



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102721

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/44 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 10285	(72) Винахідник(и):	Парк Дзае Хіун (KR), Кім Кісонг Соо (KR), Йім Хо Таек (KR)
(22) Дата подання заявки:	13.02.2009	(73) Власник(и):	ХАНМІ САЙЄНС КО., ЛТД., 550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813 (KR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.08.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10-2009-0005840	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 6677356 B1, 13.01.2004 US 2002-0099046 A1, 25.07.2002 US 2002-0068740 A1, 06.06.2002 WO 2008/069612 A1, 12.06.2008 WO 2005/070463 A2, 04.08.2005 WO 2006/044862 A1, 17.04.2008 WO 2006/048208 A1, 11.05.2006 EP 1 314 425 A1, 28.05.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.01.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	KR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.09.2011, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.08.2013, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/KR2009/000704, 13.02.2009		

## (54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ АМЛОДИПІН І ЛОЗАРТАН, І СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

### (57) Реферат:

Винахід належить до твердої фармацевтичної композиції для профілактики або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, яка демонструє високі ступені розчинення амлодипіну і лозартану навіть в умовах низького рН і покращену стабільність при зберіганні.

UA 102721 C2



## Галузь винаходу

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

## 5 Передумови винаходу

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

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

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

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

Заявники даного винаходу виявили, що комбінований препарат, який містить амлодипін і лозартан, які мають різну фармакологічну активність, придатний для попередження або лікування серцево-судинних розладів, і розробили такі комбіновані композиції амлодипіну-лозартану, які мають оптимізовані фізичні і хімічні властивості.

## 35 Короткий зміст винаходу

Отже, метою даного винаходу є забезпечення твердої фармацевтичної композиції, що містить амлодипін і лозартан, яка демонструє високі ступені розчинення амлодипіну і лозартану навіть в умовах низького pH і покращену стабільність при зберіганні.

Згідно з одним аспектом даного винаходу, забезпечена тверда фармацевтична композиція для попередження або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль.

Композиція за винаходом містить амлодипін і лозартан, переважно, у вигляді форм, відділених одна від одної, більш переважно, у вигляді гранул, відділених одна від одної. Крім того, регулювання кількості лозартану веде до оптимізації ступеня розчинення амлодипіну і лозартану в композиції за винаходом.

## 45 Короткий опис креслень

Вказані вище і інші цілі і відмітні ознаки даного винаходу стануть ясні з наступного опису винаходу, якщо його розглядати в сполученні з прикладеними фігурами, на яких, відповідно, показано:

50 фіг. 1: ступені розчинення амлодипіну в 0,01 н. HCl (pH 2,0), що спостерігаються для таблеток, отриманих в прикладі 1 і порівняльному прикладі 1, і таблетки Amodipin (торгова марка) (приклад дослідження 1);

фіг. 2: ступені розчинення амлодипіну в 0,01 н. HCl (pH 2,0), що спостерігаються для таблеток, отриманих в прикладах 1-4 (приклад дослідження 2);

55 фіг. 3: ступені розчинення амлодипіну в штучному шлунковому соку (pH 1,2), а також в 0,01 н. HCl (pH 2,0), що спостерігаються для таблеток, отриманих в прикладах 1, 3 і 7 і порівняльних прикладах 1 і 2 (приклад дослідження 3);

фіг. 4: ступені розчинення амлодипіну в 0,01 н. HCl (pH 2,0), що спостерігаються для таблеток, отриманих в прикладах 4-6 і порівняльному прикладі 2 (приклад дослідження 4); і

фіг. 5: ступені розчинення лозартану в штучному шлунковому соку (pH 1,2), а також в 0,01 н. HCl (pH 2,0), що спостерігаються для таблеток, отриманих в прикладах 1, 3 і 7, порівняльних прикладах 1 і 2 і таблетках Cozaar (торгова марка) (приклад дослідження 5).

#### Докладний опис винаходу

Тверда фармацевтична композиція за даним винаходом, яка містить амлодипін і лозартан, демонструє високі ступені розчинення амлодипіну і лозартану навіть при низькому pH, досягаючи тим самим покращених превентивних або терапевтичних ефектів для серцево-судинних розладів, в порівнянні із звичайними препаратами одного агента, притому зменшуючи до мінімуму небажані ефекти двох лікарських засобів.

Амлодипін, що використовується в даному винаході, може являти собою одну з різноманітних форм фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі амлодипіну включають гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат і камзилат, але не обмежені цим. Серед цих солей переважні безилат і камзилат амлодипіну, і більш переважний амлодипінкамзилат. Також амлодипін, що використовується в даному винаході, може являти собою амлодипін рацемат і S-амлодипін.

Лозартан, що використовується в даному винаході, може являти собою одну з різноманітних форм фармацевтично прийнятних солей. Переважною фармацевтично прийнятною сіллю лозартану, яку можна застосовувати в даному винаході, є лозартанкалій.

У композиції за винаходом амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль можна використовувати в кількостях, відповідних масовому співвідношенню в діапазоні від 1:2,5 до 1:20, переважно від 1:5 до 1:10.

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

Якщо комбінований препарат амлодипіну і лозартану готують простим змішуванням двох ліків, відбувається небажане гелеутворення лозартану. Лозартан легко розчиняється в очищеній воді або дуже добре вивільняється при відносно високому pH (наприклад, pH 6,8), але дуже повільно вивільняється при низькому pH (наприклад, pH 2,0 або pH 1,2) внаслідок свого гелеутворення. У випадку Cozaar (торгова марка), доступного комерційно препарату лозартану, ступінь розчинення лозартану складає менше 30 % за 30 хвилин в діапазоні pH від 1,2 до 2,0. У комбінованому препараті амлодипіну і лозартану амлодипін може бути вміщений всередині препарату внаслідок гелеутворення лозартану.

Крім того, комбінований препарат, отриманий простим змішуванням амлодипіну і лозартану, має дуже погану стабільність при зберіганні, головним чином, через небажану хімічну взаємодію між амлодипіном, лозартаном і наповнювачами.

Щоб подолати проблеми, що згадуються вище, такі як гелеутворення лозартану і зниження стабільності, потрібно отримати комбінований препарат амлодипіну і лозартану з фізичним відділенням амлодипіну від лозартану.

Як один варіант фізичного відділення амлодипіну від лозартану при отриманні комбінованого препарату, можна приготувати двошарову таблетку за допомогою отримання окремих гранул амлодипіну у вигляді таблетки, змішування цієї таблетки із сумішшю, що містить лозартан, і приготування результуючої суміші у вигляді двошарової таблетки. Однак цей спосіб має декілька проблем, оскільки для нього потрібна спеціальна машина для пресування двошарових таблеток, часто відбувається відхилення маси в два рази, і продуктивність знижується внаслідок зниження швидкості таблетування. Отже, існує необхідність проведення дослідження з метою розробки фармацевтичної композиції, яку можна приготувати за допомогою звичайної машини для пресування таблеток, і способу її отримання.

Даний винахід також включає в свій об'єм комбінований препарат амлодипіну і лозартану, в якому контакт між двома лікарськими засобами зведений до мінімуму за допомогою фізичного відділення амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі від лозартану або його фармацевтично прийнятної солі і окремого їх гранулювання. Отже, даний винахід переважно стосується твердої фармацевтичної композиції, що містить гранульовані форми амлодипіну і лозартану, відділені одна від одної.

Згідно з одним варіантом даного винаходу, комбінований препарат амлодипіну-лозартану, в якому гранульовані форми амлодипіну і лозартану відділені одна від одної, можна приготувати способом, що включає наступні стадії: (1) гранулювання амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі і лозартану або його фармацевтично прийнятної солі, відповідно, з отриманням відповідних окремих гранул і (2) змішування гранул. Комбінований препарат за винаходом, що

отримується вказаним вище способом, не страждає від зниження стабільності по тій причині, що змішування гранул амлодипіну і лозартану знижує до мінімуму ступінь контакту між двома лікарськими засобами внаслідок зменшених питомих поверхонь гранул і оточення відповідних лікарських засобів використовуваними наповнювачами. Комбіновані препарати прикладів 1-7, отримані цим способом, демонструють підвищену ступені розчинення амлодипіну (див. фіг. 1) і також демонструють високу стабільність амлодипіну (див. таблицю 2) в порівнянні з комбінованим препаратом порівняльного прикладу 1, який являє собою таблетку, отриману простим змішуванням амлодипіну і лозартану.

Композиція за винаходом може містити фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі в кожній з гранул амлодипіну і лозартану. Фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть включати мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт, цитрат натрію, фосфат кальцію, гліцин, крохмаль, розпушувачі (наприклад, натрійкрохмальгліколят, натрієвкроскармеллозу, композитний силікат і кросповідон) і гранулюючі зв'язуючі (наприклад, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), сахарозу, желатин і аравійську камедь). Також композиція за винаходом може додатково містити лубриканти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерилбіхенат і тальк.

Однак тверда фармацевтична композиція, що містить гранульовані форми амлодипіну і лозартану, відділені одна від одної, ще має ризик, що лозартан буде незадовільно вивільнятися в умовах низького рН через своє гелеутворення. Очікується, що ця проблема надає істотні небажані ефекти на біодоступність препарату, оскільки препарат, якщо вводиться перорально, спочатку піддається дії кислотного шлункового соку, що має низьке значення рН. Отже, беручи до уваги, що рН в шлунку нормальної дорослої людини складає від 1,0 до 3,5, і  $C_{max}$  лозартану знижується приблизно на 10 % після абсорбції їжі, необхідно прикласти зусилля з розробки препарату, який може демонструвати високу ступінь розчинення лозартану в нормальному діапазоні рН в шлунку, тобто рН від 1,0 до 3,5.

Заявники даного винаходу виявили, що ступені розчинення амлодипіну і лозартану сильно залежать від використовуваної кількості лозартану, особливо, при низькому рН. Таким чином, даний винахід також включає в свій об'єм тверду фармацевтичну композицію з певною кількістю лозартану, яка демонструє оптимізовані ступені розчинення амлодипіну і лозартану.

Композиція за винаходом, яка містить амлодипін і лозартан, яка демонструє високі ступені розчинення амлодипіну і лозартану при значенні рН в діапазоні від 1,0 до 2,0, яке відповідає рН в шлунку нормальної дорослої людини, переважно містить лозартан в кількості від 3 до 25 мас. %, більш переважно від 5 до 22,3 мас. % від загальної маси композиції. Якщо кількість лозартану становить 25 мас. % або менше, то обидва ступені розчинення амлодипіну і лозартану при низькому рН підвищуються. Конкретно, амлодипін в комбінованому препараті, що містить лозартан в кількості 25 мас. % або менше, дуже добре вивільняється навіть в умовах низького рН, і зокрема, такий препарат може відповідати критеріям розчинності амлодипіну, тобто 80 % або більше амлодипіну за 30 хвилин при рН 1,0-2,0 (див. фіг. 2-4). Крім того, комбінований препарат, що містить лозартан в кількості 25 мас. % або менше, демонструє значно більш високий ступінь розчинення лозартану в умовах низького рН в порівнянні з таблеткою Созааг (торгова марка), звичайним препаратом, що містить тільки лозартан (див. фіг. 5). Отже, очікується, що комбінований препарат за винаходом може показувати помітно високі біодоступності амлодипіну і лозартану. Тим часом, якщо кількість лозартану нижча 3 мас. %, загальний розмір препарату дуже великий, що знижує схвалення пацієнта.

Згідно з іншим варіантом даного винаходу, даний винахід також включає в свій об'єм тверду фармацевтичну композицію, яка містить гранульовані форми амлодипіну і лозартану, відділені одна від одної, і містить лозартан в кількості від 3 до 25 мас. % від загальної маси композиції.

Крім того, даний винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, що містить гранульовану форму лозартану, в якій процентний вміст дрібних гранул, що проходять через сито 75 мкм, складає менше 50 %, переважно менше 25 %, більш переважно менше 10 %.

У цьому відношенні заявники даного винаходу виявили, що крім загальної використовуваної кількості лозартану, ступені розчинення амлодипіну і лозартану значно залежать від розміру гранул лозартану, особливо при низькому рН. Більш конкретно, вони виявили, що зниження співвідношення дрібних гранул в гранулах лозартану дає в результаті покращення ступенів розчинення амлодипіну і лозартану.

Таким чином, згідно з ще одним варіантом даного винаходу, даний винахід також включає в свій об'єм тверду фармацевтичну композицію, яка містить гранульовані форми амлодипіну і лозартану, відділені одна від одної, де в частині, що містить гранули лозартану, процентний вміст дрібних гранул, що проходять через сито 75 мкм, складає менше 50 %.

Композиція за винаходом може додатково містити стабілізуючий агент, такий як антиоксидант, який діє, підвищуючи стабільність амлодипіну відносно небажаної взаємодії з іншими фармацевтично прийнятними наповнювачами в процесі перемішування, і відносно деформації амлодипіну під дією світла або вологи з плином часу. Типові приклади антиоксидантів, що використовуються в даному винаході, включають бутильований гідрокситолуол (BHT), бутильований гідроксіанізол (BHA), аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітинову кислоту, етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА), піросульфід натрію і їх суміш. Серед вказаних вище антиоксидантів бутильований гідрокситолуол є найбільш переважним в даному винаході.

Згідно з ще одним варіантом даного винаходу, даний винахід також включає в свій об'єм спосіб отримання твердої фармацевтичної композиції, що містить гранульовані форми амлодипіну і лозартану, відділені одна від одної, який включає наступні стадії:

а) гранулювання і сушіння суміші лозартану або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача з отриманням гранул лозартану;

б) гранулювання і сушіння суміші амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача з отриманням гранул амлодипіну; і

с) змішування гранул лозартану, отриманих на стадії а), з гранулами амлодипіну, отриманими на стадії б).

У процесі гранулювання стадії а) або б) можна застосовувати звичайні методики вологого гранулювання або сухого гранулювання.

Композицію за даним винаходом можна вводити у вигляді таблеток, капсул або множини частинок різними способами перорального введення, в тому числі, в ротову порожнину, в рот і під'язично. Однак зрозуміло, що спосіб введення композиції за винаходом повинен визначити лікуючий лікар на основі симптомів і вимог пацієнта.

Композицію за винаходом можна переважно приготувати у вигляді таблетки. Переважно, якщо така таблетка, отримана з композиції за винаходом, може мати зовнішній покривний шар, і покривний шар може складатися з будь-якої зі звичайних високомолекулярних сполук, яка здатна утворювати покривну плівку. Кількість покриття потрібно знизити до мінімуму для простоти введення і ефективності виробництва, і воно може складати приблизно від 1 до 10 мас. %, переважно приблизно від 3 до 5 мас. % від загальної маси препарату. Це покриття можна нанести згідно з будь-яким зі звичайних способів нанесення покриття на таблетки. Таблетка, що має вказаний вище склад, отримана вказаним вище способом, дуже стабільна в звичайних умовах зберігання і відносно світла і вологи.

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

Приклад 1: отримання комбінованої таблетки - (I)

Частина, що включає гранули лозартану

Лозартанкалій 50,0 мг

Мікрокристалічна целюлоза 175,0 мг

Кросповідон 12,0 мг

Частина, що включає гранули амлодипіну

Амлодипінкамзилат 7,84 мг (5 мг амлодипіну)

Бутильований гідрокситолуол 0,1 мг

Мікрокристалічна целюлоза 90,0 мг

Маніт 40,0 мг

Натрійкрохмальгліколят 17,0 мг

Полівінілпіролідон 5,0 мг

Очищена вода (65,0 мг)

Лубриканти

Стеарат магнію 3,0 мг

Покривна частина

Гіпромелоза 8,0 мг

Гідроксипропілцелюлоза 2,0 мг

Діоксид титану 2,0 мг

Тальк 0,1 мг

Етанол (200,0 мг)

Очищена вода (50,0 мг)

Інгредієнти частини, яка включає гранули лозартану, гранулюють в сухому вигляді, застосовуючи валковий прес для отримання частини, що включає гранули лозартану, що містять дрібні гранули, які проходять через сито 75 мкм, в кількості 20 мас. % або менше.

Інгредієнти частини, яка включає гранули амлодипіну, піддають вологому гранулюванню, використовуючи 65,0 мг очищених води на таблетку, пропускаючи через сито і висушуючи з отриманням частини, що включає гранули амлодипіну, що має певні кількості інгредієнтів. Частину, яка включає гранули амлодипіну, змішують з частиною, що включає гранули лозартану, застосовуючи міксер протягом 30 хвилин. Після цього додають лубрикант, стеарат магнію, у відповідній кількості і перемішують протягом 5 хвилин. Результуючу суміш готують у вигляді таблеток і наносять на приготовану таблетку покриття, використовуючи покривну композицію з певними кількостями інгредієнтів покривної частини і отримуючи комбіновану таблетку. Комбінована таблетка містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану, де кількість лозартану відповідає приблизно 12,5 % від маси таблетки за винятком покривної частини.

Приклад 2: отримання комбінованої таблетки - (II)

Частина, що включає гранули лозартану

Лозартанкалій	50,0 мг
Дигідрофосфат кальцію	175,0 мг
Кросповідон	12,0 мг

Частина, що включає гранули амлодипіну

Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,1 мг
Дигідрофосфат кальцію	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	3,0 мг

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання дигідрофосфату кальцію замість мікрокристалічної целюлози в кожній з частин, що включають гранули лозартану і амлодипіну. Комбінована таблетка містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану, де кількість лозартану відповідає приблизно 12,5 % від маси таблетки за винятком покривної частини.

Приклад 3: отримання комбінованої таблетки - (III)

Частина, що включає гранули лозартану

Лозартанкалій	50,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	175,0 мг
Кросповідон	12,0 мг

Частина, що включає гранули амлодипіну

Амлодипінкамзилат	15,68 мг (10 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,2 мг
Мікрокристалічна целюлоза	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	3,0 мг
Покривна частина	
Гіпромелоза	8,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,0 мг
Діоксид титану	2,0 мг
Тальк	0,1 мг
Етанол	(200,0 мг)
Очищена вода	(50,0 мг)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання подвійної кількості амлодипіну і бутильованого гідрокситолуолу. Комбінована таблетка містить 10 мг амлодипіну і 50 мг лозартану, де кількість лозартану відповідає приблизно 12,3 % від маси таблетки за винятком покривної частини.

Приклад 4: отримання комбінованої таблетки (IV)

Частина, що включає гранули лозартану

Лозартанкалій	100,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	350,0 мг

Кросповідон	24,0 мг
Частина, що включає гранули амлодипіну	
Амлодипінкамзилат	15,68 мг (10 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,2 мг
Мікрокристалічна целюлоза	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	5,0 мг
Покривна частина	
Гіпромелоза	8,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,0 мг
Діоксид титану	2,0 мг
Тальк	0,1 мг
Етанол	(200,0 мг)
Очищена вода	(50,0 мг)

Комбіновану таблетку отримують, повторюючи методику прикладу 3, за винятком використання подвійної кількості кожного з інгредієнтів частини, що включає гранули лозартану, і 5 мг стеарату магнію. Комбінована таблетка містить 10 мг амлодипіну і 100 мг лозартану, де кількість лозартану відповідає приблизно 15,5 % від маси таблетки за винятком покривної частини.

5

Приклад 5: отримання комбінованої таблетки - (V)

Частина, що включає гранули лозартану	
Лозартанкалій	50,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	25,0 мг
Кросповідон	12,0 мг
Частина, що включає гранули амлодипіну	
Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,1 мг
Мікрокристалічна целюлоза	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	3,0 мг
Покривна частина	
Гіпромелоза	8,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,0 мг
Діоксид титану	2,0 мг
Тальк	0,1 мг
Етанол	(200,0 мг)
Очищена вода	(50,0 мг)

Комбіновану таблетку, що містить лозартан в кількості приблизно 20 % від маси таблетки за винятком покривної частини, отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання інгредієнтів в певних кількостях, які описані вище.

10

Приклад 6: отримання комбінованої таблетки - (VI)

Частина, що включає гранули лозартану	
Лозартанкалій	50,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	350,0 мг
Кросповідон	24,0 мг
Частина, що включає гранули амлодипіну	
Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,1 мг
Мікрокристалічна целюлоза	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг



Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	5,0 мг
Покривна частина	
Гіпромелоза	8,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,0 мг
Діоксид титану	2,0 мг
Тальк	0,1 мг
Етанол	(200,0 мг)
Очищена вода	(50,0 мг)

Комбіновану таблетку, що містить лозартан в кількості приблизно 8,5 % від маси таблетки за винятком покривної частини, отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання інгредієнтів в певних кількостях, які описані вище.

5 Приклад 7: отримання комбінованої таблетки - (VII)

Частина, що включає гранули лозартану	
Лозартанкалій	50,0 мг
Кросповідон	12,0 мг
Частина, що включає гранули амлодипіну	
Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,1 мг
Мікрокристалічна целюлоза	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	3,0 мг
Покривна частина	
Гіпромелоза	8,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,0 мг
Діоксид титану	2,0 мг
Тальк	0,1 мг
Етанол	(200,0 мг)
Очищена вода	(50,0 мг)

Комбіновану таблетку, що містить лозартан в кількості приблизно 22,2 % від маси таблетки за винятком покривної частини, отримують, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання інгредієнтів в певних кількостях, які описані вище.

Порівняльний приклад 1: отримання прямим пресуванням таблетки, що містить просту суміш амлодипіну і лозартану

10

Змішана частина	
Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Лозартанкалій	50,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	150,0 мг
Дигідрофосфат кальцію	60,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	24,0 мг
Полівінілпіролідон	3,0 мг
Лубриканти	
Стеарат магнію	2,0 мг

Все інгредієнти змішують разом у відповідних кількостях і результуючу суміш готують у вигляді таблетки прямим пресуванням. Таблетка, отримана прямим пресуванням, містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану, де кількість лозартану відповідає приблизно 16,8 % від маси таблетки.

15 Порівняльний приклад 2: отримання комбінованої таблетки - (VIII)

Частина, що включає гранули лозартану	
Лозартанкалій	100,0 мг
Мікрокристалічна целюлоза	38,0 мг
Кросповідон	12,0 мг
Частина, що включає гранули амлодипіну	

Амлодипінкамзилат	7,84 мг (5 мг амлодипіну)
Бутильований гідрокситолуол	0,1 мг
Мікрокристалічна целюлоза	90,0 мг
Маніт	40,0 мг
Натрійкрохмальгліколят	17,0 мг
Полівінілпіролідон	5,0 мг
Очищена вода	(65,0 мг)
Лубриканти	
Стеарат магнію	3,0 мг
Покривна частина	
Гіпромелоза	8,0 мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,0 мг
Діоксид титану	2,0 мг
Тальк	0,1 мг
Етанол	(200,0 мг)
Очищена вода	(50,0 мг)

Отримують комбіновану таблетку, що містить лозартан в кількості приблизно 32,0 % від маси таблетки, виключаючи покривну частину, повторюючи методику прикладу 1, за винятком використання інгредієнтів в певних кількостях, які описані вище.

5 Тут далі в таблиці 1 показані властивості препаратів, відповідних прикладам 1-7 і порівняльним прикладам 1 і 2.

Таблиця 1

	Маса препарату (мг)	Кількість лозартану (мг)	Мас. % лозартану (%)	Тип препарату
Приклад 1	400	50	12,5	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)
Приклад 2	400	50	12,5	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (без покриття)
Приклад 3	408	50	12,3	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)
Приклад 4	647	100	15,5	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)
Приклад 5	250	50	20,0	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)
Приклад 6	589	50	8,5	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)
Приклад 7	225	50	22,2	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)
Порівняльний приклад 1	297	50	16,8	Таблетка, що містить суміш лозартану і амлодипіну (без покриття)
Порівняльний приклад 2	313	100	32,0	Таблетка, що містить окремі гранули лозартану і амлодипіну (з покриттям)

Приклад дослідження 1: тест на розчинення амлодипіну

10 Комбіновану таблетку, що містить 5 мг амлодипіну і 50 мг лозартану, отриману в прикладі 1, таблетку, яка отримана прямим пресуванням і містить суміш лозартану і амлодипіну, отриману в порівняльному прикладі 1, і Amodipin (торгова марка) як препарат амлодипінкамзилату, кожний тип, піддають тесту на розчинення в наступних умовах.

Умови дослідження

Ефлюент: 500 мл 0,01 н. HCl (pH 2,0).

Система для дослідження розчинення: USP лопатевий метод, 75 об./хв.

Температура: 37°C.

5 Аналітичні умови

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

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

Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (350 нм).

10 Швидкість потоку: 1,5 мл/хв.

Впорскуваний об'єм: 20 мкл.

Критерії ступеня розчинення

Більше 80 % за 30 хвилин.

Результати

15 Як показано на фіг. 1, комбінована таблетка, отримана при використанні окремих гранул амлодипіну і лозартану згідно з прикладом 1, демонструє ступінь розчинення амлодипіну, в два або більше разів вищий, ніж таблетка, отримана прямим пресуванням в порівняльному прикладі 1. Крім того, ступінь розчинення таблетки, отриманої в порівняльному прикладі 1, не задовольняє необхідним критеріям, тоді як ступінь розчинення таблетки прикладу 1

20 задовольняє критеріям.

Приклад дослідження 2: тест на розчинення амлодипіну для препаратів прикладів 1-4

Комбіновані таблетки прикладів 1-4, кожний тип, піддають тесту на розчинення ліків в такому ж дослідженні і при таких же аналітичних умовах, як в прикладі дослідження 1.

Результати

25 Як можна бачити на фіг. 3, комбіновані таблетки, отримані в прикладах 2-4, демонструють високі і стабільні ступені розчинення амлодипіну, аналогічно таблетці прикладу 1 при 0,01 н. HCl (pH 2,0). Результати підтверджують, що комбіновані таблетки демонструють високі і стабільні ступені розчинення амлодипіну незалежно від типу наповнювача і кількості амлодипіну або частини, що містить гранули лозартану, тільки якщо масовий процент лозартану в комбінованій

30 таблетці не виходить за межі відповідного рівня.

Приклад дослідження 3: тест на розчинення амлодипіну для препаратів прикладів 1, 3 і 7 і порівняльних прикладів 1 і 2

35 Таблетки, отримані в прикладах 1, 3 і 7 і порівняльних прикладах 1 і 2, кожному типі, піддають тесту на розчинення ліків в такому ж дослідженні і при таких же аналітичних умовах, як в прикладі дослідження 1.

Умови дослідження

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

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

Температура: 37°C.

40 Результати

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

45 Як показано на фіг. 3, комбіновані таблетки, отримані в прикладах 1, 3 і 7, демонструють навіть більш високі ступені розчинення амлодипіну, ніж ступені для таблеток, отриманих в порівняльних прикладах 1 і 2. Результат передбачає, що ступінь розчинення за 30 хвилин для препарату, який містить окремі гранули лозартану і амлодипіну і містить лозартан в кількості 25 мас. % або менше, становить 80 % або більше при низькому pH (pH 1,2 і pH 2), що задовольняє

50 критеріям.

Приклад дослідження 4: тест на розчинення амлодипіну для препаратів прикладів 4-6 і порівняльного прикладу 2

55 Комбіновані таблетки, отримані в прикладах 4-6 і порівняльному прикладі 2, кожний тип, піддають тесту на розчинення ліків в такому ж дослідженні і при таких же аналітичних умовах, як в прикладі дослідження 1.

Результати

Як показано на фіг. 4, ступені розчинення за 30 хвилин комбінованих таблеток, отриманих в прикладах 4-6, становлять 80 % або більше, що ідентично результату в прикладі дослідження 3.

60 Приклад дослідження 5: тест на розчинення лозартану для препаратів прикладів 1, 3 і 7 і порівняльних прикладів 1 і 2

Таблетки, отримані в прикладах 1, 3 і 7, порівняльних прикладах 1 і 2 і Cozaar (торгова марка), кожний тип, піддають тесту на розчинення ліків в наступних умовах.

Умови дослідження

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

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

Температура: 37°C.

Аналітичні умови

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

10 Рухома фаза:

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

рухома фаза В - ацетонітрил;

система з градієнтом концентрації

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

15

Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (250 нм).

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв.

Впорскуваний об'єм: 10 мкл.

Результати

20

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

25

Як показано на фіг. 5, комбіновані таблетки, отримані в прикладах 1, 3 і 7, демонструють навіть більш високі ступені розчинення лозартану, ніж ступені для таблеток, отриманих в порівняльних прикладах 1 і 2 і Cozaar (торгова марка), який являє собою препарат, що містить тільки лозартан.

Приклад дослідження 6: дослідження стабільності амлодипіну

30

Дослідження стабільності проводять для комбінованої таблетки, отриманої в прикладі 1, яку готують, використовуючи окремі гранули амлодипіну і лозартану, і таблетки, отриманої прямим пресуванням в порівняльному прикладі 1, в наступних умовах.

Умови інкубації: ПЕВП бутель при 40°C/75 % відносній вологості.

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

Предмет дослідження: амлодипін.

35

Аналітичні умови: аналітичні умови прикладу 1.

Результати показані в таблиці 2.

Таблиця 2

Препарат	0	1 місяць	2 місяця	4 місяця	6 місяців
Приклад 1	100,0 %	99,9 %	99,6 %	99,8 %	99,5 %
Порівняльний приклад 1	100,2 %	97,8 %	94,9 %	90,3 %	85,7 %

40

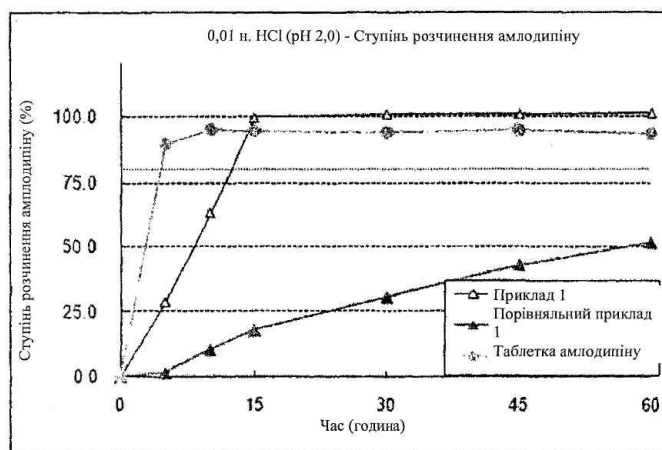
Як показано в таблиці 2, комбінована таблетка, отримана в прикладі 1, демонструє більш високу стабільність амлодипіну в порівнянні з таблеткою, отриманою прямим пресуванням в порівняльному прикладі 1.

При тому, що винахід описаний з посиланням на приведені вище конкретні варіанти, потрібно визнати, що фахівець в даній галузі може робити різні модифікації і зміни у винаході, які також потрапляють в об'єм винаходу, який визначений прикладеною формулою винаходу.

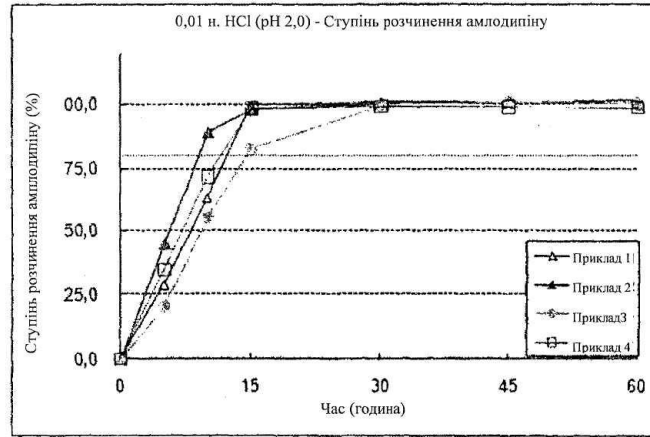
45

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

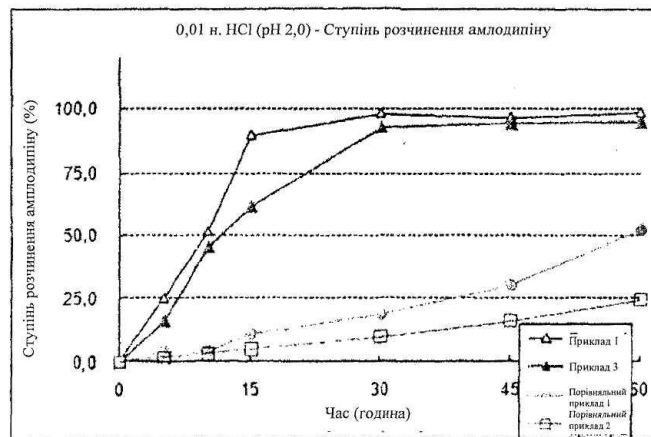
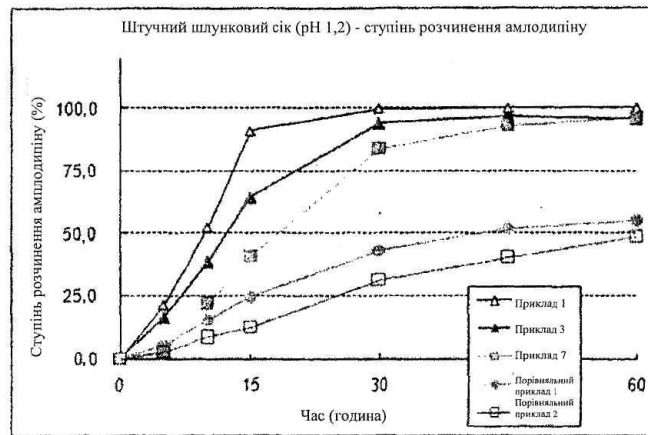
1. Тверда фармацевтична композиція для попередження або лікування серцево-судинних розладів, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, в якій і амлодипін або його фармацевтично прийнятна сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятна сіль представлені в гранульованих формах, відділених одна від одної, при цьому композиція містить гранульовану форму лозартану, де процентний вміст дрібних гранул, які проходять через сито 75 мкм, менший 50 %.
2. Композиція за п. 1, яка містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 3 до 25 мас. % від загальної маси композиції.
3. Композиція за п. 1, яка містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль в кількості від 5 до 22,3 мас. % від загальної маси композиції.
4. Композиція за п. 1, де ступінь розчинення амлодипіну становить 80 % або більше за 30 хвилин при рН в діапазоні від 1,0 до 2,0.
5. Композиція за п. 1, яка містить гранульовану форму лозартану, де процентний вміст дрібних гранул, які проходять через сито 75 мкм, менший 25 %.
6. Композиція за п. 5, яка містить гранульовану форму лозартану, де процентний вміст дрібних гранул, які проходять через сито 75 мкм, менший 10 %.
7. Композиція за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль амлодипіну являє собою амлодипіну камзилат.
8. Композиція за п. 1, де серцево-судинні розлади вибрані з групи, яка включає стенокардію, гіпертензію, артеріальний (судинний) вазоспазм, глибоку вену, гіпертрофію серця, церебральний інфаркт (мозку), застійну серцеву недостатність і інфаркт міокарда.
9. Спосіб отримання композиції за п. 1, що містить гранульовані форми амлодипіну і лозартану, відділені одна від одної, за яким здійснюють такі стадії:
  - а) гранулювання і сушіння суміші лозартану або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача з отриманням гранул лозартану;
  - б) гранулювання і сушіння суміші амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача з отриманням гранул амлодипіну; і
  - с) змішування гранул лозартану, отриманих на стадії а), з гранулами амлодипіну, отриманими на стадії б).



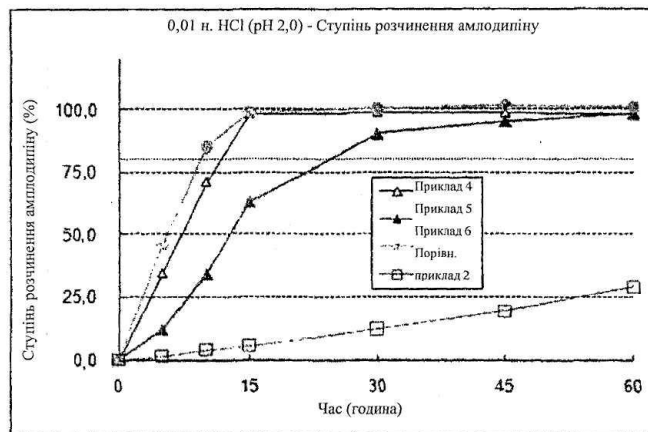
Фіг. 1



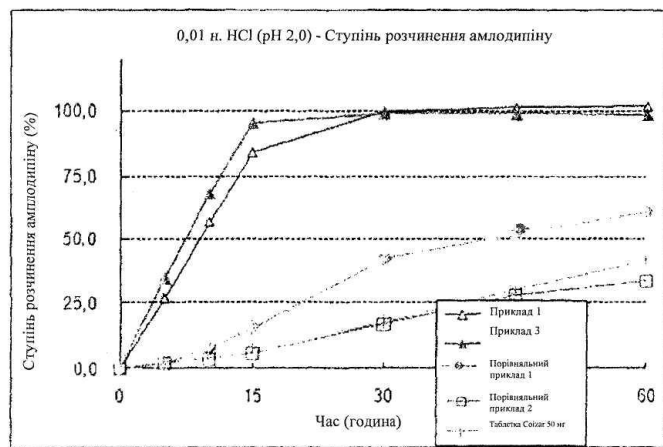
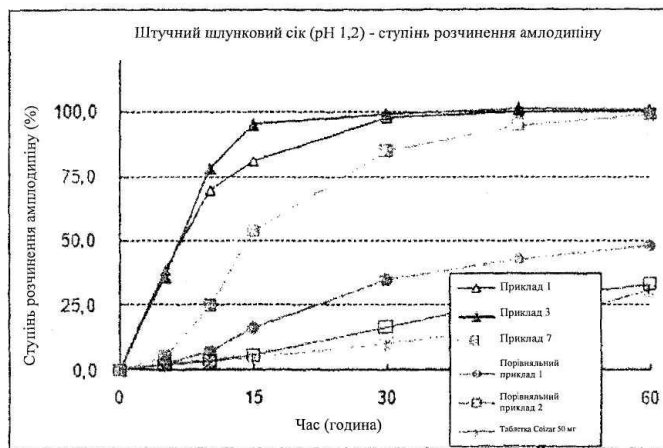
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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