

Предметом настоящего изобретения является новый фармацевтический состав, представляющий собой лекарственный препарат для перорального приема, и способ применения этого лекарственного препарата для лечения гипертензии, заболеваний сердечно-сосудистой системы и вызываемых ими осложнений у млекопитающих, включая человека. Это изобретение относится также к лекарственным составам и способам их получения. Данный фармацевтический препарат представляет собой унифицированную лекарственную форму, включающую мгновенно высвобождаемый рамиприл в качестве ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента пролонгированного действия и антагонист кальция дигидропиридинового типа, то есть ингибитор кальциевого канала (соединение дигидропиридина) с длительным высвобождением.

Настоящее изобретение относится также к твердым препаратам, которые представляют собой постоянные составы, включающие мгновенно высвобождаемый рамиприл в качестве ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента пролонгированного действия и соединение дигидропиридина с длительным высвобождением, такое как фелодипин, оказывающий избирательное воздействие на сосудистую систему, действие которого продолжается в течение 24 часов после одного приема в сутки. Фармацевтические препараты по настоящему изобретению оказывают хорошее терапевтическое действие при лечении гипертензии даже в случае приема активных лекарственных средств в низких дозах. Эти фармацевтические препараты позволяют уменьшить побочные явления, связанные с увеличением дозы, которые возникают при отдельном приеме более высоких доз каждого из этих лекарственных средств. Фармацевтические препараты по этому изобретению упрощают схему лекарственного лечения и облегчают соблюдение больным режима и схемы лечения.

Известный уровень техники

Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента - это соединения, которые подавляют конверсию ангиотензина 1 в активный ангиотензин П, а также расщепление брадикинина, активного вещества, вызывающего расширение сосудов. Оба этих механизма ведут к расширению сосудов. Такие соединения описываются, например, в европейских патентах №158927 и №317878, патентах США №4743450 и №4857520. Рамиприл (описываемый в европейском патенте №079022) является ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента пролонгированного действия. Его активным метаболитом является рамиприла свободной кислоты, который образуется в живом организме в случае приема рамиприла. Известно, что прием рамиприла больными, страдающими гипертензией, уменьшает периферическое сопротивление сосудов и, следовательно, снижает кровяное давление без увеличения частоты сердечных сокращений. Это вещество используется для лечения гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Кроме того, было установлено, что рамиприл сокращает смертность среди больных с клиническими признаками застойной сердечной недостаточности, перенесших острый инфаркт миокарда. Считается, что рамиприл обладает дополнительным преимуществом по сравнению со многими другим ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента благодаря ярко выраженному ингибированию ангиотензинконвертирующего фермента в тканях, благодаря чему достигается защита таких органов, как сердце, легкие, почки.

Рамиприл чувствителен к воздействию высоких температур, влаги и давления и поэтому при создании фармацевтических препаратов требуется особое внимание для сохранения его стабильности (патент США №5151433).

Антагонистами кальция являются соединения, которые влияют на приток ионов кальция в клетки, в частности, в клетки гладких мышц.

Такие соединения дигидропиридинового типа описываются, например, в патенте Великобритании №358951 (нитрендипин), патенте США №3644627 (нифедипин), европейском патенте №007293 (фелодипин) и в патенте Великобритании №2164336 (лацидипин).

Наиболее частыми побочными явлениями, которые наблюдаются при терапии ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента и антагонистами кальция по этому изобретению, являются головная боль, кашель, периферический отек, приливы крови, головокружение, усталость и тошнота.

Некоторые дигидропиридины, например, нифедипин и фелодипин, разлагаются под воздействием света, и поэтому при создании фармацевтических препаратов требуется особое внимание для сохранения их стабильности.

Применение составов, включающих ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента и антагонисты кальция дигидропиридинового типа для лечения гипертензии описывается, например, в европейских патентах №488059, №180785 и №265685.

Бейнбридж А.Д. и др. (Br.J Clin. Pharmac 1993, 36: 323-33 (изучали возможность использования рамиприла, являющегося ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента, и фелодипина с длительным высвобождением, являющегося ингибитором кальциевого канала, в виде свободного сочетания отдельных лекарственных форм.

В патенте США №4703038 описываются твердые составы для перорального приема, включающие определенные ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента и определенные соединения дигидропиридина, том числе нитрендипин и фелодипин. В этом патенте рассматривается также способ лечения гипертензии у людей с помощью таких

препаратов. Однако в патенте США №4703038 не указывается рамиприл в качестве ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента. В нем также не говорится о применении дигидропиридинов с длительным высвобождением.

В патенте США №5236933 описываются составы, содержащие определенные ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента за исключением рамиприла и определенные антагонисты кальция, за исключением фелодипина, для профилактики и/или лечения протеинурии.

#### Описание изобретения

Термин "мгновенное высвобождение", используемый в этой заявке на патент, означает высвобождение активного лекарственного компонента, соответствующее критериям фармакопеи США ХХП в пункте "<711> Растворение", когда Q = 75%, время составляет 60 минут, а растворяющей средой является среда, описываемая в приводимых ниже примерах 5 - 8.

Термин "длительное высвобождение", используемый в этой заявке на патент, означает растворение активного лекарственного компонента из лекарственной формы в течение длительного периода времени, то есть на протяжении более 6 часов, в соответствии с методом испытания, описываемым в приводимых ниже примерах 5 - 8.

Термин "унифицированная лекарственная форма", используемый в этой заявке на патент, означает физический состав, содержащий более одного активного лекарственного компонента и имеющий гетерогенную структуру.

Количественные величины фармацевтически приемлемых солей активного лекарственного средства, указанные в этой заявке на патент относятся к содержанию соответствующего свободного основания или кислоты.

Настоящим изобретением предусматривается создание твердой унифицированной лекарственной формы для перорального приема, например, таблетки или капсулы, в состав которой входит мгновенно высвобождаемый рамиприл, являющийся ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента пролонгированного действия, или его фармацевтически приемлемая соль и дигидропиридин с длительным высвобождением, выбираемый из группы, включающей фелодипин, нитрендипин, нифедипин и лацидипин или их фармацевтически приемлемую соль. Указанная твердая унифицированная лекарственная форма оказывает эффективное действие и не вызывает побочных явлений после одного приема суточной дозы. Наиболее предпочтительным дигидропиридином является фелодипин или его фармацевтически приемлемая соль. Состав, включающий мгновенно высвобождаемый рамиприл в качестве ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента пролонгированного действия и дигидропиридин с длительным высвобождением, обеспечивает оптимальное использование обоих лекарственных средств и при этом сводит до минимума побочные явления, позволяя эффективно снижать повышенное кровяное давление.

Молекула рамиприла имеет пять хиральных центров и, таким образом, может принимать 32 разные энантиомерные формы. Предпочтение отдается энантиомеру, именуемому (2s,3As,6aS))-[ $\alpha$  - (s) - 1 -(этоксикарбонил)- 3 -фенилпропил] - L-аланил]-октагидроциклопента [b]пиррол- 2 -карбоновая кислота. Это соединение известно как рамиприл.

Фармацевтически приемлемыми солями рамиприла являются, в частности, соли, образуемые с фармацевтически пригодными аминами и неорганическими или органическими кислотами, такими как HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, maleиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота и лимонная кислота.

Фелодипин имеет один хиральный центр и, таким образом, может принимать две разные энантиомерные формы. Сосудорасширяющее действие S-формы сильнее аналогичного действия R-формы. Однако можно использовать как S-форму, так и рацемические смеси S-формы и R-формы.

Фармацевтически приемлемые соли фелодипина можно получить из неорганических и органических кислот, например, таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, фумаровая, глюконовая, глутаминовая, бромистоводородная, хлористоводородная, изэтоновая, молочная, maleиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памоиновая, пантотеновая, фосфорная, янтарная, серная, винная и паратолуолсульфокислоты.

Состав с длительным высвобождением может быть создан на основе структурного каркаса гидрофильного геля, в который заключено активное вещество и который при контактировании с водными растворами набухает, высвобождая активное вещество путем диффузии и/или отделения.

Чтобы предотвратить разложение рамиприла под воздействием влаги во время хранения или прессования во время изготовления лекарственного средства, на это вещество в процессе его включения в прессуемую часть лекарственной формы наносится порошковое покрытие в соответствии с требованиями настоящего изобретения. Дигидропиридин чувствителен к свету и поэтому защищается покровным слоем.

Содержание рамиприла в комбинированной унифицированной лекарственной форме составляет 1 - 10мг. Содержание фелодипина в такой форме составляет 1 - 10мг, нитрендипина— 2 - 40мг, нифедипина- 5 - 70мг и лацидипина- 1 - 8мг.

Содержание рамиприла в комбинированной унифицированной лекарственной форме

предпочтительно составляет 1 - 5мг, фелодипина- 1 - 5мг, нитрендипина- 5 - 20мг, нифедипина – 10 - 60мг и лацидипина – 2 - 6мг.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является твердая унифицированная лекарственная форма для перорального приема, которая представляет собой состав, содержащий 1 - 5мг мгновенно высвобождаемого рамиприла или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора ангиотензинконвертирующе-го фермента пролонгированного действия и 5мг фелодипина или его фармацевтически приемлемой соли с длительным высвобождением в качестве антагониста кальция, избирательно воздействующего на сосудистую систему. Особенно предпочтительная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит 1 - 3мг рамиприла и 1 - 3мг фелодипина. Предпочтительное соотношение рамиприла и фелодипина в предпочтительной лекарственной форме по настоящему изобретению составляет 1:1.

Фармацевтические препараты по настоящему изобретению предназначены для одного приема в сутки, при этом действуют разные механизмы снижения кровяного давления, характерные для мгновенно высвобождаемого рамиприла, являющегося ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента, и соединения дигидропиридина с длительным высвобождением, выбираемого из группы, включающей фелодипин, нитрендипин, нифедипин и лацидипин. Биологическая доступность рамиприла, входящего в фармацевтический препарат по настоящему изобретению, изменяемая в зависимости от концентрации рамиприлата в плазме крови, эквивалентна аналогичному показателю такого же компонента, вводимого отдельно, см. пример 1. Биологическая доступность дигидропиридина, входящего в данный фармацевтический препарат, также эквивалентна аналогичному показателю, измеряемому тем же способом, см. пример 2. Испытуемые составы таблеток приведены в примере 12.

Низкая доза двух активных компонентов и длительное высвобождение дигидропиридина, входящего в фармацевтические препараты по настоящему изобретению, принимаемые один раз в сутки, снижает кровяное давление, но не увеличивает частоту сердечных сокращений. Этот препарат оказывает эффективное действие при лечении систолической и диастолической гипертензии. Он особенно эффективен при лечении систолической гипертензии. Поэтому прием этих препаратов благоприятно воздействует на состояния, непосредственно связанные с высоким кровяным давлением (гипертензией) у млекопитающих, включая человека. Примеры 3 и 4 иллюстрируют эффективность фармацевтических препаратов по настоящему изобретению в результате выполнения сравнительных испытаний с применением отдельно рамиприла или фелодипина и твердых унифицированных лекарственных форм, включающих рамиприл и фелодипин. Данные, приведенные в этих примерах, указывают на значительное снижение систолического и диастолического кровяного давления в случае приема препарата с низким содержанием обоих компонентов (2,5мг рамиприла + 2,5мг фелодипина) по сравнению с отдельным применением каждого из этих компонентов и с комбинированным препаратом, содержащим более высокие дозы этих компонентов (5мг + 5мг). Наиболее распространенные побочные явления во время приема ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (головокружение, головная боль, усталость, тошнота и кашель) являются незначительными и сравнимы с аналогичными показателями, характерными для плацебо. Побочные явления, возникающие при введении антагонистов кальция на основе дигидропиридина (увеличение частоты сердечных сокращений, приливы крови, периферический отек, головная боль и головокружение), также были незначительными и сравнимыми с плацебо.

Кроме того, как следует из примеров 3 и 4, наиболее неприятные побочные явления, возникающие при приеме ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента, в частности кашель, и антагонистов кальция на основе дигидропиридина, а именно периферический отек и приливы крови, менее выражены при введении состава с низким содержанием компонентов по сравнению с отдельной терапией каждым из этих веществ (F5 и R5).

Высвобождение соответствующих компонентов во время испытаний, проводимых в лабораторных условиях, показано в примерах с 5 по 8.

Данный фармацевтический препарат готовится в виде комбинированной твердой унифицированной лекарственной формы для перорального приема, которая в сочетании с одним приемом суточной дозы упрощает схему лекарственного лечения и облегчает соблюдение больным режима и схемы лечения.

Комбинированные твердые унифицированные лекарственные формы по настоящему изобретению могут представлять собой капсулы или таблетки с покрытием.

Рамиприл, заключаемый в капсулы, можно использовать в виде порошка или гранул, дополнительно связанных с носителем, и таблеток. Дигидропиридин с длительным высвобождением, заключаемый в такие капсулы, используется в виде гранул или таблеток. Капсула, в которой рамиприл связан с носителем, а дигидропиридин заключен в центральную часть таблетки, представляющей собой структурный каркас гидрофильного геля, и способ ее получения рассматриваются в примере 9.

Примеры изготовления таблеток, представляющих собой унифицированную лекарственную форму, содержащую рамиприл и дигидропиридин с длительным высвобождением, представлены на рисунках 1, 2 и 3.

На рисунке 1 изображена таблетка, в которой структурный каркас дигидропиридина с длительным высвобождением (D) заключен в окружающий его слой, содержащий рамиприл

(R.) с мгновенным высвобождением. Такая таблетка может быть изготовлена с помощью соответствующей таблетчирующей машины. Альтернативно, структурный каркас, содержащий дигидропиридин, можно спрессовать в таблетки в таблетчирующей машине, а затем нанести на них покрытие, содержащее рамиприл. Таблетка такого типа рассматривается в примере 10.

На рисунке 2 изображена таблетка, в которой рамиприл (R) помещен в верхнюю часть структурного каркаса, содержащего дигидропиридин с длительным высвобождением (D). Рамиприл с мгновенным высвобождением находится в меньшей части, которая заключена в большую, отдельную часть, содержащую фелодипин с длительным высвобождением. Мгновенное высвобождение рамиприла достигается благодаря тому, что он не полностью заключен в структурный каркас. Такую таблетку можно изготовить в соответствующей таблетчирующей машине.

На рисунке 3 изображена таблетка, в которой один слой состоит из мгновенно высвобождаемого рамиприла (R) и соединен с другим слоем, содержащим дигидропиридин с длительным высвобождением (D), с образованием многослойной таблетки. Оба слоя таблетки могут быть соединены непосредственно друг с другом или с помощью одного или нескольких промежуточных слоев (L).

#### Пример 1

Фармакокинетика рамиприла у 18 здоровых добровольцев на 7-й день лечения лекарственным препаратом по настоящему изобретению, принимаемым один раз в сутки, который описывается в примере 12, и произвольной терапии таблетками рамиприла (B), в которых содержание указанного компонента было одинаковым и составляло 5 мг

$C_{max}$  - максимальная концентрация в плазме,  $t_{max}$  - время достижения максимальной концентрации после приема лекарственного средства,  $C_{min}$  - наименьшая концентрация в плазме в течение этого периода, AUC - участок под кривой концентрации в плазме, SD - стандартное отклонение. Величины  $p$ , превышающие 0,05, указывают на отсутствие статистической значимости в соотношении или существенного различия

Параметр		Лечение		Сравнение
		A	B	
$C_{max}$ (нмоль/л)	среднее	23,8	24,2	A/B
	SD	13,8	12,2	$p=0,57$
$t_{max}$ (часы)	среднее	2,8	2,5	A-B
	SD	1,1	0,9	$p=0,35$
$C_{min}$ (нмоль/л)	среднее	3,9	4,1	A-B
	SD	1,2	0,9	$p=0,64$
AUC(нмоль.час/л)	среднее	211,1	231,3	A/B
	SD	54,7	45,3	$p=0,94$

#### Пример 2

Фармакокинетика фелодипина у 18 здоровых добровольцев на 7-й день лечения лекарственным препаратом по настоящему изобретению, принимаемым один раз в сутки, который рассматривается в примере 12, и произвольной терапии таблетками фелодипина (B), в которых содержание указанного компонента было одинаковым и составляло 5 мг,  $C_{max}$  - максимальная концентрация в плазме,  $t_{max}$  - время достижения максимальной концентрации после приема лекарственного средства,  $C_{min}$  - наименьшая концентрация в плазме в течение этого периода, AUC - участок под кривой концентрации в плазме, SD - стандартное отклонение. Величины  $p$ , превышающие 0,05, указывают на отсутствие статистической значимости в соотношении или существенного различия.

Параметр		Лечение		Сравнение
		A	B	
$C_{max}$ (нмоль/л)	среднее	2.8	3.2	A/B

	SD	1.0	1.3	p=0,18
t <sub>max</sub> (часы)	среднее	4.6	4.6	A-B
	SD	1.9	2.6	p=0,91
C <sub>min</sub> (нмоль/л)	среднее	0,9	0.9	A-B
	SD	0.3	0,3	p=0,16
AUC(нмоль.час/л)	среднее	38.4	39.5	A/B
	SD	14.5	12.9	p=0,33

### Пример 3

Гипотензивную эффективность и толерантность к комбинированной унифицированной лекарственной форме, содержащей фелодипин с длительным высвобождением и рамиприл в количествах 5 + 5мг и 2,5 + 2,5мг сравнивали с аналогичными показателями для отдельных таблеток, содержащих 5мг фелодипина с длительным высвобождением и 5мг рамиприла, и с плацебо в процессе проведения двойного контрольного исследования с использованием пяти параллельных групп в нескольких научных центрах. Больных с первичной артериальной гипертензией, у которых диастолическое кровяное давление в положении лежа на спине равнялось 95 - 110мм Hg с учетом двух отдельных измерений выполненных в течение 4 – 6-недельного периода приема плацебо, произвольно распределяли по группам для лечения препаратами, содержащими 5мг фелодипина с длительным высвобождением и 5мг рамиприла (FR 5 + 5), препаратом, 2,5мг фелодипина с длительным высвобождением и 2,5мг рамиприла (FR 2,5 + 2,5), 5мг фелодипина с длительным высвобождением (F5), 5мг рамиприла (R5), или плацебо.

Было обследовано тысяча сто три человека (1103) , из которых для участия в этом исследовании произвольно отобрали девятьсот тридцать девять (939) больных из шести стран (Австралия, Канада, Дания, Италия, Новая Зеландия и Швеция). Закончили это исследование восемьсот семьдесят (870) больных. Результаты анализов приведены для 518 мужчин и 421 женщины со средним возрастом 57 в возрастном интервале от 24 до 86 лет.

Диастолическое и систолическое кровяное давление в положении лежа на спине измеряли через 4 и 24 часа после приема лекарственного средства, назначенного по методу слепого отбора (исходные данные), и через 11 и 12 недель лечения.

Среднее снижение диастолического и систолического кровяного давления в положении лежа на спине по сравнению с исходными данными в среднем за 11 - 12 недель лечения (статистически значимыми являются величины p менее 0,05)

Диастолическое кровяное давление в положении лежа на спине (мм Hg)

Принимаемое средство	4 часа	24 часа
Плацебо	- 6,5	- 5,9
FR 2,5 + 2,5	- 12,4	- 10,1
FR 5 + 5	- 14,0	- 11,5
F5	- 11,4	- 9,4
R5	- 8,9	- 7,6

Систолическое кровяное давление в положении лежа на спине (мм Hg)

Принимаемое средство	4 часа	24 часа
Плацебо	- 6,8	- 5,6
FR 2,5 + 2,5	- 17.9	- 14.2
FR 5 + 5	- 20.1	- 14.8
F5	- 13.3	- 11.9
R5	- 12.1	- 8,6

Все схемы активного лечения позволили достичь статистически значимого снижения диастолического кровяного давления в положение лежа на спине (через 24 и 4 часа после приема лекарственного препарата) по отношению к исходным данным в среднем за 11 - 12 недель лечения при сравнении с плацебо.

Средние различия в изменении (от исходных данных в среднем за 11 - 12 недель) кровяного давления.Сравнение методов лечения комбинированными препаратами и плацебо.

Сравнение	Диастолическое кровяное давление в положении лежа на спине				Систолическое кровяное давление в положении лежа на спине			
	24 часа	величина р	4 часа	величина р	24 часа	величина р	4 часа	величина р

FR 2,5+2,5 по сравнению с плацебо -4,5 <0,001 -6,6 <0,001 -9,0 <0,001 -13,2 <0,00

FR 5+5 по сравнению с плацебо -6,0 <0,001 -8,0 <0,001 -9,6 <0,001 -15,0 <0,00

Обе схемы лечения комбинированными унифицированными лекарственными формами, принимаемыми один раз в сутки больными, страдающими гипертензией, позволили достичь статистически значимого снижения систолического и диастолического кровяного давления в положении лежа на спине по сравнению с плацебо как при максимальной концентрации (через 4 часа после приема лекарственного средства), так и при минимальной концентрации (через 24 часа после приема лекарственного средства).

Средние различия в изменении (от исходных данных в среднем за 11 – 12 недель) кровяного давления в положении лежа на спине. Сравнение схем лечения.

Сравнение	Диастолическое кровяное давление в положении лежа на спине				Систолическое кровяное давление в положении лежа на спине			
	24 часа	величина р	4 часа	величина р	24 часа	величина р	4 часа	величина р

FR 2,5+2,5 по сравнению с F5 -1,9 0,015 -2,8 0,004 -1,9 0,198 -7,3 <0,00

FR 5+5 по сравнению с R5 -3,9 <0,001 -5,7 <0,001 -6,9 <0,001 -8,5 <0,00

FR 2,5+2,5 по сравнению с F5 -0,4 0,617 -1,3 0,166 -1,3 0,379 -5,5 0,00

FR 2,5+2,5 по сравнению с R5 -2,4 0,003 -4,2 <0,001 -6,3 <0,001 -6,7 <0,00

Схемы лечения комбинированными унифицированными лекарственными формами также позволили достичь значительно большего снижения систолического и диастолического кровяного давления в положении лежа на спине, чем при лечении отдельными препаратами.

Кроме того, препарат с низким содержанием указанных ниже компонентов в равной (по сравнению с фелодипином) или в большей степени (по сравнению с рамиприлом) эффективен для снижения диастолического и систолического кровяного давления в положении лежа на спине, чем используемые отдельно компоненты с двойной дозой.

Аналогичные результаты были получены в положении стоя, что свидетельствует об отсутствии ортостатических эффектов при любой схеме лечения.

Наиболее распространенные побочные явления (% больных)

	N = 187	N = 186	N = 190	N = 188	N = 188
	Плацебо	FR 2,5 + 2,5	FR 5 + 5	F5	R5
Головная боль	9,1	5,9	7,4	6,9	5,9
Головокружение	5,3	4,3	3,2	5,3	6,4
Усталость	1,6	1,1	2,6	<1,0	3,2
Тошнота	2,7	1,6	1,1	1,6	3,2
Отек периферический	3,7	3,8	4,7	5,9	1,6

Ощущение тепла/приливы крови	<1,0	3,8	2,6	7,4	2,7
Кашель	2,7	5,9	7,4	4,8	10,6

Обе схемы лечения комбинированными унифицированными лекарственными формами характеризовались очень хорошей толерантностью к лекарственным средствам. Количество больных, у которых отмечались побочные явления, потребовавшие прекращения лечения в группе, получавшей унифицированный препарат, были сравнимы с аналогичными показателями для плацебо.

Побочные явления, возникающие во время приема ингибитора ангиотензинконвертирующего фермента (головокружение, головная боль, усталость, тошнота и кашель) и антагонистов кальция на основе дигидропиридина (увеличение частоты сердечных сокращений, приливы крови, периферический отек, головная боль и головокружение), были менее выражены при лечении комбинированными унифицированными лекарственными формами, чем при терапии отдельными препаратами. Кроме того, это в гораздо большей степени относится к таким неприятным побочным явлениям как кашель, возникающий при приеме ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента, и периферический отек и приливы крови, имеющие место при приеме антагонистов кальция на основе дигидропиридина.

#### Пример 4

Результаты клинического исследования с целью оценки эффективности и толерантности к комбинированной унифицированной лекарственной форме, содержащей 2,5мг фелодипина с длительным высвобождением и 2,5мг рамиприла (FR 2,5 + 2,5), по сравнению с отдельными препаратами, содержащими 2,5мг рамиприла (R 2,5) и 2,5мг фелодипина с длительным высвобождением (F 2,5), принимаемыми один раз в сутки. Это исследование представляло собой двойное контрольное исследование с использованием трех параллельных групп в нескольких научных центрах. Применялись такие же критерии создания групп, как и в исследовании по примеру 1, при этом продолжительность лечения составляла 12 недель. Это исследование закончили примерно 600 больных. Ниже приведены результаты измерений кровяного давления через 24 часа после приема лекарственного средства.

Среднее снижение диастолического и систолического кровяного давления в положении лежа на спине по сравнению с исходными данными за 12 недель лечения (давление в мм Hg). Кровяное давление в положении лежа измеряли через 24 часа.

<b>Принимаемое средство</b>	<b>Диастолическое кровяное давление в положении лежа на спине</b>	<b>Систолическое кровяное давление в положении лежа на спине</b>
-----------------------------	---	--

<b>FR 2,5 + 2,5</b>	<b>- 12,0</b>	<b>- 15,5</b>
---------------------	---------------	---------------

<b>FR 2,5</b>	<b>- 9,6</b>	<b>- 12,0</b>
---------------	--------------	---------------

<b>R 2,5</b>	<b>- 9,8</b>	<b>- 11,3</b>
--------------	--------------	---------------

Приведенная средняя разность между произошедшими изменениями и исходными данными за 12 недель лечения. Кровяное давление в положении лежа на спине, измеряемое через 24 часа.

Сравнение	Диастолическое кровяное давление в положении лежа на спине	Систолическое кровяное давление в положении лежа на спине
	24 часа	24 часа
	величина p	величина p

**FR 2,5 + 2,5 по**

<b>сравнению с F2,5</b>	<b>- 2,4</b>	<b>0,01</b>	<b>- 4,0</b>	<b>0,02</b>
-------------------------	--------------	-------------	--------------	-------------

**FR 2,5 + 2,5 по**

<b>сравнению с R2,5</b>	<b>- 1,6</b>	<b>0,07</b>	<b>- 3,9</b>	<b>0,02</b>
-------------------------	--------------	-------------	--------------	-------------

Наиболее распространенные побочные явления (% больных)

	<b>N=216</b>	<b>N=213</b>	<b>N=213</b>
	<b><u>FR 2,5 + 2,5</u></b>	<b><u>F 2,5</u></b>	<b><u>R 2,5</u></b>
<b>Головная боль</b>	<b>5,1</b>	<b>5,6</b>	<b>4,2</b>
<b>Боли в спине</b>	<b>3,7</b>	<b>3,8</b>	<b>6,6</b>
<b>Кашель</b>	<b>6,0</b>	<b>1,4</b>	<b>5,2</b>
<b>Расширение кровеносных</b>			
<b>сосудов</b>	<b>3,7</b>	<b>3,3</b>	<b>1,9</b>
<b>Инфекция</b>	<b>1,9</b>	<b>3,3</b>	<b>2,3</b>
<b>Периферический отек</b>	<b>2,3</b>	<b>3,8</b>	<b>0,9</b>
<b>Головокружение</b>	<b>2,3</b>	<b>1,9</b>	<b>2,3</b>

#### Пример 5

Капсула, содержащая 2,5мг рамиприла на носителе и 5,0 мг фелодипина в прессованном виде. Для этого препарата характерно быстрое высвобождение рамиприла ("мгновенное высвобождение") и продолжительное высвобождение фелодипина ("длительное высвобождение").

Растворимость рамиприла и фелодипина в лабораторных условиях испытывали в 500мл 0,1 М раствора фосфатного буфера с pH 6,5 при добавлении 0,4% бромида цетилтриметиламмония. Это испытание выполняли с помощью аппарата для растворения No. 2 (мешалка), применяемого фармакопеей США, оснащенного неподвижными корзинами и имеющего скорость вращения, равную 100 оборотам в минуту. Данные о высвобождении активных компонентов в процентах приведены в виде средней величины, а в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Было испытано 6 капсул. Состав капсулы представлен в примере 9.

Время (часы)	Рамиприл	Фелодипин
0,5	102 (100 - 103)	определение не производилось
1	определение не производилось	11 (11 - 13)
4	"	61 (58 - 64)
7	"	101 (99 - 104)

#### Пример 6

Растворимость рамиприла и фелодипина в лабораторных условиях из таблетки с покрытием/ содержащей соответственно 2,5 и 5мг активных веществ, испытывали в 500 мл 0,1 М раствора фосфатного буфера с pH 6,5 при добавлении 0,4% бромида цетилтриметиламмония. Это испытание выполняли с помощью аппарата для растворения NO. 2 (мешалка), применяемого фармакопеей США, оснащенного неподвижными корзинами и имеющего скорость вращения равную 100 оборотам в минуту. Данные о высвобождении активных компонентов в процентах приведены в виде средней величины, а в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Было испытано 6 таблеток. Состав таблетки представлен в примере 10.

Время (часы)	Рамиприл	Фелодипин
0,5	103 (99 - 107)	определение не производилось
1	определение не производилось	9 (8 - 9)
4	"	53 (50 - 56)
7	"	90 (86 - 94)

#### Пример 7

Растворимость рамиприна и фелодипина в лабораторных условиях из многослойной таблетки, содержащей соответственно по 2,5мг активных веществ, испытывали в 500 мл 0,1 М раствора фосфатного буфера с pH 6,5 при добавлении 0,4% бромида цетилтриметиламмония. Это испытание выполняли с помощью аппарата для растворения No. 2 (мешалка), применяемого фармакопеей США, оснащенного неподвижными корзинами



и имеющего скорость вращения, равную 100 оборотам в минуту. Данные о высвобождении активных компонентов в процентах приведены в виде средней величины, а в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Было испытано 6 таблеток. Состав таблеток представлен в примере 11.

Время (часы)	Рамиприл	Фелодипин
0,5	97 (90 - 103)	определение не производилось
1	определение не производилось	8 (6 - 9)
4	"	54(51 - 56)
7	"	92 (89 - 94)

#### Пример 8

Растворимость рамиприла и фелодипина в лабораторных условиях из многослойной таблетки, содержащей соответственно по 5мг активных веществ, испытывали в 500мл 0,1 М раствора фосфатного буфера с pH 6,5 при добавлении 0,4% бромида цетилтриметиламмония. Это испытание выполняли с помощью аппарата для растворения №2 (мешалка), применяемого фармакопеей США, оснащенного неподвижными корзинами и имеющего скорость вращения, равную 100 оборотам в минуту. Данные о высвобождении активных компонентов в процентах приведены в виде средней величины, а в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Было испытано 6 таблеток. Состав таблетки представлен в примере 12.

Время (часы)	Рамиприл	Фелодипин
0,5	94 (89 - 100)	определение не производилось
1	определение не производилось	12(12- 13)
4	"	60(58 - 61)
7	"	95 (93 - 96)

#### Пример 9

Капсула, содержащая 2,5мг рамиприла на носителе и 5,0мг фелодипина в прессованном виде. Для этого препарата характерно быстрое высвобождение рамиприла ("мгновенное высвобождение") и продолжительное высвобождение фелодипина ("длительное высвобождение").

Центральная часть таблетки, состоящая из фелодипина, была изготовлена по принципу создания структурного каркаса гидрофильного геля, описанному Колином Д.Мелиа в статье "Системы пролонгированного действия с гидрофильной матрицей на основе полисахаридных носителей" ("Hydrophilic Matrix Sustained Release Systems Based on Polysaccharide Carriers"), опубликованной в журнале "Critical Review in Pharmaceutical Drug Carrier Systems", 8(4): 395 - 421 (1991), в соответствии с которым готовили два разных гранулирующих раствора (I и II), после чего их использовали для гранулирования порошковой массы (III).

Раствор I	мг/таблетку
Фелодипин	5,00
Гидрированное касторовое масло	
"полиоксил 40"	12,50
Пропилгаллат	0,060
Этанол	30,00
Раствор II	
Поливинилпирролидон	24,00
Этанол	300,0
Порошки в грануляте III	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	200,00
Силикат натрия-алюминия	94,00
Лактоза	56,00
Микрокристаллическая целлюлоза	6,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза	30,00
Стеарилфумарат натрия	8,60

Порошковую смесь увлажняли раствором I, перемешивая до однородного состояния. Затем добавляли раствор II и продолжали перемешивание до однородного состояния. Гранулят сушили в сушильной печи.

Сухой гранулят измельчали в вибрационном грануляторе Фревитта (Frewitt). После измельчения гранулят перемешивали до однородного состояния с дополнительным количеством гидроксипропилметилцеллюлозы из расчета 30мг на таблетку, а затем смазывали стеарилфумаратом натрия. Перемешивание продолжали еще в течение 3 минут. Прессование производили в штампвальном прессе Korsch Phamapress 100 с использованием штампов размером 7 x 13 (с маркировкой). Твердость полученной таблетки измеренная вдоль наибольшей оси, превышала 20 кПа.

Носитель рамиприла изготавливали следующим образом:  
Раствор для покрытия

Рамиприл	3,33г
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,00г
0,01 М раствор уксусной кислоты	200г
Этиловый спирт	200 г
Центральная часть	
Инертное вещество, не содержащее	
Пареила	210 г
(в соответствии с монографией фармакопеи США "Сахарные гранулы")	

#### Оборудование

Аппарат для создания псевдосжиженного слоя (оборудованный устройством Вурстера (Wurster)). Распылительное сопло: Schlick. Вставляемая трубка диаметром 50мм, длиной 60мм.

В результате нанесения покрытия были получены гранулы, содержащие 13,5мг/г рамиприла. В твердые желатиновые капсулы размером 00 вводили по одной таблетке, полученной вышеуказанным способом, вместе с 185мг гранул, содержащих рамиприл.

Свойства полученных капсул

Масса капсулы	747мг
Содержание фелодипина	5,0
Содержание рамиприла	2,4 мг/капсулу

#### Пример 10

Таблетка, содержащая рамиприл в покрытии и фелодипин в центральной части. Для этого препарата характерно мгновенное высвобождение рамиприла и длительное высвобождение фелодипина.

Центральную часть таблетки, содержащую фелодипин, изготавливали по принципу создания структурного каркаса гидрофильного геля (см. справочный пример 7), в соответствии с которым получали два разных гранулирующих раствора (I и II), после чего их использовали для гранулирования порошковой массы (III).

Раствор I	мг/таблетку
Фелодипин	5,00
Гидрированное касторовое масло	
"полиоксил 40"	5,00
Пропилгаллат	0,060
Этанол	30,00
Раствор II	
Гидроксипропилцеллюлоза	10,00
Этанол	160,00
Порошки III	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	100,00
Силикат натрия-алюминия	47,00
Лактоза	28,00
Микрокристаллическая целлюлоза	3,00
Стеарилфумарат натрия	4,20

Порошковую смесь увлажняли раствором I, перемешивая до однородного состояния. Затем добавляли раствор II и продолжали перемешивание до однородного состояния. Гранулят сушили в сушильной печи

Сухой гранулят измельчали в вибрационном грануляторе Фревитта (Frewitt). После измельчения гранулят смазывали стеарилфумаратом натрия и производили окончательное перемешивание в течение 3 минут. Таблетки формовали в таблетировающей машине с использованием 9мм круглых вогнутых штампов. Твердость полученной таблетки составляла примерно 7-8 кПа при измерении с помощью прибора для определения твердости Шленгера (Schleuniger).

На таблетки, содержащие фелодипин, которые были получены в соответствии с вышеуказанным способом, наносили покрытие из рамиприла, а в качестве связующего вещества использовали гидроксипро-пилметилцеллюлозу с вязкостью 6 сантипауз, растворенную в смеси спирта и водного раствора уксусной кислоты.

На центральную часть таблетки наносили покрытие следующим образом:

Раствор для покрытия	
0,01 М раствор уксусной кислоты	200г
Этанол	200г
Гидроксипропилметилцеллюлоза	
с вязкостью 6 сантипауз	10г
Рамиприл	3,46г
Центральная часть	
Таблетки, содержащие 5мг фелодипина	
с длительным высвобождением, диаметром	
9мм (1000 таблеток)	206г

#### Оборудование

Аппарат для создания псевдожиженного слоя (оборудованный устройством Вурстера (Wurster)). Распылительное сопло: Schlick. Вставляемая трубка диаметром 50мм, длиной

60мм.

Гидроксипропилметилцеллюлозу растворяли в смеси водного раствора уксусной кислоты и этанола, после чего в этом растворе растворяли порошок рамиприла. Полученный раствор распыляли на таблетки с помощью вышеуказанного оборудования и при наличии описанных условий. Альтернативно, покрытие можно нанести с помощью другого известного оборудования, например, аппарата Accela Coata или ванны для нанесения покрытия.

Свойства полученных таблеток

Масса таблетки	216мг/таблетку
Содержание фелодипина	4,9мг/таблетку
Содержание рамиприла	2,4 мг/таблетку

Пример 11

Многослойные таблетки, содержащие 2,5мг рамиприла с мгновенным высвобождением и 2,5мг фелодипина с длительным высвобождением.

Состав:

Компонент	мг/таблетку
Слой рамиприла	
Рамиприл	2,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,4
Лактоза	24,0
Маисовый крахмал 1500	48,8
Микрокристаллическая целлюлоза	24,0
Стеарилфумарат натрия	≤1,0
Дистиллированная вода	по потребности
Слой фелодипина	
Фелодипин	2,5
Гидроксипропилцеллюлоза	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	100
Лактоза	28,0
Микрокристаллическая целлюлоза	3,0
Гидрированное касторовое масло	
"полиоксил 40"	2,5
Пропилгаллат	0,06
Силикат натрия-алюминия	47,0
Стеаритфумарат натрия	≤ 6
Этанол	по потребности
Покрытие	
Цветной оксид железа	примерно 0,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	7,4
Парафин	примерно 0,1
Полиэтиленгликоль	1,9
Диоксид титана	0,8
Дистиллированная вода	примерно 64

Рамиприл гранулировали вместе с гидроксипропилметилцеллюлозой в дистиллированной воде. Высушенный материал классифицировали и смешивали с лактозой, маисовым крахмалом и микрокристаллической целлюлозой. Затем смешивали с просеянным стеарилфумаратом натрия Гранулят фелодипина изготавливали отдельно по способу, описанному в примере 8. Оба гранулята затем подавали в пресс для послойного прессования, оборудованный двумя заполняемыми отсеками, и прессовали в таблетки.

На эти таблетки наносили наружное покрытие с помощью известного оборудования.

Пример 12

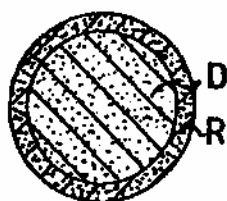
Многослойные таблетки, содержащие 5мг рамиприла с мгновенным высвобождением и 5мг фелодипина с длительным высвобождением.

Состав:

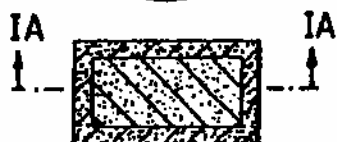
Компонент	мг/таблетку
Слой рамиприла	
Рамиприл	5,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,9
Лактоза	23,5
Маисовый крахмал 1500	46,8
Микрокристаллическая целлюлоза	23,5
Стеарилфумарат натрия	≤ 1,0
Дистиллированная вода	по потребности
Слой фелодипина	
Фелодипин	5,0
Гидроксипропилцеллюлоза	10,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	100,0
Лактоза	28,0
Микрокристаллическая целлюлоза	3,0
Гидрированное касторовое масло	

"полиоксил 40"	5,0
Пропилгаллат	0,06
Силикат натрий-алюминия	47,0
Стеарилфумарат натрия	$\leq 6$
Этанол	по потребности
Покрытие	
Красители, оксиды железа	примерно 0,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	7,5
Парафин	примерно 0,1
Полиэтиленгликоль	1,9
Диоксид титана	0,8
Дистиллированная вода	примерно 64
Способ изготовления описывается в примере 11.	

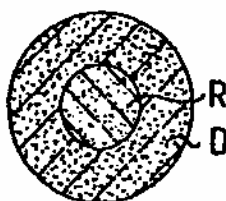
1/1



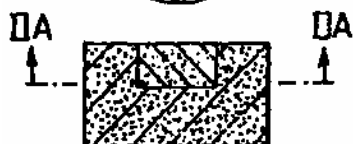
ФИГ.1А



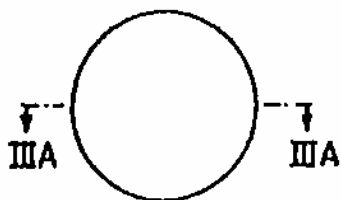
ФИГ.1В



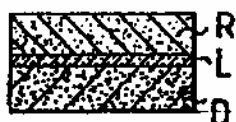
ФИГ.2А



ФИГ.2В



ФИГ.3А



ФИГ.3В