



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105285** (13) **C2**  
(51) МПК

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

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 10997</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Джайсваль Нілеш (IN),</b> <b>Кхуллар Правін (IN),</b> <b>Кулкарні Амол (IN),</b> <b>Праджапаті Діліп (IN)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>14.04.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ,</b> Bruningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main, Germany (DE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>417/DEL/2010</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2008/0096863 A1; 24.04.2008 WO 2005/120502 A1; 22.12.2005 WO 2007/040511 A1; 12.04.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>24.02.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>IN</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.10.2012, Бюл.№ 20</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/IB2010/051616,</b> <b>14.04.2010</b>	

**(54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ РАМІПРИЛУ І БЕЗИЛАТУ АМЛОДИПІНУ І ЇЇ ОТРИМАННЯ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується твердих стабільних фармацевтичних композицій фіксованих доз, що містять раміприл, безилат амлодипіну і фармацевтично прийнятні ексципієнти, і їх отримання.

UA 105285 C2



Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується твердих стабільних фармацевтичних композицій, що містять раміприл, безилат амлодипіну і фармацевтично прийнятні ексципієнти, їх отримання і їх терапевтичного застосування. Це означає, що в цій композиції, два активні інгредієнти

знаходяться разом в одній дозованій формі.

Передумови створення винаходу

Амлодипін являє собою блокатор кальцієвих каналів, розроблений для лікування артеріальної гіпертензії і інших медичних показань, як розкрито в патентах США 4572909 і 4879303. Його хімічна назва являє собою 3-етил-5-метил-(+)-2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-1,4-дигідро-6-метилпіридин-3,5-дикарбоксилат.

Амлодипін є в продажу у вигляді солі монобензолсульфонату, безилату амлодипіну під торговим найменуванням Norvasc® або Istin®. Він доступний в формі пероральних таблеток з дозуванням 2,5 мг, 5 мг, і 10 мг. Неактивні інгредієнти в таблетках Norvasc® включають мікрокристалічну целюлозу, безводний дикальційортофосфат, натрієву сіль гліколяту крохмалю і стеарат магнію.

Безилат амлодипіну злегка розчинний у воді і має абсолютну біодоступність, що становить 64-90%.

Раміприл, інгібітор ангіотензинперетворюваного ферменту (ACE), і його фізіологічно прийнятні солі розкриті в патенті США 5061722. Хімічно, його називають як 1-етилловий складний ефір (2S, 3aS, 6aS)-1-{-(S)-N-[(S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]аланіл}октагідроциклопентапірол-2-карбонової кислоти і застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності і нефропатії. Раміприл схильний до розкладання в результаті гідролізу до раміприл-дикислоти[(2S, 3aS, 6aS)-1-{-(S)-2-[(S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]аміно]пропаноїл}октагідроциклопента[b]пірол-2-карбонової кислоти («домішка Е»). Вона є активним метаболітом раміприлу і, отже, вимога контролю складу може бути не обов'язковою. Також раміприл схильний циклізації до раміприл-дикетопіперазину [етил(2S)-2-[(3S, 5aS, 8aS, 9aS)-3-метил-1,4-діоксодекатгідро-2H-циклопента[4,5]піроло[1,2-a]піразин-2-іл]-4-фенілбутаноату] («домішка D»). Ці домішки визначені в Європейській Фармакопеї.

Завжди бажано об'єднувати декілька активних інгредієнтів в одній фармацевтичній композиції. Включення декількох інгредієнтів в одну композицію, як правило, знижує вартість і забезпечує зручність, що полягає у вживанні одного лікарського препарату, а не декількох лікарських препаратів для лікування окремих симптомів. Невід'ємна перевага комбінованої терапії фіксованих доз активних інгредієнтів полягає в поліпшенні дотримання наказаного режиму терапії, оскільки потрібно менше пілюль. Терапевтичне лікування стає більш простим і існує більший потенціал для поліпшених результатів.

Однак розробка композиції на основі комбінації активних інгредієнтів має недоліки і складності.

Деякі фізичні властивості лікарських засобів і особливо фотостабільність і хімічна стабільність створюють великі складності в розробці композицій, прийнятних для виготовлення таблетки, що має знижені рівні загальних домішок, що стосуються тривалої стабільності.

Амлодипін, наприклад, має відносно низьку об'ємну густину. Активна речовина виявляє погану текучість і низьку розчинність у воді, і може вносити додатковий внесок в проблеми, такі як складності при таблетуванні, або нерівномірність одиниць дозування. Також він є липким і висококогезійним матеріалом. Безилат амлодипіну є слабкоосновним за природою і легко розкладається у вологих умовах і під дією світла. Основним продуктом розкладання, утвореним під впливом світла, є домішка-D, яка являє собою продукт фоторозкладання і утворюється в окиснювальних умовах. Утворення продукту фоторозкладання відбувається в більшій мірі в тому випадку, коли знижується рН навколишнього мікросередовища.

Раміприл має деякі небажані характеристики текучості, наприклад, є липким і може прикріплюватися до поверхонь, таких як грані пуансона таблеткового преса і прес-форми для таблеток, викликаючи проблеми при таблетуванні, особливо на високошвидкісному таблетковому пресі. Раміприл є слабкокислотним за природою і дуже схильний до розкладання в лужних умовах, окиснювальних умовах і у випадку присутності вологи. Розкладання раміприлу, як вважають, відбувається в основному по двох шляхах: (а) в результаті гідролізу до раміприл-дикислоти; і (b) в результаті циклізації або конденсації до раміприл-дикетопіперазину (раміприл-DKP), який утворюється в більшій мірі в тому випадку, коли підвищується рН навколишнього мікросередовища. Крім того, стабільність композиції може бути знижена внаслідок несумісності активної речовини з істотно важливим ексципієнтом або навіть з другою активною речовиною.

Крім того, на стабільність композиції може вплинути несумісність двох активних речовин з одним або істотно важливішими ексципієнтами.

У заявці US 2008/0096863, авторами виявлено, що стабільна композиція комбінації амлодипіну і інгібітору ангіотензинперетворюваного ферменту (ACE), такого як раміприл, може  
5 бути отримана з використанням підвищуючих основність засобів без необхідності фізичного розділення двох активних інгредієнтів і без зниження стабільності.

Таким чином, існує потреба в новій стабільній твердій дозованій формі, що містить специфічну комбінацію раміприлу і безилату амлодипіну.

Також існує потреба в складанні спрощеної стабілізованої комбінації фіксованих доз  
10 раміприлу і амлодипіну, яка може мати кращу реалізованість виготовлення в промисловому масштабі і одночасно з тим також може показувати кращу стабільність, ніж індивідуальний продукт, особливо відносно раміприл-дикетопіперазину (раміприл-DKP) і домішці D амлодипіну.

У доповнення до стабільності, при складанні твердого комбінації фіксованих доз, метою є забезпечення зручності для пацієнта дозованої форми комбінації активних інгредієнтів, яка є  
15 біоеквівалентом відповідної 'вільної' комбінації тих же самих активних інгредієнтів.

Як використовують в цьому документі, «комбінація фіксованих доз або FDC» стосується комбінації двох лікарських засобів або активних інгредієнтів, присутніх в одній одиниці дозування, такий як таблетка або пероральна дозована форма.

Додатково як використовують в цьому документі, «'вільна' комбінація» стосується комбінації  
20 двох лікарських засобів або активних інгредієнтів, дози яких вводять одночасно, але в формі двох одиниць дозування.

Внаслідок таких складних біофармацевтичних властивостей, розробка дозованої форми на основі комбінації фіксованих доз раміприлу і безилату амлодипіну, яка є біоеквівалентом їх 'вільної' комбінації, не зовсім зрозуміла.

Відповідно до вищевикладеного, була б бажана тверда дозована композиція на основі  
25 комбінації фіксованих доз раміприлу і безилату амлодипіну, яка буде стабільна і біоеквівалентна відповідній 'вільній' комбінації.

Фармацевтичні композиції такої комбінації амлодипіну і раміприлу важко отримати через несумісність активних інгредієнтів.

Раміприл може створити більше проблем, пов'язаних зі стабільністю, під час отримання композиції, ніж труднощі, які створює амлодипін. Раміприл показує тенденцію до нестабільності в фармацевтичних композиціях, і фактори, які визначають стабільність композицій з  
30 раміприлом, включають рН композиції залежно від використовуваних ексципієнтів отримання і зберігання; високу температуру, вологість і пресування.

Інша трудність, з якою стикаються, являє собою однорідність амлодипіну в пластифікованій суміші, оскільки вміст амлодипіну в загальній масі таблетки повинен бути дуже низьким в порівнянні з високою кількістю раміприлу.

Метою даного винаходу є подолання щонайменше частково вищезазначених недоліків, які в основному являють собою 1) виготовлення простішої композиції, що фізично не розділяється, 2)  
40 забезпечення поліпшеної композиції, особливо без якого-небудь підвищуючого основність засобу для досягнення стабільності продукту.

Короткий виклад суті винаходу

Таким чином, об'єкт даного винаходу стосується стабільної твердого пероральної фармацевтичної композиції фіксованих доз, що містить раміприл, безилат амлодипіну і  
45 фармацевтично прийнятних ексципієнти, де раміприл в формі гранул з покриттям є впровадженням в екстрагранулярну матрицю, що містить безилат амлодипіну.

У переважному варіанті здійснення, тверда композиція має форму одношарової таблетки з рН 4,7 5,0, переважно 4,9, переважно, таблетка вміщується в подвійну блістерну упаковку.

У переважному варіанті здійснення композиції, раміприл присутній в кількості від приблизно  
50 2,0% до приблизно 20% по масі відносно всієї композиції, переважно приблизно 2,5% або приблизно 10% по масі відносно всієї композиції.

У переважному варіанті здійснення, безилат амлодипіну присутній в кількості від приблизно 5% до приблизно 10% по масі відносно всієї композиції і переважно в кількості приблизно 7,0%.

У переважному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають з групи, яка складається з розріджувача, дезінтегранту, антиадгезиву, зв'язувальної речовини, лубриканту і їх суміші, і де рН суміші ексципієнтів складає від 6,1 до 6,3, переважно 6,2.

У переважному варіанті здійснення кількість раміприлу складає від 2,5 мг до 10 мг відносно загальної маси таблетки, переважно 2,5 мг або 10 мг.

У переважному варіанті здійснення кількість безилату амлодипіну складає від 5 мг до 10 мг  
60 відносно загальної маси таблетки, переважно 7 мг.

У переважному варіанті здійснення тверда композиція знаходиться в формі таблетки, де загальна маса таблетки складає від 80 мг до 100 мг, переважно 100 мг.

У переважному варіанті здійснення композиція має менше ніж приблизно 3,19% (мас/мас) раміприл-DKP і менше ніж приблизно 0,14% (мас/мас) домішки-D амлодипіну після закінчення 6 місяців при 40°C і 75%-ій відносній вологості (RH).

Іншою метою винаходу є спосіб отримання стабільної пероральної фармацевтичної композиції, що містить раміприл і безилат амлодипіну, де спосіб включає стадії:

1) гранулювання раміприлу і одного або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів з водним розчином, що містить зв'язувальну речовину, з отриманням гранул,

2) сушіння гранул;

3) окремого змішування безилату амлодипіну з фармацевтично прийнятними ексципієнтами,

4) змішування гранул, що містять раміприл, отриманих на стадії ii), з сумішшю, що містить безилат амлодипіну, отриманою на стадії iii);

5) введення лубриканту в суміш, отриману на стадії iv); необов'язково після попередньої стадії введення лубриканту; і

6) пресування суміші в таблетки.

У переважному варіанті здійснення групу фармацевтично прийнятних ексципієнтів, що використовуються на стадії 1 і 3) способу, вибирають з групи, яка складається з розріджувача, дезінтегранту, антиадгезиву, зв'язувальної речовини, лубриканту і їх суміші, і де рН суміші ексципієнтів складає від 6,1 до 6,3, переважно 6,2.

У переважному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають з гідроксипропілметилцелюлози, прежелатинізованого крохмалю, мікрокристалічної целюлози і стеарилфумарату натрію.

У переважному варіанті здійснення спосіб додатково включає стадію нанесення покриття на таблетку і упакування у прийнятну подвійну блістерну упаковку.

У переважному варіанті здійснення спосіб винаходу включає стадію

1) додавання раміприлу в гідроксипропілметилцелюлозних гранулах

1a) спільного просіювання гранул, що містять раміприл, з половинною порцією прежелатинізованого крохмалю

2) спільного просіювання безилату амлодипіну з половинною порцією мікрокристалічної целюлози

3) змішування матеріалу, отриманого на стадії 3, з матеріалами, отриманими на стадії 2, і змішування протягом 20 хвилин в змішувачі до отримання однорідності

3a) спільного просіювання частин мікрокристалічної целюлози і прежелатинізованого крохмалю, що залишилися, через сито з комірками 40 меш

3b) змішування матеріалів, отриманих на стадіях 4 і 5, протягом 15 хвилин при швидкості 18 обертів на хвилину (RPM) у прийнятному змішувачі

4) введення в суміш, отриману на стадії 6, лубриканту, такого як стеарилфумарат натрію

5) пресування суміші в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі

Іншим об'єктом винаходу є застосування суміші фармацевтично прийнятних ексципієнтів, вибраних з групи, яка складається з розріджувача, дезінтегранту, антиадгезиву, зв'язувальної речовини, лубриканту і їх суміші, де суміш має рН в діапазоні від 6,1 до 6,3, переважно 6,2, для виготовлення стабільної твердої пероральної фармацевтичної композиції фіксованих доз, що містить раміприл і безилат амлодипіну, де тверда композиція має форму одношарової таблетки з рН 4,7-5,0, переважно 4,9.

У переважному варіанті здійснення фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають з гідроксипропілметилцелюлози, прежелатинізованого крохмалю, мікрокристалічної целюлози і стеарилфумарату натрію.

У переважному варіанті здійснення раміприл знаходиться в формі гранул з покриттям, впроваджених в екстрагранулярну матрицю, що містить безилат амлодипіну.

Іншим об'єктом винаходу є застосування раміприлу і безилат амлодипіну при виготовленні лікарського засобу для лікування артеріальної гіпертензії і попередження інших серцево-судинних захворювань, такого як інфаркт міокарда, цереброваскулярні порушення і серцева і ниркова недостатність, де згаданий лікарський засіб являє собою стабільну тверду композицію фіксованих доз відповідно до якого-небудь одного з пунктів 1-10.

Докладний опис винаходу

Стабільна тверда пероральна фармацевтична композиція фіксованих доз цього винаходу містить раміприл, безилат амлодипіну і фармацевтично прийнятні ексципієнти, де раміприл

фізично відділений від безилату амлодипіну, і розроблена без додавання яких-небудь речовин, що підвищують основність.

У конкретному варіанті здійснення рН комбінації складає від 4,7 до 5,0, або переважно приблизно 4,9.

5 Тверда дозована форма на основі комбінації фіксованих доз є особливо переважною, оскільки безилат амлодипіну не піддається розкладанню, і цей комбінований продукт показує знижені і контрольовані кількості домішок навіть менші, ніж кількості з урахуванням окремо взятих еталонних продуктів з тією ж дозою, при піддаванні досліджування в готовій упаковці.

10 Отримання стабільних фармацевтичних композицій раміприлу ускладнене, оскільки раміприл схильний до деяких типів рН-залежного розкладання.

Освіта раміприл-DKP сильно залежить від рН композиції, особливо при дуже низьких значеннях рН. Представлені літературні джерела повідомляють, що підвищення рН навколишнього мікросередовища раміприлу мінімізує утворення домішки DKP.

15 Що стосується амлодипіну, продукт фоторозкладання амлодипіну домішка-D утворюється в більшій мірі в лужному середовищі, і в меншій мірі - в слабкокислому середовищі. рН таблеток Istin становить 7,2, тоді як рН Cardace становить ~4,2 4,3. (Відносно рН 4,7-5,0 в таблетках, що містять раміприл + амлодипін).

20 Включення екстрагранулярного безилату амлодипіну (змішаного в особливо сухому стані), що є основним за природою, в продукт на основі комбінації фіксованих доз (FDC) забезпечило таблетці на основі FDC рН від 4,7 до 5,0. Таким чином, стабільність раміприлу в комбінованій композиції була поліпшена.

І з тієї ж самої сторони, завдяки кислотній природі раміприлу, була поліпшена стабільність амлодипіну відносно утворення домішки-D (продукту фоторозкладання, який утворюється в більшій мірі в лужному навколишньому середовищі і в меншій мірі в кислому навколишньому середовищі).

Отже, таким чином, синергічний рН-стабілізуючий ефект двох активних речовин, і належний підбір ексципієнтів прямого пресування (з низьким процентним вмістом води), дали можливість отримати комбінований продукт, чутливий до розкладання. Вихід (домішка D амлодипіну і раміприлу-DKP) склав величину, яка, як було виявлено, була меншою, ніж у випадку їх окремо взятого оригінального продукту.

Переважні композиції раміприлу і безилат амлодипіну

35 Дві активні речовини присутні в одній одиничній дозованій формі, такий як таблетки або пелети, де раміприл фізично відділений від безилату амлодипіну. Існувала потреба в складанні двох активних речовин в таблетовану дозовану форму, в зв'язку з доведеними і добре відомими перевагами над капсульною дозованою формою, яка вже є в продажу під відомими торговими марками: капсули RAMISTAR-A, капсули NAPRIX-A і капсули STAMACE від Lupin Laboratories India, Libb's Laboratories Brazil і Dr. Reddy's Laboratories India, відповідно. Таблетовані дозовані форми не вимагають спеціальних умов виготовлення, таких як, наприклад, низька вологість під час переробки, в зв'язку з присутністю желатину в капсульних оболонках.

40 Фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають з групи, яка складається з розріджувача, дезінтегранту, антиадгезиву, зв'язувальної речовини, лубриканту і їх суміші, і, де рН суміші ексципієнтів складає від 6,1 до 6,3, переважно 6,2.

45 Фармацевтично прийнятні добавки, прийнятні для застосування в даному винаході з безилатом амлодипіну і раміприлом, вибирають з прийнятних розріджувачів, таких як мікрокристалічна целюлоза, прежелатинізований крохмаль, і прийнятних лубрикантів, таких як стеарилфумарат натрію.

У переважній формі таблетки раміприл присутній в формі гранул, впроваджених в екстрагранулярну матрицю, що містить безилат амлодипіну, введений екстрагранулярно поряд з ексципієнтами.

50 Раміприл гранулюють зі зв'язувальною речовиною, такою як гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), і гранули сушать і змішують з ексципієнтами поряд з амлодипіном, доданим екстрагранулярно.

55 Переважні композиції даного винаходу містять один або більше з наступних компонентів у вказаному діапазоні концентрацій (% по масі): раміприл (2,5 10%), безилат амлодипіну (7%), розріджувач (приблизно 35-50%), дезінтегрант (приблизно 40-45%, переважно 44%), зв'язувальну речовину (приблизно 0,42%, переважно 0,44-1,77%), і лубрикант (приблизно 0,2-0,6%).

Більш переважні композиції даного винаходу містять один або більше з наступних компонентів у вказаному діапазоні концентрацій (% по масі): раміприл (2,5 10%), безилат

амлодипіну (7%), розріджувач (приблизно 36,73 45,56%), дезінтегрант (приблизно 44%), зв'язувальну речовину (приблизно 0,44-1,77%), і лубрикант (приблизно 0,5%).

Кінцевий рН, що спостерігається для таблеток на основі комбінації фіксованих доз раміприлу і амлодипіну відповідно до формули винаходу, складає від 4,7 до 5,0, переважно приблизно 4,9, тоді як рН окремо взятого еталонного продукту, як було встановлено, складає: 7,2 для безилату амлодипіну (таблетки Istin) і ~4,2-4,3 для раміприлу (Cardace).

Кінцевий основний пакувальний матеріал, що використовується являє собою блістерну упаковку, тобто, дуплекс (300-мікронний полівінілхлорид/90 грам на квадратний метр полівініліденхлорид). Ці матеріали не будуть допускати збільшення утворення домішки-D амлодипіну, тим самим інгібуючи прямий вплив сонячного світла на лікарський продукт.

Характеристики стабільності

Основна домішка, яку потрібно контролювати в композиції винаходу, являє собою домішку D, відому в даній галузі як 3-етил-5-метил-2-[(2-аміноетокси)метил]-4-(2-хлорфеніл)-6-метилпіридин-3,5-дикарбоксилат.

Раміприл і безилат амлодипіну добре відомі в рівні техніки своєю хімічною нестабільністю, отже, вони легко розкладаються. Основуючись на обширні дослідження сумісності ексципієнтів лікарських засобів і на характеристиках ексципієнтів, дві нестабільні активні речовини були змішані разом в стабільну дозовану форму, для якої було зазначено, що досліджувана композиція, як було виявлено, показує кращі властивості, ніж окремо взяті еталонні продукти відносно домішок.

У композиціях відповідно до винаходу було виявлено 3,19% (мас/мас) домішки раміприл-DKP (можливого продукту розкладання) після закінчення 6 місяців при 40°C/75%-ій відносної вологості, відносно окремо взятого еталонного продукту Cardace, для якого цей показник становив 3,29%, в тому випадку, коли раміприл і амлодипін фізично розділені. При порівнянні профілів домішок досліджуваного продукту з тими, що є в продажу брендами, такими як Ramistar-A і/або Stamace, було зроблене спостереження, що у досліджуваній композиції значно менше домішки раміприл-DKP і домішки амлодипін-D.

Пероральні фармацевтичні композиції даного винаходу були піддані досліджуванням в прискорених дослідженнях стабільності при наступних умовах: при 40°C і 75%-ій відносній вологості (RH) і при 25°C і 60%-ій RH. Їх оцінювали з використанням тесту «розчинення» in vitro, на основі кількісного аналізу вмісту води і родинних домішок, що вимірюється від вихідного моменту часу до моменту часу через 6-місяців для раміприлу, а також для безилату амлодипіну.

Конкретні композиції винаходу мають понижувальну дію на профіль розкладання безилату амлодипіну.

Результати показують значне зниження домішки-D амлодипіну і раміприл-DKP в тому випадку, коли раміприл і амлодипін обидва фізично розділені.

Зокрема, дослідження показало, що рівень домішок в амлодипіні є досить низьким і знаходиться в межах цільової межі в формулі в тому випадку, коли раміприл був підданий гранулюванню, і амлодипін був доданий екстрагранулярною порцією. Ця композиція показує рівні домішок набагато нижчі, ніж рівні домішок еталонних продуктів. Екстрагранулярне додавання амлодипіну додало композиції значну стабільність, оскільки це приводить до мінімізування контакту 'частинка-частинка' між двома активними речовинами, які в інших умовах окремо є надзвичайно нестабільними, якщо складені в суміш з відповідними ексципієнтами.

Складання суміші з двох окремо взятих активних інгредієнтів в одній одиничній дозованій формі, було складно здійснимим в зв'язку з хімічною нестабільністю.

Це було досягнуто за допомогою належного підбору ексципієнтів або плацебо-суміші у прийнятних пропорціях і змішування з активними інгредієнтами. Саме рН плацебо-суміші грав важливу роль в створенні бажаного рН в навколишньому мікросередовищі навколо активних речовин, що і стабілізувало продукт.

У зв'язку з вищевикладеним, в композиції були використані різні плацебо-суміші з різним рН, і була оцінена стабільність для того, щоб дослідити ефект "рН плацебо-суміші" залежно від процентного вмісту можливих продуктів розкладання в продукті на основі комбінації фіксованих доз.

Результати по стабільності чітко вказують на значний внесок рН плацебо-суміші в стабільність композиції. Вибір прийнятного рН плацебо-суміші в композиції тепер залежить від рівня домішок в продукті (тобто, домішки D, що отримується з амлодипіну, і раміприл-DKP, що отримується з раміприлу).

У результаті було вибрано використання плацебо-суміші, що забезпечує рН від 6,1 до 6,3, переважно 6,2, оскільки рівень раміприл-DKP був найнижчим в порівнянні з композиціями, що мають рН плацебо-суміші 6,4 і 6,7.

Мав місце значний внесок рН навколишнього мікросередовища навколо частинок активних речовин, який обумовлював стабілізацію комбінованого продукту, і такий висновок не міг бути передбачений.

Одиничну масу плацебо-таблеток додавали до 50 мл очищеної води і перемішували вручну з використанням чистої скляної палички, і відмічали рН з використанням прийнятного відкаліброваного рН-метра.

Характеристики однорідності і рівномірності

Після стабілізації продукту, постала задача розробки надійної і розмірно варійованої композиції.

Фактично, мета тоді являла собою отримання однорідності і рівномірності, тобто, приведення у відповідність об'ємних густин гранул, що містять раміприл, і екстрагранулярної порції композиції з тим, щоб добитися належної однорідності активної речовини (особливо, амлодипіну).

Оскільки об'ємна густина амлодипіну і мікрокристалічної целюлози, як було встановлено, становила, відповідно, 0,313 г/мл і 0,347 г/мл, то було важко з'єднувати з гранулами, що містять раміприл, чия густина, як було встановлено, становила 0,277 г/мл.

У зв'язку з вищевикладеним, існувала необхідність в збільшенні об'ємної густини гранул, що містять раміприл.

Це було виконано шляхом змішування з набагато об'ємнішим ексципієнтом (таким як прежелатинізований крохмаль) для того, щоб об'ємна густина гранул, що містять раміприл, і прежелатинізованого крохмалю досягла приблизно величини об'ємної густини екстрагранулярної порції (такої як безилат амлодипіну + мікрокристалічна целюлоза).

Потім для отримання належної однорідності і поліпшення розподілу активних речовин, були вибрані методології змішування шляхом спільного просіювання на основі об'ємної густини. Результати з цим способом були кращими, ніж у випадку способу «геометричного» змішування.

Характеристики розчинення

«Характеристику розчинення» таблетки, що містить комбінацію раміприлу і безилату амлодипіну, порівнюють з характеристикою розчинення кожного еталонного продукту в умовах розчинення в декількох середовищах, таких як, наприклад, 0,1 N HCl, ацетатний буферний розчин з рН 4,5 і фосфатний буферний розчин з рН 6,8. Перебіг розчинення відстежують в різні моменти часу від вихідної точки до моменту часу через 60 хвилин.

Результати показують, що характеристики розчинення таблетки, що містить комбінацію раміприлу і безилату амлодипіну винаходу, еквівалентні характеристикам розчинення таблеток, що містять кожний активний інгредієнт раміприл або амлодипін як такий.

Біоеквівалентність

Дослідження біоеквівалентності проводять з використанням досліджуваного продукту: комбінації фіксованих доз раміприлу (10 мг) і безилату амлодипіну (5 мг) в формі таблеток винаходу, і комбінації вільних доз еталонного продукту: таблеток Cardace® (раміприл) по 10 мг від Aventis Pharma Ltd., India, і таблеток Istlin® (безилату амлодипіну) по 5 мг від Pfizer, UK, в умовах натщесерце, на звичайних здорових дорослих суб'єктах чоловічої статі в рандомізованому перехресному дослідженні.

Методологія:

У дослідження було включено всього 46 дорослих здорових суб'єктів чоловічої статі. Суб'єкти були обмежені в своєму переміщенні приміщенням лабораторії щонайменше 10 годин до введення дози і аж до 48 годин після введення дози під час кожного періоду дослідження. Після нічного голодування щонайменше протягом 10 годин, суб'єктам вводили досліджуваний лікарський засіб (одиничну пероральну дозу досліджуваного продукту або обох еталонних продуктів відповідно до схеми рандомізації) з 240 мл води в кожний період. У ході кожного періоду досліджень: від моменту 'до' введення дози до моменту через 216,00 годин 'після' введення дози, у суб'єктів брали всього 29 проб крові (по 6 мл кожна). Проби через 72,00, 120,00, 168,00 і 216,00 годин після введення дози брали амбулаторно. Аналіз плазмовий концентрацій раміприлу, раміприлуту і амлодипіну був виконаний достовірним аналітичним методом рідинної хроматографії і тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS). Для обчислення фармакокінетичних параметрів був застосований некомпартментний спосіб з використанням профілю концентрації лікарського засобу залежно від часу. Було виконане статистичне порівняння фармакокінетичних параметрів композицій для оцінювання біоеквівалентності раміприлу, раміприлуту і амлодипіну.



## Висновок

На основі статистичного аналізу для раміприлу, раміприлуту і амлодипіну роблять висновок, що досліджуваний продукт: ТАБЛЕТКИ РАМІПРИЛ & АМЛОДИПІН 10/5 мг, біоеквівалентний еталонному продукту (1): Cardace (що містять раміприл таблетки (інтраперитонеально = I.P.))> і еталонному продукту (2): ISTIN [амлодипін (в формі безилату)] з точки зору швидкості і ступеня абсорбції в умовах натщесерце.

## Спосіб виготовлення

Спосіб отримання стабільної пероральної фармацевтичної композиції, що містить раміприл і безилат амлодипіну, включає наступні стадії:

1. гранулювання раміприлу і одного або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів, з водним розчином, що містить зв'язувальну речовину, з отриманням гранул і сушіння гранул,
2. окреме змішування безилату амлодипіну з фармацевтично прийнятними ексципієнтами,
3. змішування гранул, що містять раміприл, отриманих на стадії 2, з сумішшю, що містить безилат амлодипіну, отриманою на стадії 3);
4. введення лубриканту в суміш, отриману на стадії 3); необов'язково після стадії попереднього введення лубриканту; і
5. пресування суміші в таблетки.

Переважаю на стадії 1) прийнятні ексципієнти вибирають з групи, яка складається з мікрокристалічної целюлози, кроскармелози натрію. Переважна прийнятна зв'язувальна речовина, вибирають з групи, яка складається з похідних целюлози, таких як гідроксипропілметилцелюлоза.

У переважному варіанті здійснення для отримання однорідності таблеток, спосіб включає наступні стадії:

- 1) додавання раміприлу в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози
- 1a) спільне просіювання гранул, що містять раміприл, з половинною порцією прежелатинізованого крохмалю
- 2) спільне просіювання безилату амлодипіну з половинною порцією мікрокристалічної целюлози
- 3) змішування матеріалу, отриманого на стадії 3, з матеріалами, отриманими на стадії 2, і змішування протягом 20 хвилин в змішувачі до отримання однорідності
- 3a) спільне просіювання частин мікрокристалічної целюлози і прежелатинізованого крохмалю, що залишилися, через сито з комірками 40 меш
- 3b) змішування матеріалів, отриманих на стадіях 4 і 5, протягом 15 хвилин при швидкості 18 обертів на хвилину (RPM) у прийнятному змішувачі
- 4) введення в суміш, отриману на стадії 6, лубриканту, такого як стеарилфумарат натрію
- 5) пресування суміші в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі

## Приклади

Приклад 1. Композиція з використанням плацебо-суміші з pH 6,2

Стадія №	Інгредієнти	Суміш	pH*	мг/ таблетка
1	Раміприл	Активні речовини	4,8-4,9	10,00
2	Безилат амлодипіну			7,00
3	Гідроксипропіл-метилцелюлоза	Плацебо/ ексципієнти	6,2	1,77
4	Прежелатинізований крохмал			44,00
5	Мікрокристалічна целюлоза			36,73
6	Стеарилфумарат натрію			0,50

\*Кількість матеріалу, взята і диспергована в 50 мл очищеної води

## Методика:

1. Додати раміприл в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози
2. Геометрично змішати гранули, що містять раміприл, з прежелатинізованим крохмалем
3. Геометрично змішати безилат амлодипіну і мікрокристалічну целюлозу, і змішати їх з матеріалами, отриманими на стадії 2 і змішувати протягом 20 хвилин в змішувачі до отримання однорідності
4. Ввести в суміш лубрикант, такий як стеарилфумарат натрію
5. Пресувати суміш в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі

6. Упакувати таблетки в матово-білу дуплекс-плівку і протягом 6 місяців проводити прискорені дослідження стабільності, де визначається процентний вміст можливих продуктів розкладання у вихідний момент часу і через 6-місячний інтервал

Таблиця 1

Період/ Стабільність	Таблетки: раміприл + амлодипін	
Умови	Домішка амлодипін-D	Домішка раміприл-DKP
Вихідний момент часу	Не виявлено	0,12%
Через 6 місяців при 40°C і 75% відносній вологості	0,1%	3,19%

5

Для вивчення ефекту рН плацебо-суміші відносно стабілізації двох активних речовин в композиції були проведені додаткові дослідження з використанням різних пропорцій мікрокристалічної целюлози і прежелатинізованого крохмалю.

Приклад 2: Композиція з використанням плацебо-суміші з рН 6,40

10

Стадія №	Інгредієнти	Суміш	рН*	мг/ таблетка
1	Раміприл	Активні речовини	4,8-4,9	10,00
2	Безилат амлодипіну			7,00
3	Гідроксипропіл-метилцелюлоза	Плацебо/ ексципієнти	6,4	1,77
4	Прежелатинізований крохмал			44,00
5	Мікрокристалічна целюлоза			16,73
6	Стеарилфумарат натрію			0,50

\* Кількість матеріалу, взята і диспергована в 50 мл очищеної води

Методика:

15

1. Додати раміприл в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози

2. Геометрично змішати гранули, що містять раміприл, з мікрокристалічною целюлозою

3. Геометрично змішати безилат амлодипіну і прежелатинізований

крохмаль, і змішати їх з матеріалами, отриманими на стадії 2, і змішувати протягом 25 хвилин в змішувачі до отримання однорідності

20

4. Ввести в суміш лубрикант, такий як стеарилфумарат натрію

5. Пресувати суміш в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі

25

6. Упакувати таблетки в матово-білу дуплекс-плівку і протягом 6 місяців проводити прискорені дослідження стабільності, де визначається процентний вміст можливих продуктів розкладання у вихідний момент часу і через 6-місячний інтервал

Таблиця 2

Період/Стабільність	Таблетки: раміприл + амлодипін	
Умови	Домішка амлодипін-D	Домішка раміприл-DKP
Вихідний момент часу	Не виявлено	0,17%
Через 6 місяців при 40°C і 75% відносній вологості	0,13%	9,8%

Приклад 3: Композиція з використанням плацебо-суміші з рН 6,7

Стадія №	Інгредієнти	Суміш	рН*	мг/ таблетка
1	Раміприл	Активні речовини	4,8-4,9	10,00
2	Безилат амлодипіну			7,00
3	Гідроксипропіл-метилцелюлоза	Плацебо/ексципієнти	6,7	1,77
4	Прежелатинізований крохмал			10,00
5	Мікрокристалічна целюлоза			70,73
6	Стеарилфумарат натрію			0,50

30

\* Кількість матеріалу, взята і диспергована в 50 мл очищеної води

## Методика:

1. Додати раміприл в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози
2. Геометрично змішати гранули, що містять раміприл, з прежелатинізованим крохмалем
3. Геометрично змішати безилат амлодипіну і мікрокристалічну целюлозу, і змішати їх з матеріалами, отриманими на стадії 2, і змішувати протягом 25 хвилин в змішувачі до отримання однорідності
4. Ввести в суміш лубрикант, такий як стеарилфумарат натрію
5. Пресувати суміш в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі
6. Упакувати таблетки в матово-білу дуплекс-плівку і протягом 6 місяців проводити прискорені дослідження стабільності, де визначається процентний вміст можливих продуктів розкладання у вихідний момент часу і через 6-місячний інтервал

Таблиця 3

Період/Стабільність	Таблетки: раміприл + амлодипін	
Умови	Домішка амлодипін-D	Домішка раміприл-DKP
Вихідний момент часу	Не виявлена	Не виявленна
Через 6 місяців при 40°C і 75% відносній вологості	0,1%	3,46%

Результати по стабільності прикладів № 1, 2 і 3 чітко показують значний внесок рН плацебо-суміші в стабільність композиції. Вибір придатного рН плацебо-суміші в композиції тепер залежить від рівня домішок в продукті (тобто, домішки-D, що отримується з амлодипіну, і раміприл-DKP, що отримується з раміприлу). У результаті було вибране використання плацебо-суміші, що забезпечує рН 6,2, оскільки рівень раміприл-DKP був найнижчим в порівнянні з композиціями, що мають рН плацебо-суміші 6,4 і 6,7.

Мав місце значний внесок рН навколишнього мікросередовища навколо частинок активних речовин, що обумовлювало стабілізацію комбінованого продукту.

Після стабілізації продукту, наступні експерименти показують, як добитися однорідності і рівномірності і розробити надійну і розмірно варійовану композицію.

Приклад 4:

Стадія №	Інгредієнти	мг/таблетка
1	Раміприл	2,5
2	Безилат амлодипіну	7,00
3	Гідроксипропілметилцелюлоза	0,44
4	Прежелатинізований крохмаль	44,0
5	Мікрокристалічна целюлоза	45,56
6	Стеарилфумарат натрію	0,50

## Методика:

1. Додати раміприл в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози
  2. Просівати гранули, що містять раміприл, спільно з мікрокристалічною целюлозою через сито з комірками 30 меш
  3. Просівати безилат амлодипіну спільно з прежелатинізованим крохмалем, і змішати їх з матеріалами, отриманими на стадії 2, і змішувати протягом 5 хвилин в змішувачі до отримання однорідності
  4. Ввести в суміш лубрикант, такий як стеарилфумарат натрію
  5. Пресувати суміш в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі
  6. Упакувати таблетки в матово-білу дуплекс-плівку і протягом 6 місяців проводити прискорені дослідження стабільності, де визначається процентний вміст можливих продуктів розкладання у вихідний момент часу і через 6-місячний інтервал
- У прикладах 4 і 5 кількості активних фармацевтичних інгредієнтів (API) і ексципієнтів відрізняються від кількостей відповідних інгредієнтів і ексципієнтів прикладів 1 і 3.

Таблиця 4

	Рівномірність вмісту в таблетках раміприл + амлодипін 2,5/5 мг	
	Вміст амлодипіну	Вміст раміприлу
Середнє значення	94,2%	108,6%
%, відносно стандартне відхилення (RSD)	5,0%	3,5%

Для того, щоб добитися належної однорідності і поліпшити розподіл активних речовин, були використані різні методології змішування на основі об'ємної густини.

5 Тут метою було приведення у відповідність об'ємної густини гранул, що містять раміприл, і екстрагранулярної порції композиції з тим, щоб добитися належної однорідності в розподілі активної речовини (особливо амлодипіну).

10 Оскільки об'ємна густина амлодипіну і мікрокристалічної целюлози, як було виявлено, становить, відповідно, 0,313 г/мл і 0,347 г/мл, метою була сполука з гранулами, що містять раміприл, чия густина, як було виявлено, становить 0,277 г/мл.

15 У зв'язку з вищевикладеним, збільшення об'ємної густини гранул, що містять раміприл, було здійснено змішуванням з набагато об'ємнішим ексципієнтом (в цьому випадку з прежелатинізованим крохмалем) з тим, щоб об'ємна густина гранул, що містять раміприл, і прежелатинізованого крохмалю досягла об'ємної густини екстрагранулярної порції (в цьому випадку безилат амлодипіну + мікрокристалічна целюлоза).

Наступні досліджування по цій методології показують, як досягти хорошої однорідності в композиції.

Приклад 5:

Стадія №	Інгредієнти	мг/таблетка
1	Раміприл	2,50
2	Безилат амлодипіну	7,00
3	Гідроксипропілметилцелюлоза	0,44
4	Прежелатинізований крохмаль	44,0
5	Мікрокристалічна целюлоза	45,56
6	Стеарилфумарат натрію	0,50

Методика:

1. Додати раміприл в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози

2. Просівати гранули, що містять раміприл, спільно з половинною порцією прежелатинізованого крохмалю

25 3. Просівати безилат амлодипіну спільно з половинною порцією мікрокристалічної целюлози, і змішати їх з матеріалами, отриманими на стадії 2, і змішувати протягом 20 хвилин в змішувачі до отримання однорідності

4. Просівати порції мікрокристалічної целюлози і прежелатинізованого крохмалю, що залишилися, спільно через сито з комірками 40 меш

30 5. Змішувати матеріали, отримані на стадіях 2, 3 і 4, протягом 15 хвилин при швидкості 18 обертів на хвилину у прийнятному змішувачі

6. Ввести в суміш, отриману на стадії 5, лубрикант, такий як стеарилфумарат натрію

35 7. Пресувати суміш в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі

Таблиця 5

	Рівномірність вмісту в таблетках раміприл + амлодипін 2,5/5 мг	
	Вміст амлодипіну	Вміст раміприлу
Середнє значення	100,3%	99,1%
%, відносно стандартне відхилення (RSD)	1,2%	1,6%

Приклад 6: Профілі розчинення для оцінювання біоеквівалентності.

Профілі розчинення продуктів винаходу порівнюють з профілями розчинення еталонних продуктів. Ці дослідження виконують в умовах дослідження профілю розчинення в декількох середовищах, встановлених такими, як зазначено нижче.

5 Профіль розчинення в декількох середовищах таблеток раміприл + амлодипін 10/5 мг

Таблиця 6

Вивільнення лікарського засобу амлодипіну (%)					
Точки по часу (хвилини)	5	10	15	30	45
0,1N HCl - 75 обертів на хвилину - 900 мл - прилад з лопаттю-мішалкою					
Таблетки Istin 5 мг	95	97	97	96	97
Таблетки Istin 5 мг	97	97	97	96	96
Приклад 1 - досліджуваний продукт - одношаровий	87	86	86	88	87
Ацетатний буферний розчин з pH 4,5 - 75 обертів на хвилину - 900 мл - прилад з лопаттю-мішалкою					
Таблетки Istin 5 мг	90	94	94	94	93
Таблетки Istin 5 мг	94	94	94	93	95
Приклад 1 - досліджуваний продукт - одношаровий	91	93	92	91	92
Фосфатний буферний розчин з pH 6,8 - 75 обертів на хвилину - 900 мл - прилад з лопаттю-мішалкою					
Таблетки Istin 5 мг	79	87	87	88	90
Таблетки Istin 5 мг	80	88	89	90	91
Приклад 1 - досліджуваний продукт - одношаровий	79	87	89	87	89
Вивільнення лікарського засобу раміприлу (%)					
Точки по часу (хвилини)	5	10	15	30	45
0,1N HCl - 75 обертів на хвилину - 900 мл - прилад з лопаттю-мішалкою					
Таблетки Cardace 10 мг	95	95	96	96	96
Приклад 1 - досліджуваний продукт - одношаровий	104	104	104	106	106
Ацетатний буферний розчин з pH 4,5 - 75 обертів на хвилину - 900 мл - прилад з лопаттю-мішалкою					
Таблетки Cardace 10 мг	95	96	96	96	96
Приклад 1 - досліджуваний продукт - одношаровий	99	100	100	100	101
Фосфатний буферний розчин з pH 6,8 - 75 обертів на хвилину - 900 мл - прилад з лопаттю-мішалкою					
Таблетки Cardace 10 мг	96	96	97	97	97
Приклад 1 - досліджуваний продукт - одношаровий	98	99	99	100	100

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Стабільна тверда пероральна фармацевтична композиція фіксованих доз, що містить раміприл, безилат амлодипіну і фармацевтично прийнятні ексципієнти, де раміприл у формі гранул з покриттям є включеним в екстрагранулярну матрицю, що містить безилат амлодипіну, де фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають з групи, яка складається з розріджувача, дезінтегранта, антиадгезиву, зв'язувальної речовини, лубриканту та їх суміші, і
- 15 де pH суміші ексципієнтів, після диспергування в 50 мл очищеної води, становить від 6,1 до 6,3, переважно 6,2.
2. Композиція за п. 1, де таблетка додатково упакована в подвійну блістерну упаковку.
3. Композиція за будь-яким з пунктів 1, 2, де раміприл присутній в кількості від 2,0 % до 20 % по масі відносно всієї композиції, переважно в кількості 2,5 % або 10 % по масі відносно всієї композиції.
- 20 4. Композиція за будь-яким з пунктів 1-3, де безилат амлодипіну присутній в кількості від 5 % до 10 % по масі відносно всієї композиції, переважно в кількості 7,0 %.
5. Тверда композиція за будь-яким з пунктів 1-4, де кількість раміприлу складає від 2,5 мг до 10 мг відносно загальної маси таблетки, переважно 2,5 мг або 10 мг.
- 25 6. Тверда композиція за будь-яким з пунктів 1-5, де кількість безилату амлодипіну складає від 5 мг до 10 мг відносно загальної маси таблетки, переважно 7 мг.
7. Тверда композиція за будь-яким з пунктів 1-6 в формі таблетки, де загальна маса таблетки складає від 80 мг до 100 мг, переважно 100 мг.

8. Композиція за будь-яким з пунктів 1-7, що має менше ніж приблизно 3,19 % (мас./мас.) раміприлдікетопіперазину (DKP) і менше ніж 0,14 % (мас./мас.) домішки-D амлодипіну через 6 місяців при 40 °C і 75 %-ій відносній вологості (RH).
9. Спосіб отримання стабільної пероральної фармацевтичної композиції за п. 1, що містить
- 5 раміприл і безилат амлодипіну, де спосіб включає стадії:
- 1) гранулювання раміприлу і одного або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів з водним розчином, що містить зв'язувальну речовину, з отриманням гранул;
- 2) сушіння гранул;
- 3) окремого змішування безилату амлодипіну з фармацевтично прийнятними ексципієнтами;
- 10 4) змішування гранул, що містять раміприл, отриманих на стадії 2), з сумішшю, яка містить безилат амлодипіну, отриманою на стадії 3);
- 5) введення лубриканту в суміш, отриману на стадії 4); необов'язково після стадії попереднього введення лубриканту; і
- 6) пресування суміші в таблетки,
- 15 де групу фармацевтично прийнятних ексципієнтів, що використовуються на стадіях 1) і 3) способу, вибирають з групи, яка складається з розріджувача, дезінтегранта, антиадгезиву, зв'язувальної речовини, лубриканту і їх суміші, і де рН суміші ексципієнтів, після диспергування в 50 мл очищеної води, складає від 6,1 до 6,3, переважно 6,2.
10. Спосіб за п. 9, де фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають з
- 20 гідроксипропілметилцелюлози, прежелатинізованого крохмалю, мікрокристалічної целюлози і стеарилфумарату натрію.
11. Спосіб за будь-яким з пунктів 9 і 10, що додатково включає стадію нанесення покриття на таблетку і упакування у прийнятну подвійну блістерну упаковку.
12. Спосіб за будь-яким з пунктів 9-11, що включає стадії:
- 25 1) додавання раміприлу в гранулах з гідроксипропілметилцелюлози,
- 1a) спільного просіювання гранул, що містять раміприл, з половинною порцією прежелатинізованого крохмалю;
- 2) спільного просіювання безилату амлодипіну з половинною порцією мікрокристалічної целюлози;
- 30 3) змішування матеріалу, отриманого на стадії 3), з матеріалами, отриманими на стадії 2), і змішування протягом 20 хвилин в змішувачі до отримання однорідності;
- 3a) спільного просіювання порцій мікрокристалічної целюлози і прежелатинізованого крохмалю, що залишилися, через сито з комірками 40 меш;
- 3b) змішування матеріалів, отриманих на стадіях 4 і 5, протягом 15 хвилин при швидкості 18
- 35 обертів на хвилину у прийнятному змішувачі;
- 4) введення в суміш, отриману на стадії 6, лубриканту, використовуючи стеарилфумарат натрію;
- 5) пресування суміші в таблетки з використанням прийнятних пуансонів на таблетковому пресі.
13. Застосування раміприлу і безилату амлодипіну при виготовленні лікарського засобу для
- 40 лікування артеріальної гіпертензії і попередження інших серцево-судинних захворювань, таких, як інфаркт міокарда, цереброваскулярні порушення і серцева, ниркова недостатність, де згаданий лікарський засіб являє собою стабільну тверду композицію фіксованих доз за будь-яким з пп. 1-8.

---

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