



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120043** (13) **C2**  
(51) МПК**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 06918**  
(22) Дата подання заявки: **20.11.2014**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2019**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10-2013-0147883**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **29.11.2013**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **KR**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **12.12.2016, Бюл.№ 23**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2019, Бюл.№ 18**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/KR2014/011205, 20.11.2014**

(72) Винахідник(и):  
**Ім Хо Таск (KR),**  
**Дзеонг Міоунг Кі (KR),**  
**Кім Йонг Іл (KR),**  
**Парк Дзає Хіун (KR),**  
**Воо Дзонг Соо (KR),**  
**Чо Хіук Дзун (KR)**  
(73) Власник(и):  
**ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД.,**  
214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si,  
Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea (KR)  
(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.**  
**№115**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
CN101690816, A, 07.04.2010  
EP1314425, A1, 28.05.2003  
WO2013100630, A1, 04.07.2013  
WO2009154810, A2, 23.12.2009  
WO2013154390, A1, 17.10.2013  
Rama, Mitesh. R. Bhoot: "FORMULATION AND EVALUATION OF BILAYER TABLETS OF TWO INCOMPATIBLE DRUGS AMLODIPINE BESILATE AND LOSARTAN POTASSIUM", International Research Journal of Pharmacy, September 2013, Vol. 4, No. 9, pp. 136-142

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОМБІНОВАНИЙ СКЛАД, ЯКИЙ МІСТИТЬ АМЛОДИПІН, ЛОЗАРТАН І РОЗУВАСТАТИН****(57) Реферат:**

Описаний фармацевтичний комбінований склад, який включає першу окрему частину, яка містить амлодипін і розувастатин, і другу окрему частину, яка містить лозартан, яка виявляє поліпшену швидкість розчинення і стабільність. Комбінований склад за винаходом, який містить амлодипін, лозартан і розувастатин, які мають механізми дії, відмінні один від одного, може бути ефективно використаний для запобігання або лікування серцево-судинного розладу. Створений для мінімізації взаємодій між активними інгредієнтами, фармацевтичний комбінований склад виявляє чудову стабільність при зберіганні і швидкість розчинення амлодипіну, лозартану і розувастатину і, отже, може бути застосовний в фармацевтичній промисловості.

**UA 120043 C2**



## ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується фармацевтичного комбінованого складу, який містить амлодипін, лозартан і розувастатин. Точніше, він стосується фармацевтичного комбінованого складу, який містить першу окрему частину, яка містить амлодипін і розувастатин, і другу окрему частину, яка

5 містить лозартан, яка виявляє поліпшену швидкість розчинення і стабільність.

## ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ ВИНАХОДУ

Приблизно 90-95 % випадків гіпертензії розцінюються як первинна гіпертензія, що означає високий артеріальний тиск без очевидної медичної причини, яка лежить в основі. Точна причина первинної гіпертензії невідома, однак вважають, що ряд чинників, включаючи збільшення

10 серцевого викиду (об'єму крові, що прокачується серцем) або периферичну резистентність, беруть участь в розвитку захворювання. Чинники ризику, які пов'язані з гіпертензією, включають психологічні чинники і чинники навколишнього середовища, такі як зловживання алкоголем, куріння, старіння, відсутність фізичних вправ, ожиріння, дуже великий вміст солі в дієті, стрес і подібні. Генетично, коли у обох батьків є гіпертензія, нащадки мають 80 % шанс розвитку

15 гіпертензії, якщо один з батьків має гіпертензію, нащадки мають 25-50 % шанс розвитку гіпертензії.

Кінцевою метою в лікуванні гіпертензії є підтримка оптимального артеріального тиску для мінімізації пошкодження тканин, викликаного гіпертензією. Отже, застосування профілактичного способу життя є таким же важливим, як прийом лікарських препаратів. Метою є підтримка

20 артеріального тиску менше ніж 140/90 мм рт. ст. для пацієнтів з гіпертензією і менше ніж 130/80 мм рт. ст. для пацієнтів з гіпертензією і діабетичними або нефритичними ускладненнями.

Якщо гіпертензію лікують, це може знизити смертність, викликану інсультом і серцево-судинними захворюваннями. Коли пацієнтів з гіпертензією лікують правильно, вважається, що ризик розвитку інсульту, інфаркту міокарда і серцевої недостатності знижується на приблизно

25 35-40 %, 20-25 % і більше ніж 50 %, відповідно. Зниження систолічного артеріального тиску на 5 мм рт. ст. знижує смертність від всіх причин на 7 % в популяції, тоді як смертність через ішемічну хворобу серця і інсульту може бути знижена на 9 % і 14 %, відповідно. Також артеріальний тиск тісно пов'язаний з хворобою Альцгеймера і, отже, підтримка артеріального тиску може знизити ризик хвороби Альцгеймера.

Оскільки уникнення чинників ризику серцево-судинних ускладнень є дуже важливим для пацієнтів з гіпертензією, як пояснюється вище, постійна підтримка артеріального тиску є критичною для таких пацієнтів. Більше того, оскільки потрібно приймати лікарські препарати протягом тривалого періоду часу в лікуванні гіпертензії, комбінація лікарських засобів з різними

35 механізмами має перевагу над окремими лікарськими засобами відносно профілактичного і терапевтичного ефектів. Також комбінована терапія дозволяє зменшити дози окремих лікарських засобів, таким чином зменшуючи побічні ефекти, які можуть розвинутиися через тривале застосування окремих лікарських засобів.

Загалом, лікарські препарати, які часто використовують в лікуванні гіпертензії, розділяють, відповідно до їх механізму дії, на діуретики, симпатолітичні засоби і вазодилататори; і

40 вазодилататори додатково розділяють відповідно до їх механізму дії, як указано далі: інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ), блокатори рецептора ангіотензину II і блокатори кальцієвих каналів.

Тим часом, гіперліпідемія являє собою розлад, при якому надмірно високий рівень ліпідів в крові спричиняє утворення бляшок на стінках артерій з подальшим запаленням і, зрештою,

45 серцево-судинними захворюваннями. У останні роки патологічну кількість ліпідів в крові визначають як дисліпідемію.

У лікуванні гіперліпідемії нелікарська терапія, така як зміна способу життя (включаючи фізичні вправи і дієту) і підтримка ідеальної маси тіла, можуть бути використані в поєднанні з лікарськими препаратами. Звичайно використовується терапія на основі статинів, і такі лікарські

50 засоби діють як інгібітори HMG-CoA редуктази, які мають здатність інгібувати синтез холестерину і таким чином спричиняти достовірне зниження рівня ЛПНП-холестерину в плазмі, і також приводити до часткового зниження рівня тригліцеридів.

Амлодипін являє собою міжнародне непатентоване найменування 3-етил-5-метил-2-(2-аміноетоксиметил)-4-(2-хлорфеніл)-6-метил-1,4-дигідро-3,5-піридин дикарбоксилату і, зокрема,

55 амлодипіну безилат є комерційно доступним під торговим найменуванням Норваск®. Амлодипіну камзилат, як описано в корейському патенті No. 452491, виявляє кращу розчинність і стабільність відносно безилату амлодипіну, і в цей час доступний під торговим найменуванням Амодіпін®. Амлодипін блокує кальцієві канали, і є застосовним в лікуванні серцево-судинних захворювань, таких як стенокардія, гіпертензія і застійна серцева недостатність.

Лозартан являє собою міжнародне непатентоване найменування для 2-бутил-4-хлор-1-[2'-(1H-тетразол-5-іл)][1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метан метанолу, як описано в патентах США No. 5608075, 5138069 і 5153197. У цей час лозартан калію комерційно доступний під торговим найменуванням Козаар®. Шляхом блокади взаємодії ангіотензину II і його рецептора, лозартан головним чином використовують для лікування гіпертензії, серцевої недостатності, ішемічного периферичного циркуляторного розладу, ішемії міокарда (стенокардія напруження), діабетичної нейропатії і глаукоми, і також для профілактики прогресування серцевої недостатності після інфаркту міокарда.

Комбінований склад амлодипіну і лозартану, які мають відмінний один від одного механізм дії, має перевагу над окремими засобами відносно профілактичного і терапевтичного ефекту. Крім того, такий склад дозволяє зменшити дози окремих лікарських засобів, таким чином зменшуючи побічні ефекти, які можуть розвинутиися через тривале введення окремих лікарських засобів. Комбінований склад описаний в корейських патентах No. 1160151, 1232296, і інш., і в цей час продається під торговим найменуванням Амосартан®.

Розувастатин являє собою міжнародне непатентоване найменування для (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-3,5-дигідроксигеп-6-еноєвої кислоти, і в цей час доступний під торговим найменуванням Крестор®. Такі лікарські засоби на основі статинів діють як інгібітор HMG-CoA редуктази, який інгібує синтез холестерину і знижує концентрації холестерину ЛПНП плазми і тригліцеридів. Розувастатин є дуже ефективним в лікуванні гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії або атеросклерозу.

Частота співіснування гіпертензії і гіперліпідемії становить приблизно 49 %, і спільне введення Амосартан® і лікарських засобів на основі статинів становить приблизно 30 % в лікарській терапії серцево-судинних захворювань.

У клінічних дослідженнях існує наростаюча необхідність в комбінованому складі, що містить амлодипін, лозартан і розувастатин, які мають різні механізми дії, для більш ефективного лікування серцево-судинних захворювань. Однак важко комерціалізувати такий склад через складність створення і можливість погіршення розчинення і стабільності через взаємодію між активними інгредієнтами.

Приходячи до даного винаходу, автори даного винаходу провели інтенсивні дослідження для розв'язання проблем звичайних складів і виявили, що швидкість розчинення і стабільність активних інгредієнтів варіюється залежно від структури двошарової таблетки і способу її виробництва, і таким чином отримали фармацевтичні комбіновані склади, що містять амлодипін, лозартан і розувастатин, які мають поліпшену швидкість розчинення і стабільність.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

Отже, метою даного винаходу є надання фармацевтичного комбінованого складу для лікування серцево-судинних захворювань, який містить амлодипін, лозартан і розувастатин, що має механізми дії, відмінні один від одного, який виявляє чудові властивості розчинення і стабільності.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, надають фармацевтичний комбінований склад для профілактики або лікування серцево-судинних захворювань, який містить: (1) першу окрему частину, яка містить амлодипін і його фармацевтично прийнятну сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку; і (2) другу окрему частину, яка містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку, де вказані окремі частини фізично відділені одна від одної.

Фармацевтичний комбінований склад, яка містить амлодипін, лозартан і розувастатин, який може бути ефективно використаний для профілактики або лікування серцево-судинного порушення. Створений для мінімізації взаємодії між активними інгредієнтами, фармацевтичний комбінований склад виявляє чудову стабільність при зберіганні і швидкості розчинення амлодипіну, лозартану і розувастатину і, отже, може бути застосований в фармацевтичній промисловості.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Вищезгадані і інші задачі і характеристики даного винаходу будуть більш чітко зрозумілі з наступного докладного опису в поєднанні з супутніми кресленнями, в яких:

Фіг. 1 являє собою схематичний вигляд, який показує двошарову таблетку за одним варіантом здійснення даного винаходу.

Фіг. 2 являє собою графік, який показує швидкість розчинення амлодипіну в складах прикладу 1 і порівняльного прикладу 1.

Фіг. 3 являє собою графік, який показує швидкість розчинення розувастатину в складах прикладу 1 і порівняльного прикладу 1.

Фіг. 4 являє собою графік, який показує швидкість розчинення лозартану в складах прикладу 1 і порівняльного прикладу 1.

Фіг. 5 являє собою графік, який показує швидкість розчинення амлодипіну в складах прикладу 1 і порівняльного прикладу 2.

5 Фіг. 6 являє собою графік, який показує швидкість розчинення розувастатину в складах прикладу 1 і порівняльного прикладу 2.

Фіг. 7 являє собою графік, який показує швидкість розчинення лозартану в складах прикладу 1 і порівняльного прикладу 2.

10 Фіг. 8 являє собою графік, який показує швидкість розчинення амлодипіну в складах прикладів 1-3 і порівняльних прикладів 3-5.

Фіг. 9 являє собою графік, який показує швидкість розчинення розувастатину в складах прикладів 1-3 і порівняльних прикладів 3-5.

Фіг. 10 являє собою графік, який показує швидкість розчинення лозартану в складах прикладів 1-3 і порівняльних прикладів 3-5.

15 Фіг. 11 являє собою графік, який показує швидкість розчинення амлодипіну в складах прикладу 1 і порівняльних прикладів 6 і 7.

Фіг. 12 являє собою графік, який показує швидкість розчинення розувастатину в складах прикладу 1 і порівняльних прикладів 6 і 7.

20 Фіг. 13 являє собою графік, який показує швидкість розчинення лозартану в складах прикладу 1 і порівняльних прикладів 6 і 7.

Фіг. 14 являє собою графік, який показує швидкість розчинення амлодипіну в складах прикладів 4-6 і порівняльних прикладів 8-10.

Фіг. 15 являє собою графік, який показує швидкість розчинення розувастатину прикладів 4-6 і порівняльних прикладів 8-10.

25 Фіг. 16 являє собою графік, який показує швидкість розчинення лозартану в складах прикладів 4-6 і порівняльних прикладів 8-10.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід надає фармацевтичний комбінований склад для профілактики або лікування серцево-судинного захворювання, який містить: (1) першу окрему частину, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку; і (2) другу окрему частину, яка містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку, де вказані окремі частини фізично відділені одна від одної.

35 Комбінований склад за даним винаходом містить першу або другу окремі частини, в яких вказані окремі частини є фізично розділеними, тобто, амлодипін і лозартан містяться окремо. Отже, відвертається взаємодія між амлодипіном і лозартаном, таким чином, забезпечуючи поліпшену стабільність.

У одному варіанті здійснення даного винаходу перша окрема частина і друга окрема частина в комбінованому складі можуть бути першим і другим шаром, відповідно. Іншими словами, комбінований склад може бути в формі двошарової таблетки, який містить: (1) перший шар, який містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку; і (2) другий шар, який містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку (див. фіг. 1). На відміну від двошарової таблетки, в іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінований склад може бути отриманий в різних формах, де перша окрема частина і друга окрема частина є фізично відділеними одна від одної (наприклад, структура ядро-оболонка).

45 Комбінований склад за даним винаходом містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль в першій окремій частині (або першому шарі). Фармацевтично прийнятна сіль амлодипіну, що використовується в даному винаході, може бути отримана з використанням кислоти, яка містить фармацевтично прийнятний аніон, який може утворювати нетоксичну адитивну сіль кислоти, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, ацетат, малат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат і камзилат, але не обмежуючись ними. Переважно, фармацевтично прийнятною сіллю амлодипіну є амлодипіну безилат і камзилат, більш переважно камзилат. Також амлодипін за даним винаходом містить рацемічну суміш і (S)-амлодипін. Амлодипін або його фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитися в добовій дозі від 5 до 10 мг.

55 Комбінований склад за даним винаходом містить розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль в першій окремій частині (або першому шарі). Приклади фармацевтично прийнятної солі розувастатину містять неорганічні солі, що мають полікатион, переважно

розувастатин кальцію, але без обмеження. Розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль можна вводити в добовій дозі від 10 до 20 мг.

Комбінований склад за даним винаходом містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль у другій окремій частині (або другому шарі). Приклади фармацевтично прийнятної солі лозартану містять лозартан калію, не обмежуючись ним. Лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль можна вводити в добовій дозі від 45 до 100 мг.

У комбінованому складі за даним винаходом амлодипін або його фармацевтично прийнятна сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятна сіль і лозартан або його фармацевтично прийнятна сіль можуть бути змішані в масовому співвідношенні 1:1~4:10~20, без обмеження.

У даному винаході перша окрема частина (або перший шар) і друга окрема частина (або другий шар) комбінованого складу можуть додатково включати фармацевтично прийнятну добавку, наприклад, фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв або допоміжних речовин включають лактозу (гідрат лактози), мікрокристалічну целюлозу, маніт, цитрат натрію, цитрат кальцію, фосфат кальцію, гліцин і крохмаль, дезінтегруючу речовину (наприклад, кроповідон, коповідон, натрію крохмалю гліколят, кроскармелозу натрію і комбіновані силікати) і в'язучу речовину (наприклад, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), сахарозу, желатин і гуміарабік.

У одному варіанті здійснення винаходу комбінований склад за даним винаходом містить гідрат лактози і мікрокристалічну целюлозу в першій окремій частині (або першому шарі) як добавку. Гідрат лактози може міститися в кількості від 20 до 40 мас. % на основі загальної маси першої окремої частини (або першого шару). Мікрокристалічна целюлоза може міститися в кількості від 50 до 70 мас. % на основі загальної маси першої окремої частини (або першого шару). У іншому варіанті здійснення винаходу гідрат лактози і мікрокристалічна целюлоза можуть використовуватися в співвідношенні 1:1,5 до 1:3.

Коли гідрат лактози використовують у вказаному діапазоні, гідрат лактози може утворювати гідрофільні канали, які забезпечують розчинення активних інгредієнтів, таким чином, забезпечуючи швидке розчинення. Профіль швидкого розчинення не може бути отриманий, коли кількість падає нижче вказаного діапазону, і, якщо кількість перевершує вказаний діапазон, час, необхідний для повного розчинення гідрату лактози, збільшується і за допомогою цього сповільнює розчинення активних інгредієнтів. У випадку мікрокристалічної целюлози процес отримання таблеток стає простішим, якщо мікрокристалічну целюлозу використовують у вказаному діапазоні. Однак, кількість, менша, ніж вказаний діапазон, може викликати деякі ускладнення протягом процесу отримання таблеток, тоді як надмірна кількість може приводити до понадміру великого розміру складу.

Відповідно, швидкості розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану можуть бути достовірно поліпшені з використанням гідрату лактози і мікрокристалічної целюлози у вказаному діапазоні.

У одному варіанті здійснення винаходу друга окрема частина (або другий шар) комбінованого складу за винаходом може бути отримана звичайним чином, наприклад, пресуванням гранул з подальшим таблетуванням. У іншому варіанті здійснення винаходу друга окрема частина знаходиться в формі гранул, отриманих процесом сухого ролерного пресування. Відповідно до результатів експерименту даного винаходу, комбінований склад виявляв поліпшену швидкість розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану, а також чудові профілі розчинення амлодипіну і розувастатину, коли комбінований склад отримували таблетуванням просто змішаної першої окремої частини і другої окремої частини, отриманих гранулюванням пресуванням.

Проблема гелеутворення лозартану виникає, коли комбінований склад отримують шляхом простого змішування амлодипіну, розувастатину і лозартану. Лозартан легко розчиняється в очищеній воді і легко вивільняється при відносно високому рН (наприклад, рН 4,0, рН 6,8), але дуже повільно вивільняється при низькому рН (наприклад, рН 1,2, рН 2,0) через гелеутворення. Така проблема достовірно надає небажані ефекти на швидкість розчинення і біодоступність складу, оскільки при пероральному введенні склад спочатку піддається впливу кислого шлункового соку, що має низьке значення рН. Коли гелеутворення лозартану прогресує в складі, амлодипін і розувастатин захоплюються в гель лозартану і погано розчиняються, що продемонстровано в порівняльному прикладі 1. Результат розчинення одношарової таблетки порівняльного прикладу 1, отриманої шляхом простого змішування вказаних трьох інгредієнтів, був достовірно нижчим ніж "80 % розчинення в момент часу 30 хвилин при рН 1,2."

При порівнянні комбінований склад за даним винаходом відділяє першу окрему частину, яка містить амлодипін і розувастатин, від другої окремої частини, яка містить лозартан, за

допомогою цього зменшуючи контактну площу лозартану. У результаті, в умовах низького рН гелеутворення лозартану може бути відвернене і таким чином має місце поліпшена стабільність і швидкість розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану.

Тим часом, даний винахід також надає комбінований склад з фіксованою дозою для профілактики або лікування серцево-судинного захворювання, що містить: (1) першу окрему частину, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку; і (2) другу окрему частину, яка містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку, де вказані окремі частини фізично відділені одна від одної.

У одному варіанті здійснення комбінованого складу з фіксованою дозою, кількість амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу амлодипіну становить 5-10 мг. У одному варіанті здійснення комбінованого складу з фіксованою дозою, кількість розувастатину або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну кислоту розувастатину складає від 10 до 20 мг. Також, в одному варіанті здійснення комбінованого складу з фіксованою дозою, кількість лозартану або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу лозартану складає від 45 до 100 мг.

Більше того, відповідно до іншого аспекту, даний винахід надає спосіб отримання фармацевтичного комбінованого складу для профілактики або лікування серцево-судинного захворювання, що містить: а) змішування амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі, розувастатину або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятної добавки; б) змішування лозартану або його фармацевтично прийнятної солі і його фармацевтично прийнятної солі; і с) завантаження окремої частини, отриманої на стадії а), і окремої частини, отриманої на стадії б), в склад, де вказані окремі частини є фізично відділеними одна від одної.

У одному варіанті здійснення винаходу стадія б) додатково містить стадію гранулювання, і на стадії с) окрему частину, отриману на стадії а), і гранули, отримані на стадії б), таблетували для отримання двошарової таблетки.

У даному винаході серцево-судинне захворювання вибирають з групи, яка складається зі стенокардії, гіпертензії, артеріоспазму, серцевої аритмії, кардіомегалії, інфаркту головного мозку, застійної серцевої недостатності і інфаркту міокарда, але не обмежуючись ними.

Далі даний винахід описаний точніше наступними прикладами. Однак такі приклади надані тільки з метою ілюстрації і даний винахід ними не обмежений.

Приклади 1-3: Отримання комбінованої двошарової таблетки шляхом використання гранулювання пресуванням

Відповідно до інгредієнтів, як описано в таблиці 1 нижче, амлодипіну камзилат, розувастатин кальцію, гідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон змішували, просівали через сито з розміром комірок 30, додавали стеарат магнію і, нарешті, змішували в змішувачі для отримання окремої частини, що містить амлодипін і розувастатин.

Тим часом, лозартан калію, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу і кросповідон змішували і просівали через сито з розміром комірок 30. Потім просіяний порошок пресували з використанням ролерного преса (WP200, Alexanderwerk) з мінімальним зусиллям пресування 20 кН з швидкістю ролера 2 до 10 об./хв. для отримання гранул в формі пластівців. Отриманим таким чином гранули розпилювали з використанням млину Fitz (BAS 06, Fitzpatrick, USA), просівали через сито з розміром комірок 20, додавали стеарат магнію і, нарешті, змішували в змішувачі для отримання окремої частини, що містить лозартан.

Згодом, окремі частини рецептували в комбіновану двошарову таблетку, що включає окрему частину, яка містить амлодипін і розувастатин (перший шар, верхній шар), і окрему частину, яка містить лозартан (другий шар, нижній шар), з використанням таблетувального преса (Kilian Synthesis 700, Germany).

[Таблиця 1]

Таблиця 1

Компонент	Інгредієнт (мг)	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
Окрема частина, яка містить амлодипін+розувастатин	Амлодипіну камзилат	7,8 (амлодипін, 5 мг)	7,8	7,8
	Розувастатин кальцію	20,8 (розувастатин, 20 мг)	20,8	20,8
	Гідрат лактози	52,0	52,0	104,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0	156,0	156,0
	Кросповідон	10,0	10,0	10,0
	Стеарат магнію	2,0	2,0	2,0
Співвідношення гідрату лактози у першому шарі		26 %	21 %	35 %
Співвідношення мікрокристалічної целюлози у першому шарі		53 %	63 %	52 %
Окрема частина, яка містить лозартан	Лозартан калію	100,0 (лозартан, 91,6 мг)	100,0	100,0
	Мікрокристалічна целюлоза	182,0	182,0	182,0
	Кросповідон	15,0	15,0	15,0
	Гідроксипропілцелюлоза	4,0	4,0	4,0
	Стеарат магнію	3,0	3,0	3,0

Порівняльний приклад 1: Отримання одношарової таблетки з використанням сухого прямого таблетування

5 Відповідно до інгредієнтів, як описано в таблиці 2 нижче, амлодипіну камзилат, розувастатин кальцію, лозартан калію, гідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон і гідроксипропілцелюлозу змішували, просівали через сито з розміром комірок 30, додавали стеарат магнію і, нарешті, перемішували в змішувачі. Змішаний порошок рецептували для отримання одношарової таблетки.

10 [Таблиця 2]

Таблиця 2

Інгредієнт	Порівняльний приклад 1
Амлодипіну камзилат	7,8 (амлодипін, 5 мг)
Розувастатин кальцію	20,8 (розувастатин, 20 мг)
Лозартан калію	100,0 (лозартан, 91,6 мг)
Гідрат лактози	52,0
Мікрокристалічна целюлоза	286,0
Кросповідон	25,0
Гідроксипропілцелюлоза	4,0
Стеарат магнію	5,0

Порівняльний приклад 2: Отримання двошарової таблетки з використанням сухого прямого таблетування

15 Відповідно до інгредієнтів, як описано в таблиці 3 нижче, амлодипіну камзилат, розувастатин кальцію, гідрат лактози, мікрокристалічну целюлозу і кросповідон змішували, просівали через сито з розміром комірок 30, додавали стеарат магнію і, нарешті, змішували в змішувачі для отримання окремої частини, що містить амлодипін і розувастатин.

20 Тим часом, лозартан калію, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу і кросповідон змішували, просівали через сито з розміром комірок 30, додавали стеарат магнію і, нарешті, змішували в змішувачі для отримання окремої частини, що містить лозартан.

Згодом окремі частини рецептували в комбіновану двошарову таблетку, що містить окрему частину, яка включає амлодипін і розувастатин (перший шар, верхній шар) і окрему частину, що включає лозартан (другий шар, нижній шар) з використанням таблетувального преса.



[Таблиця 3]

Таблиця 3

Компонент	Інгредієнт (мг)	Порівняльний приклад 2
Окрема частина, яка містить амлодипін+ розувастатин	Амлодипіну камзілат	7,8 (амлодипін, 5 мг)
	Розувастатин кальцію	20,8 (розувастатин, 20 мг)
	Гідрат лактози	52,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0
	Кросповідон	10,0
	Стеарат магнію	2,0
Окрема частина, яка містить лозартан	Лозартан калію	100,0 (лозартан, 91,6 мг)
	Мікрокристалічна целюлоза	182,0
	Кросповідон	15,0
	Гідроксипропілцелюлоза	4,0
	Стеарат магнію	3,0

Порівняльні приклади 3-5: Отримання двошарової таблетки з використанням гранулювання пресуванням

Методику прикладу 1 повторювали, за винятком зміни співвідношення лактози і целюлози. Відповідно до інгредієнтів, як описано в таблиці 4 нижче, для отримання комбінованої двошарової таблетки.

[Таблиця 4]

Таблиця 4

Компонент	Інгредієнт (мг)	Порівняльний приклад 3	Порівняльний приклад 4	Порівняльний приклад 5
Окрема частина, яка містить амлодипін + розувастатин	Амлодипіну камзілат	7,8 (амлодипін, 5 мг)	7,8	7,8
	Розувастатин кальцію	20,8 (розувастатин, 20 мг)	20,8	20,8
	Гідрат лактози	-	52,0	104,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0	52,0	52,0
	Кросповідон	10,0	10,0	10,0
	Стеарат магнію	2,0	2,0	2,0
Співвідношення гідрату лактози в першому шарі		0 %	36 %	53 %
Співвідношення мікрокристалічної целюлози в першому шарі		72 %	36 %	26 %
Окрема частина, яка містить лозартан	Лозартан калію	100,0 (лозартан, 9,6 мг)	100,0	100,0
	Мікрокристалічна целюлоза	182,0	182,0	182,0
	Кросповідон	15,0	15,0	15,0
	Гідроксипропілцелюлоза	4,0	4,0	4,0
	Стеарат магнію	3,0	3,0	3,0

Порівняльний приклад 6: Отримання комбінованої двошарової таблетки, яка має різну комбінацію активних інгредієнтів в окремій частині

Методику прикладу 1 повторювали, за винятком використання інгредієнтів, як описано в таблиці 5 нижче, для отримання комбінованої двошарової таблетки, яка включає амлодипін і лозартан в першій окремій частині і розувастатин у другій окремій частині.

[Таблиця 5]

Таблиця 5

Компонент	Інгредієнт (мг)	Порівняльний приклад 6
Окрема частина, яка включає амлодипін+лозартан	Амлодипіну камзілат	7,8 (амлодипін, 5 мг)
	Лозартан калію	100,0 (лозартан, 91,6 мг)
	Гідрат лактози	52,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0
	Кросповідон	10,0
	Стеарат магнію	2,0
Окрема частина, яка включає розувастатин	Розувастатин кальцію	20,8 (розувастатин, 20 мг)
	Мікрокристалічна целюлоза	182,0
	Кросповідон	15,0
	Гідроксипропілцелюлоза	4,0
	Стеарат магнію	3,0

Порівняльний приклад 7: Отримання комбінованої двошарової таблетки, яка має різні комбінації активних інгредієнтів в окремій частині

5      Методику прикладу 1 повторювали, за винятком використання інгредієнтів, як описано в таблиці 6 нижче, для отримання комбінованої двошарової таблетки, яка містить амлодипін в першій окремій частині і лозартан і розувастатин у другій окремій частині.

[Таблиця 6]

Таблиця 6

Компонент	Інгредієнт (мг)	Порівняльний приклад 7
Окрема частина, яка містить амлодипін	Амлодипіну камзілат	7,8 (амлодипін, 5 мг)
	Гідрат лактози	52,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0
	Кросповідон	10,0
	Стеарат магнію	2,0
Окрема частина, яка містить лозартан + розувастатин	Лозартан калію	100,0 (лозартан 91,6 мг)
	Розувастатин кальцію	20,8 (розувастатин, 20 мг)
	Мікрокристалічна целюлоза	182,0
	Кросповідон	15,0
	Гідроксипропілцелюлоза	4,0
	Стеарат магнію	3,0

10      Приклади 4-6: Отримання комбінованої двошарової таблетки, яка має різні кількості активних інгредієнтів

Відповідно до інгредієнтів, як описано в таблиці 7 нижче, отримували комбіновані двошарові таблетки, які мають інші кількості активних інгредієнтів, ніж в прикладах 1-3.

15      [Таблиця 7]

Таблиця 7

Компонент	Інгредієнт (мг)	Приклад 4	Приклад 5	Приклад 6
Окрема частина, яка містить амлодипін + розувастатин	Амлодипіну камзілат	7,8 (амлодипін, 5 мг)	7,8	7,8
	Розувастатин кальцію	10,8 (розувастатин, 10 мг)	10,8	10,8
	Гідрат лактози	52,0	52,0	104,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0	156,0	156,0
	Кросповідон	10,0	10,0	10,0
	Стеарат магнію	2,0	2,0	2,0
Співвідношення гідрату лактози в першому шарі		28 %	22 %	36 %
Співвідношення мікрокристалічної целюлози в першому шарі		56 %	65 %	54 %
Окрема частина, яка містить лозартан	Лозартан калію	50,0 (лозартан, 45,8 мг)	50,0	50,0
	Мікрокристалічна целюлоза	91,0	91,0	91,0
	Кросповідон	7,5	7,5	7,5
	Гідроксипропілцелюлоза	2,0	2,0	2,0
	Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5

Порівняльні приклади 8-10: Отримання комбінованої двошарової таблетки, що має різні кількості активних інгредієнтів

Відповідно до інгредієнтів, як описано в таблиці 8 нижче, комбіновані двошарові таблетки отримували шляхом повтору методики прикладу 1.

[Таблиця 8]

Таблиця 8

Компонент	Інгредієнт (мг)	Порівняльний приклад 8	Порівняльний приклад 9	Порівняльний приклад 10
Окрема частина, яка містить амлодипін + розувастатин	Амлодипіну камзілат	7,8 (амлодипін, 5 мг)	7,8	7,8
	Розувастатин кальцію	10,4 (розувастатин, 10 мг)	10,4	10,4
	Гідрат лактози	-	52,0	104,0
	Мікрокристалічна целюлоза	104,0	52,0	52,0
	Кросповідон	10,0	10,0	10,0
	Стеарат магнію	2,0	2,0	2,0
Співвідношення гідрату лактози в першому шарі		0 %	39 %	56 %
Співвідношення мікрокристалічної целюлози в першому шарі		77 %	39 %	28 %
Окрема частина, яка містить лозартан	Лозартан калію	50,0 (лозартан, 45,8 мг)	50,0	50,0
	Мікрокристалічна целюлоза	91,0	91,0	91,0
	Кросповідон	7,5	7,5	7,5
	Гідроксипропілцелюлоза	2,0	2,0	2,0
	Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5

Експериментальний приклад 1: Випробування на розчинність одношарової таблетки і двошарової таблетки

Таблетки, отримані в прикладі 1 і порівняльному прикладі 1, кожен піддавалися випробуванню на розчинність лікарського засобу в наступних умовах.

- Умови тестування-

Середовище для розчинення: штучний шлунковий сік 900 мл (pH 1,2)

5 Прилад: USP лопатевої метод, 50 об./хв.

Температура: 37 °C

Зразки: середовище для розчинення брали через 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 і 120 хвилин після початку тесту. Швидкість лопатей підвищували від 50 об./хв. до 150 об./хв. і через 30 хвилин, тобто 150 хвилин після початку тесту, середовище для розчинення брали для кінцевого аналізу.

10 - Аналітичні умови-

Колонка: колонка з нержавіючої сталі (внутрішній діаметр: приблизно 4,6 мм, довжина: 15 см), упакована з 3 мкм октадецилсилілованого силікагелю для рідинної хроматографії

Рухома фаза: 6 мМ моногідрату гексансульфонату натрію/0,05 % об./об. фосфорної кислоти: ацетонітрил (60:40, об./об.)

15 (акуратно додавали 6 мМ моногідрату гексансульфонату натрію/0,05 % об./об. фосфорної кислоти: 1,24 г моногідрату 1-гексансульфонату натрію додавали в 1 л колбу і 0,5 мл фосфорної кислоти. Додавали дистильовану воду і ретельно перемішували.)

Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (поглинання при 254 нм)

Швидкість струму: 1,3 мл/хв.

20 Об'єм ін'єкції: 10 мкл

Температура колонки: 45 °C

- Критерії дослідження-

Швидкість розчинення 80 % або більше через 30 хвилин (амлодипін, розувастатин)

25 Результати випробування на розчинність показані на фіг. 2-4. Як показано на фіг. 2 і 3, двошарова таблетка прикладу 1, в якій окрема частина, що містить амлодипін і розувастатин, і окрема частина, що містить лозартан, є фізично відділеними одна від одної, виявляє високу швидкість розчинення в порівнянні з одношаровою таблеткою порівняльного прикладу 1, отриманою шляхом сухого прямого таблетування. Також на відміну від одношарової таблетки порівняльного прикладу 1, двошарова таблетка прикладу 1 показала хороший профіль розчинення амлодипіну і розувастатину, задовольняючи критеріям дослідження.

30 Більше того, як показано на фіг. 4, двошарова таблетка прикладу 1 показала достовірно високу швидкість розчинення лозартану в порівнянні з одношаровою таблеткою порівняльного прикладу 1, яка мала швидкість розчинення 40 % або менше через 60 хвилин.

35 Вище представлені результати показують, що гелеутворення лозартану сповільнює розчинення амлодипіну або розувастатину, коли лозартан присутній з амлодипіном або розувастатином в одному шарі.

Експериментальний приклад 2: Випробування на розчинність двошарової таблетки з гранульованим пресуванням частиною лозартану і двошарової таблетки, отриманою за допомогою сухого безпосереднього таблетування

40 Двошарову таблетку прикладу 1, отриману шляхом гранулювання пресуванням, і двошарову таблетку порівняльного прикладу 2, отриману простим змішуванням з подальшим сухим безпосереднім пресуванням, кожен піддавали випробуванню на розчинність з використанням тих же умов, як описано в експериментальному прикладі 1, для оцінки швидкості розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану. Результати показані на фіг. 5-7.

45 Як показано на фіг. 7, двошарова таблетка прикладу 1, яку отримували з використанням ролерного преса, і двошарова таблетка порівняльного прикладу 2, яку отримували без використання ролерного преса, не показала істотних відмінностей в швидкості розчинення лозартану.

50 Однак, як показано на фіг. 5 і 6, двошарова таблетка порівняльного прикладу 2, яку отримували шляхом простого змішування і сухого прямого таблетування без використання ролерного преса, виявляла великі відхилення в розчинності і відносно низьку швидкість розчинення. Також двошарова таблетка порівняльного прикладу 2 не задовольняла критерій дослідження (швидкість розчинення 80 % або більше через 30 хвилин) відносно амлодипіну і розувастатину. Більше того, шар лозартану порівняльного прикладу 2, який отримували без проведення процесу гранулювання пресуванням, страждав від низької продуктивності через проблеми, асоційовані з покриттям таблетки. З іншого боку, двошарова таблетка прикладу 1, отримана з використанням ролерного преса, показала чудову швидкість розчинення амлодипіну і розувастатину, і також задовольняла критерій дослідження.

Вищезгадані результати демонструють, що процес ролерного пресування гранул лозартану не тільки впливає на профілі розчинення трьох активних інгредієнтів, але також може впливати на продуктивність процесу таблетування.

Експериментальний приклад 3: Зміни швидкості розчинення залежно від співвідношення добавок в шарі амлодипіну-розувастатину

Випробування на розчинність проводили з використанням тих же умов, як описано в експериментальному прикладі 1, на двошарових таблетках прикладів 1-3 і порівняльних прикладів 3-5 для оцінки швидкості розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану. Результати показані на фіг. 8-10.

Як показано на фіг. 10, двошарові таблетки прикладів 1-3 і порівняльних прикладів 3-5 не показали істотних відмінностей в швидкості розчинення лозартану.

Однак, як показано на фіг. 8 і 9, двошарові таблетки прикладів 1-3 виявляли хороші профілі розчинення, які задовольняли критерії дослідження, тоді як двошарові таблетки порівняльних прикладів 3-5 не змогли задовольнити критерії дослідження.

Результати тесту передбачають, що переважно відносно швидкості розчинення використати гідрат лактози і мікрокристалічну целюлозу в масових співвідношеннях 20-40 мас. % і 50-70 мас. %, відповідно, в шарі амлодипіну-розувастатину.

Експериментальний приклад 4: Випробування на розчинність порівняльних прикладів 6 (таблетки, які містять шар амлодипіну-лозартану і шар розувастатину) і 7 (таблетки, що містять шар амлодипіну і шар лозартану-розувастатину)

Випробування на розчинність проводили з використанням тих же умов, як описано в експериментальному прикладі 1 на двошаровій таблетці прикладу 1 і двошарових таблетках порівняльних прикладів 6 і 7 для оцінки швидкості розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану. Результати показані на фіг. 11-13.

Як показано на фіг. 11-13, двошарова таблетка прикладу 1 яка містить шар амлодипіну-розувастатину і шар лозартану, виявляла швидку і високу швидкість розчинення і показала хороший профіль розчинення амлодипіну і розувастатину, відповідаючи критеріям дослідження. Навпаки, двошарова таблетка порівняльного прикладу 6, яка має шар амлодипіну-лозартану і шар розувастатину, і двошарова таблетка порівняльного прикладу 7, яка має шар амлодипіну і шар лозартану-розувастатину, не змогла пройти критерії тесту відносно швидкості розчинення всіх трьох інгредієнтів.

Вищезгадані результати демонструють, що переважно отримувати двошарову таблетку, яка містить шар амлодипіну-розувастатину і шар лозартану, оскільки очікується відстрочка розчинення через гелеутворення лозартану, коли двошарова таблетка містить шар амлодипіну-лозартану і шар розувастатину або шар амлодипіну і шар лозартану-розувастатину. Отже, результати також показують, що тип розділення вказаних трьох лікарських засобів є критичним відносно швидкості розчинення.

Експериментальний приклад 5: Дослідження стабільності в умовах прискореного зберігання

Дослідження стабільності проводили для таблеток прикладів 1-3 в наступних умовах для оцінки стабільності таблеток шляхом аналізу змін вмісту амлодипіну, розувастатину і лозартану. Результати показані в таблиці 9.

- Умови тесту прискореного зберігання-

Умови зберігання: зберігали в бутлі HDPE при 40 °C, 75 % ВВ

Час дослідження: початково, через 1, 2, 4 і 6 місяців

Мета аналізу: амлодипін, розувастатин і лозартан

- Аналітичні умови-

Колонка: колонка з нержавіючої сталі (внутрішній діаметр: приблизно 4,6 мм, довжина: 15 см), упакована з 3 мкм октадецилсилілованого силікагелю для рідинної хроматографії

Рухома фаза: 6 мМ моногідрату гексансульфонату натрію/0,05 % (об./об.) фосфорна кислота:ацетонітрил (6:4, об./об.)

Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (поглинання при 254 нм)

Швидкість струму: 1,3 мл/хв.

Об'єм ін'єкції: 10 мкл

Температура колонки: 45 °C

[Таблиця 9]

Таблиця 9

Інгредієнт	Зразок	Початково	1 місяць	2 місяці	4 місяці	6 місяців
Амлодипін	Приклад 1	100,0 %	99,7 %	99,5 %	99,2 %	99,1 %
	Приклад 2	100,0 %	99,8 %	99,7 %	99,5 %	99,3 %
	Приклад 3	100,0 %	99,8 %	99,5 %	99,3 %	99,1 %
Розувастатин	Приклад 1	100,0 %	99,6 %	99,5 %	99,3 %	99,2 %
	Приклад 2	100,0 %	99,5 %	99,4 %	99,3 %	99,1 %
	Приклад 3	100,0 %	99,5 %	99,5 %	99,4 %	99,2 %
Лозартан	Приклад 1	100,0 %	99,8 %	99,7 %	99,3 %	99,1 %
	Приклад 2	100,0 %	99,8 %	99,6 %	99,4 %	99,2 %
	Приклад 3	100,0 %	99,7 %	99,5 %	99,3 %	99,1 %

Як показано в таблиці 9 вище, двошарові таблетки прикладів 1-3 виявляли недостовірні зміни вмісту амлодипіну, розувастатину і лозартану при 6 місяцях прискореного зберігання, таким чином, показуючи виключно хорошу стабільність при зберіганні.

Експериментальний приклад 6: Дослідження стабільності в умовах прискореного світлового і температурного режиму

Дослідження стабільності проводили для таблеток, отриманих в прикладах 1-3 і порівняльних прикладах 1-7 в наступних умовах для аналізу змін в швидкості продукції споріднених сполук амлодипіну, розувастатину і лозартану в умовах прискореного світлового і температурного режиму. Результати показані в таблиці 10.

- Умови прискореного зберігання (світлова стабільність)-

(1) Прилад: Хе-3-НС (Q-Lab)

(2) Температура і вологість: 25 °C±2 °C/60 %±5 % ВВ

(3) Світло: 0,80 Вт/м<sup>2</sup>/нм, 18,44 годин  
(1200000 люкс, метод відповідно до посібника ICH)

(4) Зразок: зберігання в чашці Петрі

(5) Час дослідження: початково і після впливу

- Умови прискореного зберігання (температурна стабільність)-

(1) Температура і вологість: 50 °C±2 °C

(2) Зразок: зберігання в бутлі HDPE

(3) Час дослідження: початково і через 28 днів

- Аналітичні умови-

Колонка: колонка з нержавіючої сталі (внутрішній діаметр: приблизне 4,6 мм, довжина: 25 см), упакована з 5 мкм октадецилсилізованого силікагелю для рідинної хроматографії

Рухома фаза: 6 mM моногідрату гексансульфонату натрію/0,05 % (об./об.) фосфорна кислота: ацетонітрил (6:4, об./об.)

Детектор: ультрафіолетовий спектрофотометр (поглинання при 254 nm)

Швидкість струму: 1,0 мл/хв.

Об'єм ін'єкції: 10 мкл

Температура колонки: 45 °C

[Таблиця 10]

Таблиця 10

Зразок	Початково			Вплив 1200000 люкс			50°C, зберігання в бутлі HDPE Через 28 днів		
	Споріднені сполуки амлодипіну (%)	Споріднені сполуки розувастатину (%)	Споріднені сполуки лозартану (%)	Споріднені сполуки амлодипіну (%)	Споріднені сполуки розувастатину (%)	Споріднені сполуки лозартану (%)	Споріднені сполуки амлодипіну (%)	Споріднені сполуки розувастатину (%)	Споріднені сполуки лозартану (%)
Пр. 1	0,02	0,01	0,01	0,13	0,10	0,04	0,08	0,10	0,04
Пр. 2	0,01	0,02	0,02	0,14	0,15	0,05	0,06	0,15	0,04
Пр. 3	0,03	0,01	0,01	0,11	0,11	0,05	0,13	0,11	0,05
Пор.пр. 1	0,10	0,05	0,03	1,29	1,75	0,09	1,05	0,75	0,55

Продовження таблиці 10

Пор.пр. 2	0,03	0,03	0,02	0,20	0,28	0,06	0,10	0,16	0,05
Пор.пр. 3	0,02	0,01	0,01	0,14	0,21	0,04	0,12	0,14	0,04
Пор.пр. 4	0,02	0,02	0,01	0,12	0,17	0,05	0,08	0,12	0,04
Пор.пр. 5	0,01	0,02	0,01	0,10	0,17	0,04	0,11	0,17	0,05
Пор.пр. 6	0,09	0,02	0,04	1,10	0,19	0,10	0,97	0,13	0,34
Пор.пр. 7	0,01	0,06	0,04	0,15	0,30	0,08	0,10	0,72	0,20

Як показано в таблиці 10 вище, таблетки прикладів 1-3 виявляли високу стабільність в умовах прискореного світлового і температурного режиму, при цьому даючи дуже невелику кількість споріднених сполук амлодипіну, розувастатину і лозартану. З іншого боку, таблетки, отримані в порівняльному прикладі 1, які отримували шляхом простого змішування трьох інгредієнтів з подальшим прямим пресуванням, давали споріднені сполуки в щонайменше 5-10 разів більше, ніж таблетки, отримані в прикладах 1-3. Отриманий результат показує, що таблетки, отримані прямим пресуванням, мають погану стабільність в умовах прискореного світлового і температурного режиму.

Додатково, таблетки, отримані в порівняльних прикладах 6 і 7, давали споріднені сполуки, як порівняльний приклад 1. Результати тесту порівняльного прикладу 6 показали, що двошарові таблетки, що мають шар амлодипіну-лозартану і шар розувастатину, виявляли погану стабільність в умовах прискореного світлового і температурного режиму. Схожим чином, результати тесту порівняльного прикладу 7 показують, що двошарова таблетка, яка має шар амлодипіну і шар лозартану розувастатину, також виявляє погану стабільність в умовах прискореного світлового і температурного режиму.

Отриманий результат показує, що двошарова таблетка, яка має шар амлодипіну-розувастатину і шар лозартану, прикладів 1-3 має достовірно поліпшену стабільність.

Експериментальний приклад 7: Дослідження стабільності двошарових таблеток, які мають різні кількості активного інгредієнта

Дослідження стабільності проводили для таблеток, отриманих в прикладах 4-6 і порівняльних прикладах 8-10, які мали різні кількості активних інгредієнтів, для оцінки швидкості розчинення амлодипіну, розувастатину і лозартану. Результати показані на фіг. 14-16.

Як показано на фіг. 14-16, таблетки прикладів 4-6, які містили 50 мг лозартану і 10 мг розувастатину, виявляли схожі профілі розчинення, як такі прикладів 1-3 і задовольняли критерії тесту.

З іншого боку таблетки порівняльних прикладів 8-10 не змогли пройти критерії тесту відносно швидкості розчинення амлодипіну і розувастатину.

Отриманий результат показує, що таблетка може підтримувати хорошу швидкість розчинення, навіть якщо кількість активного інгредієнта змінюється, поки шар амлодипіну-розувастатину містить гідрат лактози в кількості 20-40 мас. %, і мікрокристалічну целюлозу в кількості 50-70 мас. %.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний комбінований склад для лікування серцево-судинних захворювань, який містить:

(1) першу окрему частину, яка містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятну добавку; і  
(2) другу окрему частину, яка містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятну добавку,

де вказані окремі частини є фізично відділеними одна від одної і перша окрема частина містить гідрат лактози і мікрокристалічну целюлозу як добавки, причому гідрат лактози міститься в кількості від 20 до 40 мас. % на основі загальної маси першої окремої частини, і мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості 50-70 мас. % на основі загальної маси першої окремої частини, і

де друга окрема частина знаходиться у формі гранул, отриманих за допомогою процесу ролерного пресування.

2. Фармацевтичний комбінований склад за п. 1, де комбінований склад знаходиться в формі двошарової таблетки, яка містить:

5 (1) перший шар, який містить амлодипін або його фармацевтично прийнятну сіль, розувастатин або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку; і

(2) другий шар, який містить лозартан або його фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятну добавку.

10 3. Фармацевтичний комбінований склад за п. 1, де гідрат лактози і мікрокристалічна целюлоза можуть використовуватися у співвідношенні 1:1,5-1:3.

4. Фармацевтичний комбінований склад за п. 1, де кількість амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу амлодипіну становить 5-10 мг.

15 5. Фармацевтичний комбінований склад за п. 1, де кількість розувастатину або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну кислоту розувастатину становить 10-20 мг.

6. Фармацевтичний комбінований склад за п. 1, де кількість лозартану або його фармацевтично прийнятної солі в перерахунку на вільну основу лозартану становить 45-100 мг.

7. Спосіб отримання фармацевтичного комбінованого складу для лікування серцево-судинних захворювань, який включає стадії:

20 а) змішування амлодипіну або його фармацевтично прийнятної солі, розувастатину або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятної добавки для отримання першої окремої частини;

б) змішування лозартану або його фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятної добавки для отримання другої окремої частини, і

25 с) завантаження першої окремої частини, отриманої на стадії а), і другої окремої частини, отриманої на стадії б), в склад, де вказані перша і друга окремі частини є фізично відділеними одна від одної,

де фармацевтично прийнятна добавка на стадії (а) містить гідрат лактози і мікрокристалічну целюлозу, і причому гідрат лактози міститься в кількості від 20 до 40 мас. % на основі загальної

30 маси першої окремої частини, і мікрокристалічна целюлоза міститься в кількості 50-70 мас. % на основі загальної маси першої окремої частини, і

де стадія (б) включає стадію гранулювання суміші за допомогою процесу ролерного пресування.

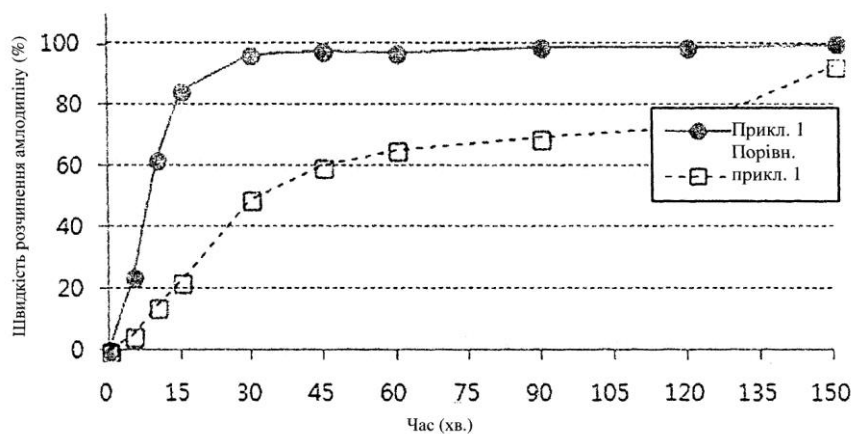
35 8. Спосіб отримання фармацевтичного комбінованого складу за п. 7, де на стадії с) першу окрему частину, отриману на стадії а), і гранули, отримані на стадії б), таблетують для отримання двошарової таблетки.



Fig. 1

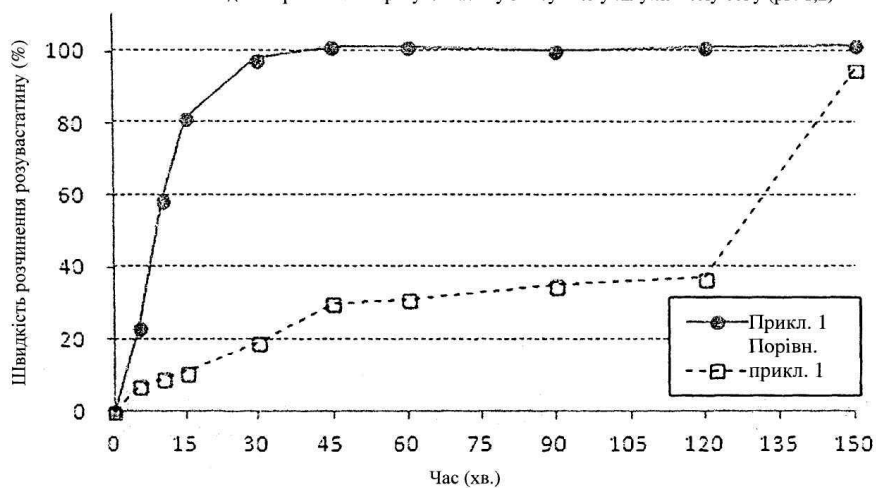


Швидкість розчинення амлодипіну в штучному шлунковому соку (pH 1,2)



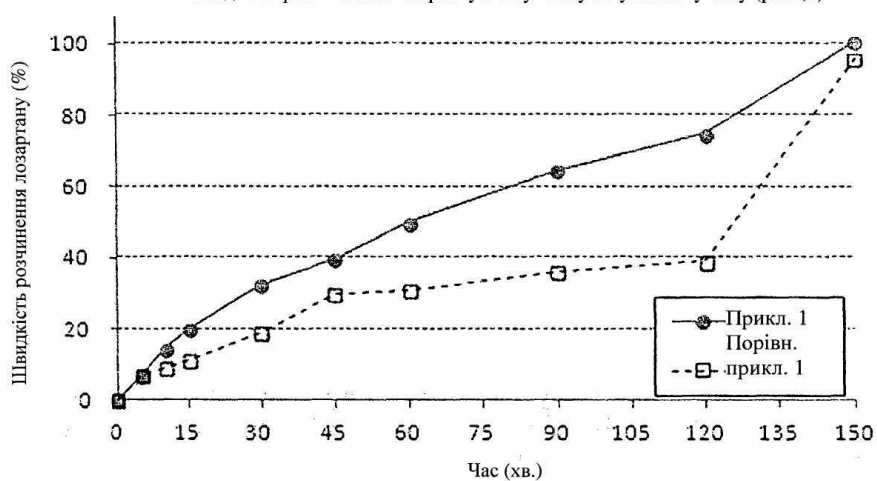
Фіг. 2

Швидкість розчинення розувастатину в штучному шлунковому соку (pH 1,2)

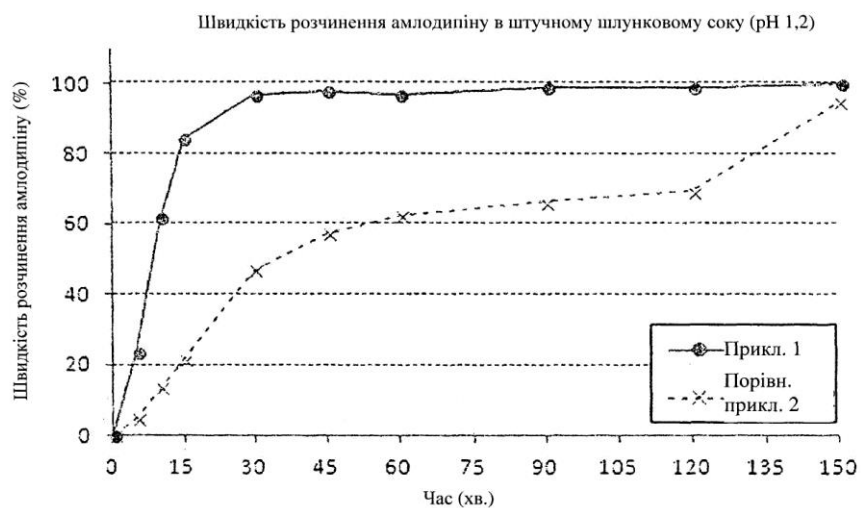


Фіг. 3

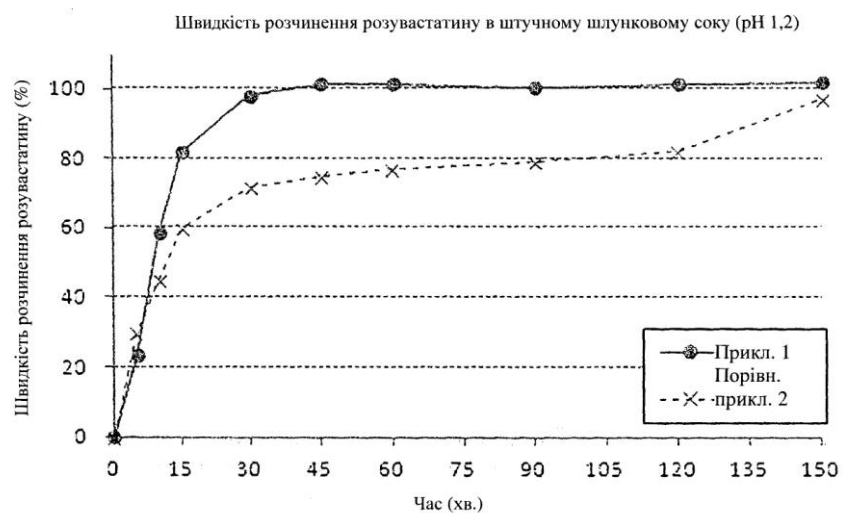
Швидкість розчинення лозартану в штучному шлунковому соку (pH 1,2)



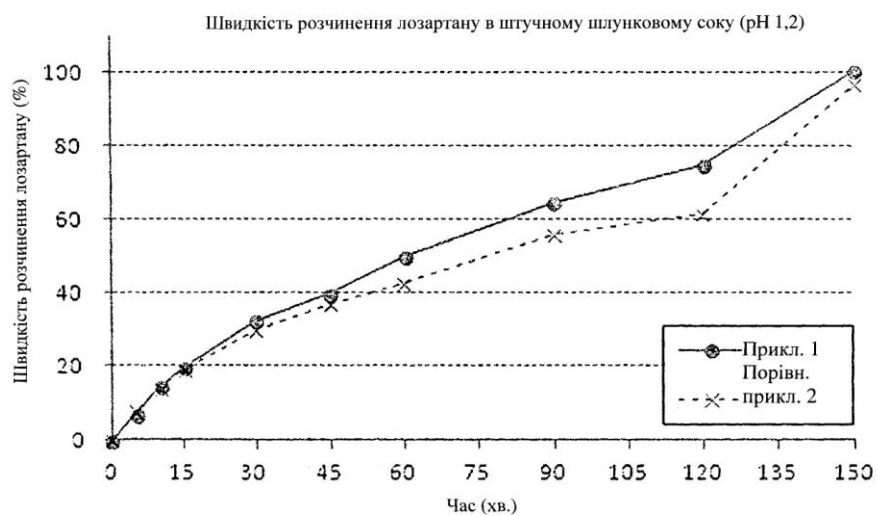
Фіг. 4



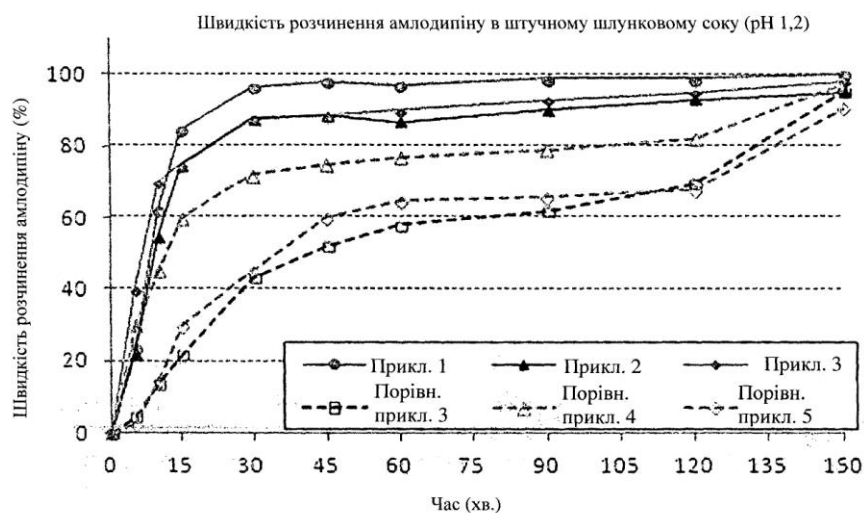
Фіг. 5



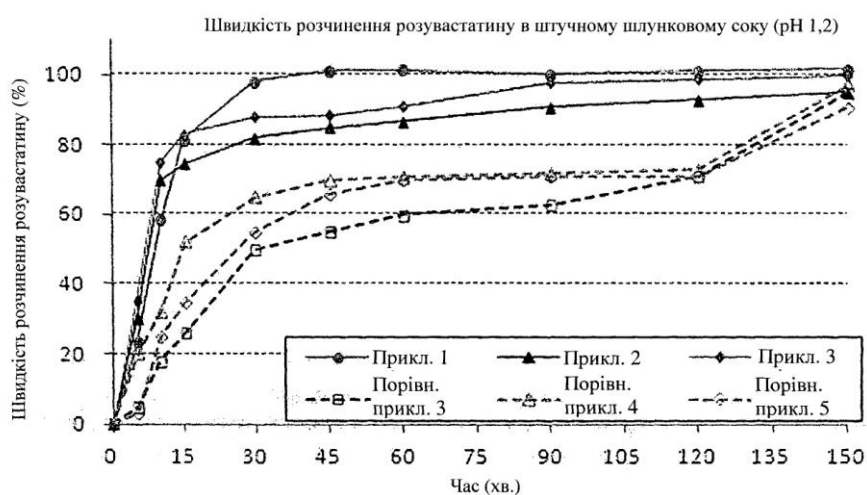
Фіг. 6



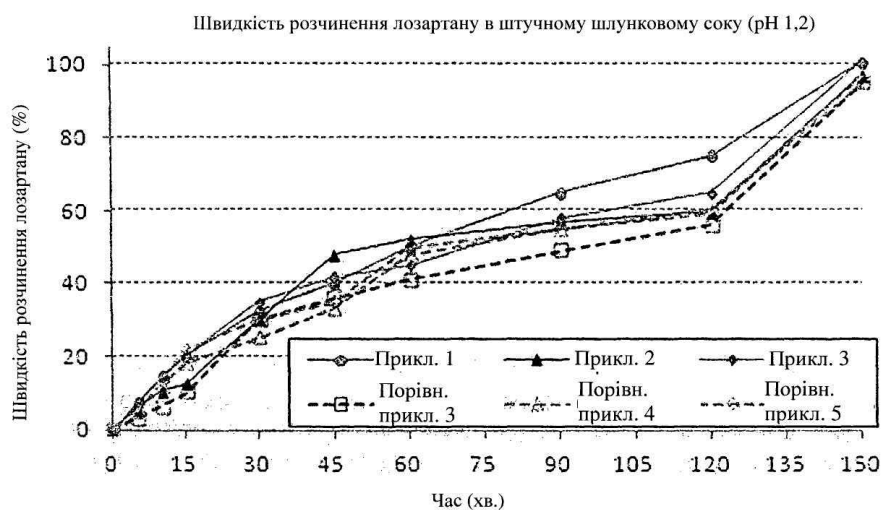
Фіг. 7



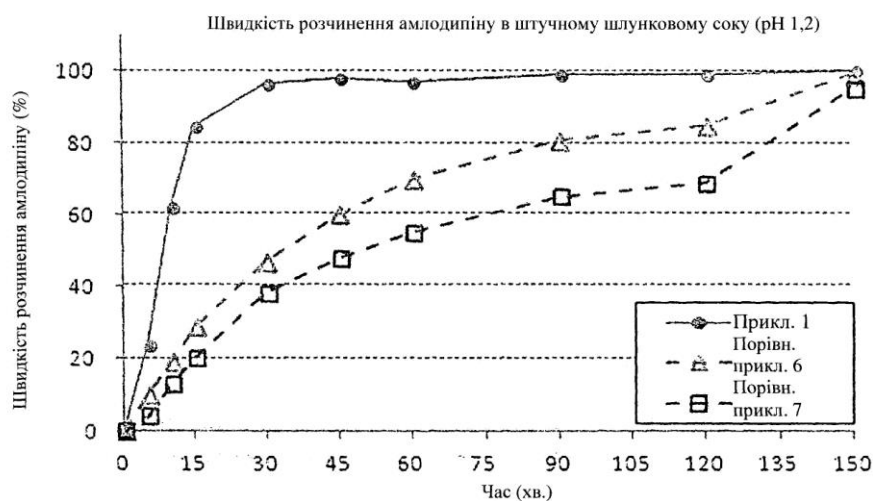
Фіг. 8



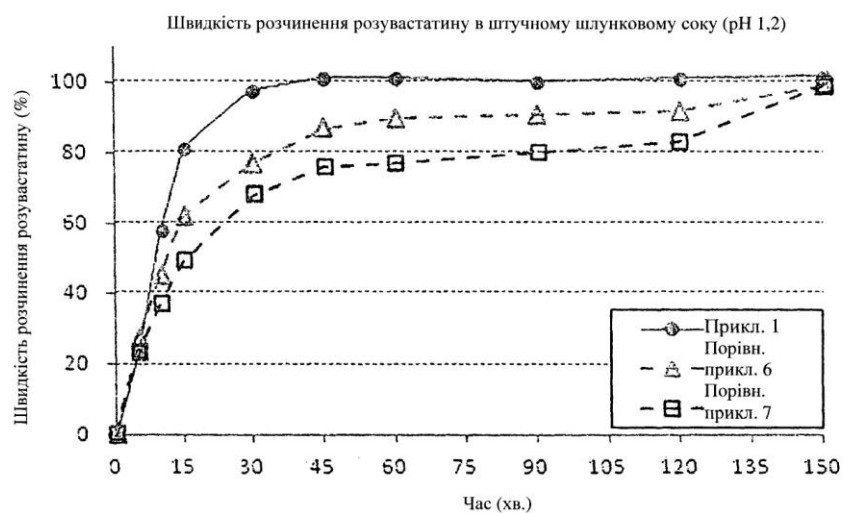
Фіг. 9



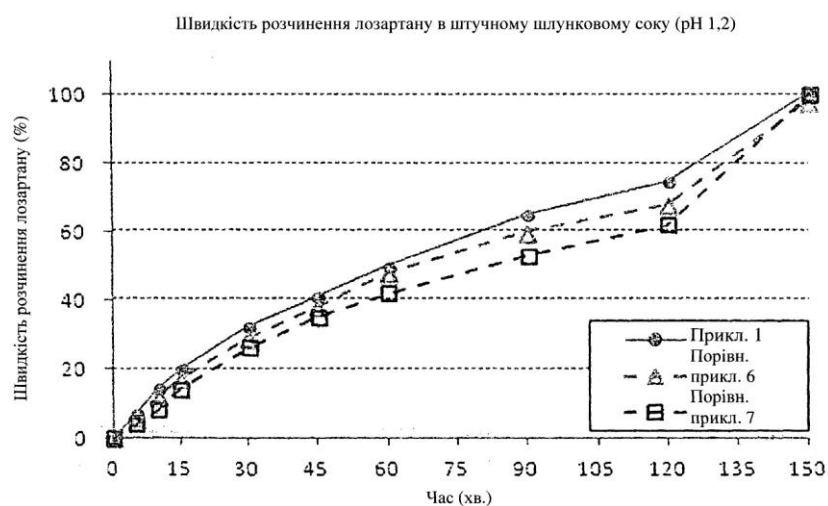
Фіг. 10



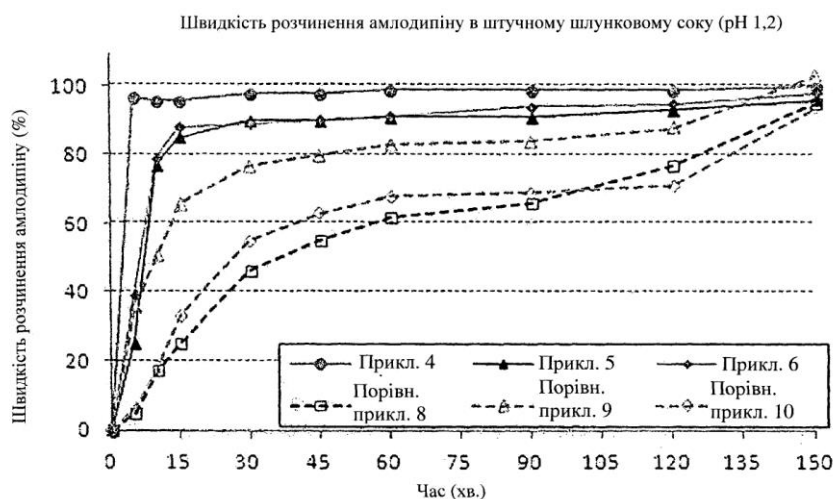
Фіг. 11



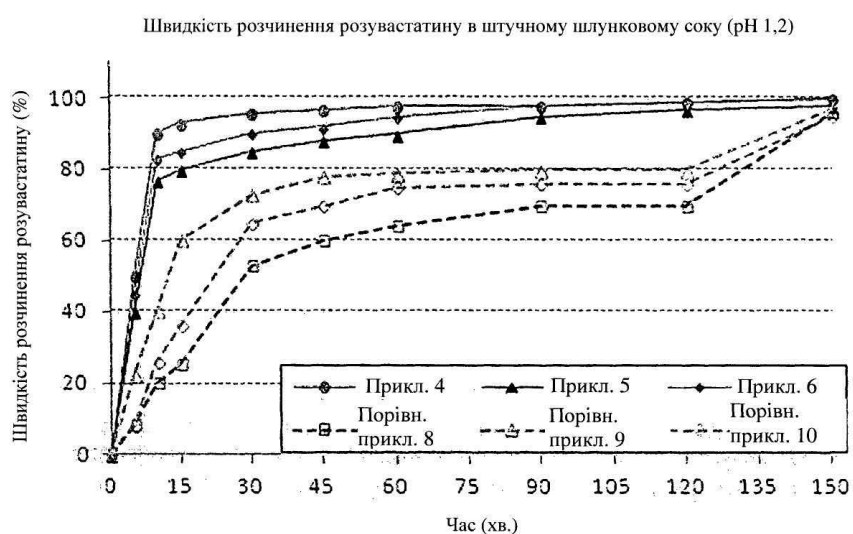
Фіг. 12



Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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