, такі як солі триметиламіну, триетиламіну, амонію, піридину, піколіну тощо, без обмеження.

Гідрат фімасартану згідно з даним винаходом може являти собою моногідрат, дигідрат, тригідрат, тетрагідрат, пентагідрат тощо, переважно тригідрат.

Переважно, фармацевтична композиція може містити тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид.

Фармацевтична композиція може являти собою твердий препарат у формі таблетки, пілюлі, порошку, гранули, капсули тощо, переважно у формі таблетки. Твердий препарат може містити щонайменше одну добавку, таку як наповнювач, зв'язуюча речовина, розпушувач, змашувальна речовина, адсорбент, гігроскопічна речовина, покривна речовина, або добавку з контрольованим вивільненням в композиції за даним винаходом. Зокрема, приклади добавки можуть включати крохмаль, желатин, крохмальну патоку, аравійську камедь, поліетиленгліколь, метилцелюлозу, етилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, авіцел, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, тальк, кукурудзяний крохмаль, колоїдний діоксид кремнію, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, хлорид натрію, стеарат магнію, стеаринову кислоту, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, еудрагіт, фталат полівінілацетату, білий бджолиний віск, карнаубський віск, парафін, стверджену рослинну олію, шелак або зеїн тощо.

Таблетка може бути покритою цукром таблеткою, покритою цукром або цукроспиртом на непокритій таблетці, або покритою плівковою оболонкою таблеткою, покритою відповідним покривним засобом на непокритій таблетці. В інших випадках таблетка може бути таблеткою зі сповільненим вивільненням або таблеткою з ентросолубільним покриттям, одержаною за допомогою відповідного способу. Крім того, таблетка може бути багатошаровою таблеткою, одержаною за допомогою пресування твердих частинок з різним складом у декілька шарів, або таблеткою з сухим покриттям, одержаною шляхом нанесення на внутрішнє ядро таблетки покриття у вигляді зовнішнього шару з іншим складом за допомогою відповідного способу, і таблетка може переважно включати непокриту таблетку та шар покриття.

Даний винахід забезпечує спосіб одержання фармацевтичної композиції, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват і гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват, при цьому спосіб включає наступні етапи:

одержання суміші, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват і гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват;

одержання гранул шляхом змішування суміші із зв'язуючим розчином, в якому розчинена зв'язуюча речовина, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при 25 °C; та

одержання непокритої таблетки, що містить гранули.

Фармацевтичну композицію отримують за допомогою способу вологої грануляції, тобто шляхом одержання зв'язуючого розчину розчиненням зв'язуючої речовини у розчиннику, такому як очищена вода або етанол тощо, та одержання після цього гранул шляхом розчинення активних інгредієнтів, таких як фімасартан, його фармацевтично прийнятна сіль, його гідрат або його сольват і гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятна сіль, його гідрат або його сольват, в зв'язуючому розчині.

Зв'язуюча речовина може являти собою крохмаль, желатин, крохмальну патоку, полівінілпіролідон, аравійську камедь, поліетиленгліколь 6000, метилцелюлозу, етилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу тощо і може переважно включати щонайменше одну, вибрану з групи, що включає гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

Зв'язуючий розчин, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при 25 °С, може містити гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу або полівінілпіролідон, вміст якого складає від 3 % (вага/вага) до 25 % (вага/вага) при 25 °С, і може переважно містити від 3 % (вага/вага) до 15 % (вага/вага) гідроксипропілцелюлози низької в'язкості (Klucel-ELF/Ashland); від 3 % (вага/вага) до 10 % (вага/вага) гідроксипропілцелюлози високої в'язкості (Klucel-LF/Ashland); від 3 % (вага/вага) до 15 % (вага/вага) гідроксипропілметилцелюлози (HPMC 2910/Methocel) або від 10 % (вага/вага) до 25 % (вага/вага) полівінілпіролідону (Kollidon 30/BASF).

У способі одержання, якщо зв'язуючий розчин характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при кімнатній температурі 25 °С, то фармацевтична композиція має високу однорідність вмісту. Це дозволяє отримати стабільну фармацевтичну композицію шляхом рівномірного змішування фімасартану та гідрохлортіазиду, яка має відмінний ефект попередження або лікування серцево-судинних захворювань.

Спосіб одержання може додатково включати наступні етапи:

одержання відсортованих за розміром матеріалів шляхом сортування гранул за розміром; одержання кінцевої суміші шляхом додавання однієї або декількох добавок до відсортованих за розміром матеріалів та одержання непокритої таблетки шляхом пресування кінцевої суміші.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом може характеризуватися відносним стандартним відхиленням (RSD), що складає 5 % або менше, переважно 4,0 % або менше, у тесті на однорідність вмісту згідно з критеріями однорідності вмісту, описаними у статті "Однорідність дозованих одиниць" 9-го видання Корейської фармакопеї.

Фармацевтична композиція може являти собою твердий препарат у формі таблетки, пілюлі, порошку, гранули, капсули тощо, переважно у формі таблетки. Твердий препарат може містити щонайменше одну добавку, таку як наповнювач, зв'язуюча речовина, розпушувач, змащувальна речовина, адсорбент, гігроскопічна речовина, покривний засіб, або добавку з контрольованим вивільненням в композиції за даним винаходом. Зокрема, приклади добавки можуть включати крохмаль, желатин, крохмальну патоку, аравійську камедь, поліетиленгліколь, метилцелюлозу, етилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, авіцел, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, тальк, кукурудзяний крохмаль, колоїдний діоксид кремнію, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, хлорид натрію, стеарат магнію, стеаринову кислоту, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, еудрагіт, фталат полівінілацетату, білий бджолиний віск, карнаубський віск, парафін, стверджену рослинну олію, шелак або зеїн тощо.

Таблетка може бути покритою цукром таблеткою, покритою покривним засобом, що включає цукор або цукроспирт, або покритою плівковою оболонкою таблеткою, покритою відповідним покривним засобом. В інших випадках таблетка може бути таблеткою зі сповільненим вивільненням або таблеткою з ентеросолюбильним покриттям, одержаною за допомогою відповідного способу. Крім того, таблетка може бути багат шаровою таблеткою, одержаною за допомогою пресування твердих частинок з різним складом в декілька шарів, або таблеткою із сухим покриттям, одержаною шляхом нанесення на внутрішнє ядро таблетки покриття у вигляді зовнішнього шару з іншим складом за допомогою відповідного способу, і таблетка може переважно включати непокриту таблетку та шар покриття.

Міцність непокритої таблетки на роздавлювання підходить для пресування і може переважно складати 7 Кр або більше.

Застосування фармацевтичної композиції конкретно не обмежено, але її можна переважно застосовувати для лікування гіпертензії.

Даний винахід забезпечує спосіб лікування гіпертензії, що включає введення фармацевтичної композиції, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват; гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват та зв'язуючу речовину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при 25 °С.

Корисні ефекти

Композиція, що містить фімасартан і гідрохлортіазид, згідно з даним винаходом має відмінний ефект попередження або лікування серцево-судинних захворювань.

Крім того, згідно з даним винаходом при застосуванні зв'язуючого розчину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с, у комбінованому препараті фімасартану та гідрохлортіазиду, які схильні до утворення агломератів і, таким чином, змішуються нерівномірно, що обумовлює низьку однорідність вмісту, можливо отримати комбінований препарат фімасартану та гідрохлортіазиду з високою однорідністю вмісту і відмінними фізичними властивостями, такими як міцність на роздавлювання.

Принцип винаходу

У подальшому в даному документі даний винахід буде більш детально описано з посиланням на наступні приклади. Разом з тим дані приклади наведені тільки для ілюстрації даного винаходу, однак об'єм даного винаходу ними не обмежується.

5 Приклад 1

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію і гідрохлортіазид, отримували із застосуванням інгредієнтів і вмісту, показаних у наступній таблиці 1. Перемішували 132,02 мг тригідрату фімасартану калію, 12,50 мг гідрохлортіазиду, 112,48 мг гідрату лактози, 23,50 мг мікрокристалічної целюлози та 22,50 мг кроскармелози натрію за допомогою мішалки при 100 об./хв. та подрібнювача при 200 об./хв. протягом 2 хвилин (змішувач з великими зсувними зусиллями SM-5C, Sejong Pharmatech) з одержанням суміші. Зв'язуючий розчин, одержаний шляхом розчинення 2,00 мг гідроксипропілцелюлози низької в'язкості (Klucel-ELF/Ashland) в 24,0 мг етанолу і 22,0 мг очищеної води, додавали до суміші і перемішували суміш за допомогою мішалки при 200 об./хв. та подрібнювача при 2000 об./хв. протягом 2 хвилин (змішувач з великими зсувними зусиллями SM-5C, Sejong Pharmatech) з одержанням білих гранул. Гранули висушували при 40 °C протягом 10 годин і сортували за розміром за допомогою сита на 30 меш з одержанням відсортованих за розміром матеріалів. Потім до відсортованих за розміром матеріалів додавали 22,50 мг кроскармелози натрію та 4,50 мг стеарату магнію з одержанням кінцевої суміші. Кінцеву суміш пресували при тиску пресування 20 кН з одержанням непокритої таблетки, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид. На непокриту таблетку наносили покриття у вигляді опадрау на основі HPMS з одержанням таблетки, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид.

Приклад 2

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 2" наступної таблиці 1.

Приклад 3

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 3" наступної таблиці 1.

Таблиця 1

	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Частина "Отримання суміші"			
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	112,48 мг	110,48 мг	108,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"			
Гідроксипропілцелюлоза низької в'язкості (Klucel-ELF/Ashland)	2,00 мг	4,00 мг	6,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"			
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг	4,50 мг

Приклад 4

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 4" наступної таблиці 2.

Приклад 5

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 5" наступної таблиці 2.

Таблиця 2

	Приклад 4	Приклад 5
Частина "Отримання суміші"		
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	112,48 мг	110,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"		
Гідроксипропілцелюлоза високої в'язкості (Klucel-LF/Ashland)	2,00 мг	4,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"		
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг

Приклад 6

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 6" наступної таблиці 3.

Приклад 7

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 7" наступної таблиці 3.

Приклад 8

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 8" наступної таблиці 3.

Таблиця 3

	Приклад 6	Приклад 7	Приклад 8
Частина "Отримання суміші"			
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	112,48 мг	110,48 мг	108,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"			
Гідроксипропілметилцелюлоза (Methocel E5/Dow Chemical)	2,00 мг	4,00 мг	6,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"			
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг	4,50 мг

Приклад 9

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 9" наступної таблиці 4.

Приклад 10

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 10" наступної таблиці 4.

Приклад 11

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Приклад 11" наступної таблиці 4.

Таблиця 4

	Приклад 9	Приклад 10	Приклад 11
Частина "Отримання суміші"			
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	108,48 мг	106,48 мг	104,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"			
Полівінілпіролідон (Kollidon 30/BASF)	6,00 мг	8,00 мг	10,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"			
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг	4,50 мг

5

Порівняльний приклад 1

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 1" наступної таблиці 5.

10

Порівняльний приклад 2

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 2" наступної таблиці 5.

15

Порівняльний приклад 3

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 3" наступної таблиці 5.

20

Таблиця 5

	Порівняльний приклад 1	Порівняльний приклад 2	Порівняльний приклад 3
Частина "Отримання суміші"			
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	106,48 мг	104,48 мг	108,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"			
Гідроксипропілцелюлоза низької в'язкості (Klucel-ELF/Ashland)	8,00 мг	10,00 мг	-
Гідроксипропілцелюлоза високої в'язкості (Klucel-LF/Ashland)	-	-	6,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"			
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг	4,50 мг

Порівняльний приклад 4

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 4" наступної таблиці 6.

Порівняльний приклад 5

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 5" наступної таблиці 6.

Порівняльний приклад 6

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 6" наступної таблиці 6.

Таблиця 6

	Порівняльний приклад 4	Порівняльний приклад 5	Порівняльний приклад 6
Частина "Отримання суміші"			
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	106,48 мг	112,48 мг	110,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"			
Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC 2910/Methocel)	8,00 мг	-	-
Полівінілпіролідон (Kollidon 30/BASF)	-	2,00 мг	4,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"			
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг	4,50 мг

Порівняльний приклад 7

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 7" наступної таблиці 7.

Порівняльний приклад 8

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 8" наступної таблиці 7.

Порівняльний приклад 9

Таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, отримували за допомогою способу, по суті, аналогічного такому в прикладі 1, за винятком того, що застосовували інгредієнти та вміст, показані в колонці "Порівняльний приклад 9" наступної таблиці 7.

Таблиця 7

	Порівняльний приклад 7	Порівняльний приклад 8	Порівняльний приклад 9
Частина "Отримання суміші"			
Тригідрат фімасартану калію	132,02 мг	132,02 мг	132,02 мг
Гідрохлортіазид	12,50 мг	12,50 мг	12,50 мг
Гідрат лактози	106,48 мг	112,48 мг	110,48 мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,50 мг	23,50 мг	23,50 мг
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Частина "Отримання зв'язуючого розчину"			
Гідроксипропілцелюлоза високої в'язкості (Klucel-LF/Ashland)	8,00 мг	10,00 мг	-
Гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC 2910/Methocel)	-	-	10,00 мг
Етанол	24,0 мг	24,0 мг	24,0 мг
Очищена вода	22,0 мг	22,0 мг	22,0 мг
Частина "Отримання кінцевої суміші"			
Кроскармелоза натрію	22,50 мг	22,50 мг	22,50 мг
Стеарат магнію	4,50 мг	4,50 мг	4,50 мг

Експериментальний приклад 1. Тест на в'язкість зв'язуючих розчинів в залежності від типу та концентрації зв'язуючих речовин

- 5 Значення в'язкості зв'язуючих розчинів, застосовуваних в прикладах 1-11 і порівняльних прикладах 1-9, визначали за допомогою віскозиметра (Fungilab/Visco Basic-L) при кімнатній температурі 25 °С. Результати тесту на в'язкість показані в таблиці 8.

Таблиця 8

	Прикл. 1	Прикл. 2	Прикл. 3	Прикл. 4	Прикл. 5	Прикл. 6	Прикл. 7
В'язкість (мПа·с)	20	140	480	80	640	30	230
	Прикл. 8	Прикл. 9	Прикл. 10	Прикл. 11	Порівн. прикл. 1	Порівн. прикл. 2	Порівн. прикл. 3
В'язкість (мПа·с)	650	26	31	39	1110	2210	1930
	Порівн. прикл. 4	Порівн. прикл. 5	Порівн. прикл. 6	Порівн. прикл. 7	Порівн. прикл. 8	Порівн. прикл. 9	-
В'язкість (мПа·с)	1640	7	12	-	-	-	-

- 10 Отримання зв'язуючого розчину припиняли, як видно з вищенаведеної таблиці 8, через те, що до змішувача було застосоване надлишкове навантаження у зв'язку з високою в'язкістю, коли концентрація гідроксипропілцелюлози високої в'язкості (Klucel-LF/Ashland) складала 17,4 % (порівняльні приклади 7 та 8), що перевищувало концентрацію зв'язуючого розчину 13,0 %, та одержання зв'язуючого розчину також припиняли у зв'язку з тією ж самою проблемою, коли
- 15 концентрація гідроксипропілметилцелюлози складала 21,7 % (порівняльний приклад 9). Згідно з результатами тесту зв'язуючі розчини, які не отримували в порівняльних прикладах 7-9, не застосовували в наступному експерименті.

Експериментальний приклад 2. Тест на однорідність вмісту для тригідрату фімасартану калію та гідрохлортіазиду

- 20 Тест на однорідність вмісту для тригідрату фімасартану калію та гідрохлортіазиду проводили на зразках, відібраних загалом із 10 порцій кінцевих сумішей за допомогою ВЕРХ. Умови аналізу для ВЕРХ показані в таблиці 9, і спосіб одержання стандартного розчину та тестового розчину показаний в таблиці 10. Результати тесту на однорідність вмісту показані в таблиці 11, в якій F означає тригідрат фімасартану калію, а Н означає гідрохлортіазид.

Таблиця 9

Колонка	Xterra C18 (5 мікрон, 250 * 4,6 мм)	
Пристрій	Детектування	260 нм
Розріджувач	Температура	40 °C
Буфер	Час запису хроматограми	16 хв.
Рухома фаза	Об'єм введеної проби	20 мкл
	Швидкість потоку	1,0 мл/хв.
	Температура зразка	25 °C
	MeOH	
	0,01 М фосфатний буфер (pH 2,5)	
	Буфер: ацетонітрил = 60: 40	

Таблиця 10

Отримання стандартного розчину А. Взяття кількості, що відповідає 66,0 мг тригідрату фімасартану калію ↓← Розріджувач V _f =50 мл В. Взяття кількості, що відповідає 12,5 мг гідрохлортіазиду ↓← Розріджувач V _f =100 мл Взяття по 5 мл кожного з А та В ↓← Рухома фаза V _f =200 мл	Отримання тестового розчину Взяття кількості, що відповідає одній таблетці ↓← Очищена вода, 10 мл Обробка ультразвуком протягом 30 с ↓← Розріджувач, 60 мл Обробка ультразвуком протягом 20 хв. ↓← Розріджувач V _f =100 мл Взяття 5 мл ↓← Рухома фаза V _f =200 мл
--	---

Таблиця 11

	Прикл. 1		Прикл. 2		Прикл. 3		Прикл. 4		Прикл. 5		Прикл. 6	
	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)
Середнє значення	97,2	96,9	100,3	97,9	99,5	99,1	98,6	97,2	99,2	98,6	99,6	98,1
RSD	2,93	3,43	3,17	3,04	1,76	1,34	2,29	2,36	3,18	3,05	2,49	2,42
	Прикл. 7		Прикл. 8		Прикл. 9		Прикл. 10		Прикл. 11			
	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)
Середнє значення	98,3	97,4	99,1	97,7	100,1	98,7	98,1	97,8	99,4	98,3		
RSD	3,03	2,96	2,24	2,01	3,14	2,76	2,34	2,87	3,34	3,07		
	Порівн. прикл. 1		Порівн. прикл. 2		Порівн. прикл. 3		Порівн. прикл. 4		Порівн. прикл. 5		Порівн. прикл. 6	
	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)	F(%)	H(%)
Середнє значення	97,1	95,4	97,4	96,3	98,3	97,5	109,4	98,6	99,9	98,8	98,9	98,3
RSD	9,21	9,47	10,58	10,55	15,87	14,95	12,02	13,53	3,35	3,25	3,17	3,38

- 5 Як можна бачити із вищенаведеної таблиці 11, у прикладах 1-11 та в порівняльних прикладах 5 і 6, де застосовували зв'язуючі розчини зі значеннями в'язкості менше 1000 мПа·с, значення відносного стандартного відхилення (RSD) складали 4,0 % або менше, що вказувало на високу однорідність вмісту. Однак, в порівняльних прикладах 1-4, де застосовували зв'язуючі розчини із значеннями в'язкості, що складали 1000 мПа·с або більше, значення відносного стандартного відхилення (RSD) значно підвищувались до 9,21-15,87 %, що вказувало на низьку однорідність вмісту. Згідно з результатами тесту можна виявити, що однорідність вмісту кінцевої суміші тригідрату фімасартану калію та гідрохлортіазиду за даним винаходом є
- 10

високою, якщо застосовують зв'язуючий розчин із в'язкістю менше 1000 мПа·с. Крім того, видно, що зв'язуючий розчин переважно містить від 4,3 % (вага/вага) до 13,0 % (вага/вага) гідроксипропілцелюлози низької в'язкості (Klucel-ELF/Ashland); від 4,3 % (вага/вага) до 8,7 % (вага/вага) гідроксипропілцелюлози високої в'язкості (Klucel-LF/Ashland); від 4,3 % (вага/вага) до 13,0 % (вага/вага) гідроксипропілметилцелюлози (HPMC 2910/Methocel) або від 13,0 % (вага/вага) до 21,7 % (вага/вага) полівінілпіролідону (Kollidon 30/BASF) в розчиннику при 25 °С.

Експериментальний приклад 3. Тест на міцність на роздавлювання для непокритих таблеток, що містять тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид

Тест на міцність на роздавлювання для нанесення покриття на непокриту таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, здійснювали шляхом пресування при тиску 20 кН. Для нанесення покриття на непокриту таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, непокрита таблетка повинна характеризуватися мінімальною міцністю на роздавлювання, що складає 7-8 Кр, а якщо міцність на роздавлювання складає менше 7 Кр, таблетка може руйнуватися або стиратися під час здійснення способу нанесення покриття, що робить неможливим одержання кінцевого продукту високої якості. Результати тесту на міцність на роздавлювання показані в таблиці 12.

Таблиця 12

Зразок	Прикл. 1	Прикл. 2	Прикл. 3	Прикл. 4	Прикл. 5	Прикл. 6
Середня міцність на роздавлювання (Кр)	7,1	8,6	10,7	8,1	11,9	7,5
Зразок	Прикл. 7	Прикл. 8	Прикл. 9	Прикл. 10	Прикл. 11	
Середня міцність на роздавлювання (Кр)	8,6	11,7	7,2	7,1	7,6	
Зразок	Порівн. прикл. 1	Порівн. прикл. 2	Порівн. прикл. 3	Порівн. прикл. 4	Порівн. прикл. 5	Порівн. прикл. 6
Середня міцність на роздавлювання (Кр)	12,3	13,7	13,5	13,3	3,4	4,7

Як можна бачити з вищенаведеної таблиці 12, було підтверджено, що в порівняльних прикладах 5 і 6, де застосовували зв'язуючі розчини зі значеннями в'язкості менше 20 мПа·с, виміряна міцність на роздавлювання складала 3,4 Кр і 4,7 Кр, відповідно, що вказувало на те, що міцність на роздавлювання не підходить для способу нанесення покриття. Згідно з результатами тесту було виявлено, що при застосуванні зв'язуючого розчину з в'язкістю, що складає 20 мПа·с або більше, для нанесення покриття на непокриту таблетку, що містить тригідрат фімасартану калію та гідрохлортіазид, можливо отримати комбінований препарат, що характеризується високою міцністю на роздавлювання, що складає 7 Кр або більше.

Промислова придатність

Як описано вище, композиція, що містить фімасартан і гідрохлортіазид, згідно з даним винаходом має відмінний ефект попередження або лікування серцево-судинних захворювань.

Крім того, згідно з даним винаходом, при застосуванні зв'язуючого розчину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с, у комбінованому препараті фімасартану та гідрохлортіазиду, які схильні до утворення агломератів і, таким чином, змішуються нерівномірно, що обумовлює низьку однорідність вмісту, можливо отримати комбінований препарат фімасартану та гідрохлортіазиду з високою однорідністю вмісту та відмінними фізичними властивостями, такими як міцність на роздавлювання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить:

фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват;
гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват та зв'язуючу речовину, що характеризується в'язкістю від 20 мПа·с до 1000 мПа·с при 25 °С.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де зв'язуюча речовина включає щонайменше одну, вибрану з групи, що включає гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція характеризується відносним стандартним відхиленням (RSD), що складає 4,0 % або менше, у тесті на однорідність вмісту.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, де таблетка включає непокриту таблетку та шар покриття.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, де непокрита таблетка характеризується міцністю на роздавлювання, що складає 7 Кр або більше.
7. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція призначена для лікування гіпертензії.
8. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват та гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват, при цьому спосіб включає наступні етапи:
 одержання суміші, що містить фімасартан, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват та гідрохлортіазид, його фармацевтично прийнятну сіль, його гідрат або його сольват;
9. Спосіб за п. 8, який додатково включає наступні етапи:
 одержання відсортованих за розміром матеріалів шляхом сортування гранул за розміром;
 одержання кінцевої суміші шляхом додавання однієї або декількох добавок до відсортованих за розміром матеріалів та одержання непокритої таблетки шляхом пресування кінцевої суміші.
10. Спосіб за п. 8, де зв'язуюча речовина включає щонайменше одну, вибрану з групи, що включає гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.
11. Спосіб за п. 8, де фармацевтична композиція характеризується відносним стандартним відхиленням (RSD), що складає 4,0 % або менше, у тесті на однорідність вмісту.
12. Спосіб за п. 8, де непокрита таблетка характеризується міцністю на роздавлювання, що складає 7 Кр або більше.
13. Спосіб за п. 8, де фармацевтичну композицію застосовують для лікування гіпертензії.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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