



(51) МПК  
*A61K 31/4178* (2006.01)  
*A61K 31/4422* (2006.01)  
*A61K 31/4035* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/24* (2006.01)  
*A61J 3/10* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 31/4178* (2019.08); *A61K 31/4422* (2019.08); *A61K 31/4035* (2019.08); *A61K 9/20* (2019.08); *A61K 9/2018* (2019.08); *A61K 9/2054* (2019.08); *A61K 9/205* (2019.08); *A61K 9/2086* (2019.08); *A61K 9/209* (2019.08); *A61K 9/2095* (2019.08); *A61P 9/12* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017134562, 11.03.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.03.2016Дата регистрации:  
10.02.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
31.03.2015 KR 10-2015-0045645

(43) Дата публикации заявки: 04.04.2019 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 10.02.2020 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.10.2017

(86) Заявка РСТ:  
KR 2016/002437 (11.03.2016)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/159535 (06.10.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КИМ, Йонг Ил (KR),  
ИМ, Хо Таек (KR),  
РОХ, Леедонг (KR),  
ЙООН, Йоунгсу (KR),  
ПАРК, Дзае Хиун (KR),  
ВОО, Дзонг Соо (KR)

(73) Патентообладатель(и):

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2012/0115854 A1, 10.05.2012. US 2007/0237815 A1, 11.10.2007. WO 2013/100630 A1, 04.07.2013. WO 2009/084040 A1, 09.07.2009. US 2003/0152622 A1, 14.08.2003. RU 2401107 C2, 10.10.2010.

**(54) СЛОЖНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ АМЛОДИПИН, ЛОЗАРТАН И ХЛОРТАЛИДОН**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к комбинированному фармацевтическому составу для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Состав включает первую смесь, содержащую амлодипин, хлорталидон и фармацевтически приемлемую добавку, которая представляет собой гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу при

соотношении их масс от 1:0,5 до 1:2, и вторую смесь, содержащую лозартан и добавку. Первая и вторая смесь содержатся в формах, физически отделенных друг от друга. Комбинированный состав по изобретению предпочтительно представляет собой двухслойную таблетку. Также описан способ получения комбинированного состава и двухслойной таблетки.

Комбинированный состав по изобретению характеризуется высокими степенями растворимости амлодипина, лозартана и

хлорталидона и улучшенной стабильностью при хранении. 4 н. и 4 з.п. ф-лы, 13 ил., 12 табл., 6 пр.

RU 2713883 C2

RU 2713883 C2



(51) Int. Cl.  
*A61K 31/4178* (2006.01)  
*A61K 31/4422* (2006.01)  
*A61K 31/4035* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/24* (2006.01)  
*A61J 3/10* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/4178* (2019.08); *A61K 31/4422* (2019.08); *A61K 31/4035* (2019.08); *A61K 9/20* (2019.08); *A61K 9/2018* (2019.08); *A61K 9/2054* (2019.08); *A61K 9/205* (2019.08); *A61K 9/2086* (2019.08); *A61K 9/209* (2019.08); *A61K 9/2095* (2019.08); *A61P 9/12* (2019.08)

(21)(22) Application: 2017134562, 11.03.2016

(24) Effective date for property rights:  
11.03.2016Registration date:  
10.02.2020

Priority:

(30) Convention priority:  
31.03.2015 KR 10-2015-0045645

(43) Application published: 04.04.2019 Bull. № 10

(45) Date of publication: 10.02.2020 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 04.10.2017

(86) PCT application:  
KR 2016/002437 (11.03.2016)(87) PCT publication:  
WO 2016/159535 (06.10.2016)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

WOO, Jong Soo (KR),  
 PARK, Jae Hyun (KR),  
 YOON, Youngsu (KR),  
 ROH, Leedong (KR),  
 IM, Ho Taek (KR),  
 KIM, Yong Il (KR)

(73) Proprietor(s):

HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

**(54) COMPLEX PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AMLODIPINE, LOSARTAN AND CHLORTHALIDONE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to a combined pharmaceutical composition for preventing or treating cardiovascular diseases. Composition contains a first mixture containing amlodipine, chlorothalidone and a pharmaceutically acceptable additive which is lactose hydrate and microcrystalline cellulose at a weight ratio of 1:0.5 to 1:2, and a second mixture containing losartan and an additive. First and second mixtures are contained in physically separated

forms. Combination composition according to the invention is preferably a two-layer tablet. Also described is a method of producing a combined composition and a two-layer tablet.

EFFECT: combined composition of the invention is characterized by high degrees of solubility of amlodipine, losartan and chlorthalidone and improved stability during storage.

8 cl, 13 dwg, 12 tbl, 6 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к сложному фармацевтическому составу, включающему амлодипин, лозартан и хлорталидон, и точнее, к сложному фармацевтическому составу, включающему первую смесь, содержащую амлодипин и хлорталидон, и вторую смесь, содержащую лозартан, которая обладает улучшенными растворимостью и стабильностью.

Уровень техники

Примерно у ~95% пациентов, страдающих гипертонией, наблюдается эссенциальная (первичная) гипертония, причина которой не установлена. Хотя причина, вызывающая эссенциальную гипертонию, остается неясной, известно, что ее вызывает увеличение минутного сердечного выброса (объема крови, перекачиваемой сердцем при его сокращении) или увеличение сопротивления периферических сосудов. Факторами риска для гипертонии являются физиологические и экологические факторы, такие как пьянство, курение, пожилой возраст, недостаточная физическая активность, ожирение, привычка употреблять соленые продукты, стресс и т. п. Кроме того, поскольку гипертония проявляется в семейном анамнезе, когда у обоих родителей имеется гипертония, у 80% их детей может позже проявиться гипертония, и когда у одного из родителей имеется гипертония, у 25~50% их детей может проявиться гипертония.

Главной задачей лечения гипертонии является предупреждение повреждения внутренних органов вследствие гипертонии путем поддержания артериального давления в нормальном диапазоне. Поэтому улучшение образа жизни так же важно, как прием лекарственных средств. Пациенты, страдающие от гипертонии, должны поддерживать артериальное давление меньшим, чем 140/90 мм рт. ст. Если у пациентов диабет или заболевания почек, то целевое артериальное давление должно быть ниже 130/80 мм рт. ст.

Лечение гипертонии может уменьшить смертность от удара или сердечно-сосудистых заболеваний. Контроль артериального давления у пациентов, страдающих гипертонией, может уменьшить вероятность удара на 35~40%, инфаркта миокарда на 20~25% и сердечной недостаточности на 50% или больше. Снижение систолического артериального давления на 5 мм рт. ст. может уменьшить смертность от удара на 14%, смертность от заболеваний коронарной артерии на 9%, и общую смертность на 7%. Кроме того, поскольку контроль артериального давления влияет на слабоумие, надлежащий контроль артериального давления у пациентов, страдающих гипертонией, может уменьшить вероятность слабоумия.

Таким образом для пациентов, страдающих гипертонией, важно предупреждение сердечно-сосудистых осложнений путем постоянного контроля артериального давления. Гипотензивные средства необходимо принимать в течение длительного времени и современное лечение с использованием комбинации двух или большего количества лекарственных средств, обладающих разными фармакологическими воздействиями, может привести к улучшенным предупредительному или терапевтическим эффектам при одновременном уменьшении побочных эффектов, обусловленных длительным введением одного лекарственного средства, путем снижения дозы.

Эффективные гипотензивные лекарственные средства по своему фармакологическому действию разделяются на диуретики, симпатолитические средства и сосудорасширяющие средства. Сосудорасширяющие средства является часто назначаемыми гипотензивными лекарственными средствами и по своему фармакологическому действию они разделяются на несколько групп, которые включают ингибиторы АСЕ (ангиотензинконвертирующий фермент), антагонисты рецептора ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Амлодипин является родовым названием 3-этил-5-метил-2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридин дикарбоксилата. Амлодипин безилат в настоящее время продается под названием норваск® (торговое название). Камзилат амлодипина, который обладает лучшими физическими характеристиками, такими как растворимость или стабильность, чем безилат, раскрыт в патенте Кореи № 452491 и в настоящее время продается под названием амодипин® (торговое название). Амлодипин является блокатором кальциевых каналов, который применим для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, гипертензия и застойная сердечная недостаточность.

Лозартан является родовым названием 2-бутил-4-хлор-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-метанола, который раскрыт в патентах U.S. № 5608075; 5138069; и 5153197. Лозартан калий продается под названием козаар® (торговое название). Лозартан блокирует взаимодействие сосудорасширяющего ангиотензина II и его рецептора и в основном используется для лечения гипертензии и сердечной недостаточности. Его также применяют для лечения ишемического нарушения периферического кровообращения, ишемии миокарда (стенокардии), диабетической невропатии и глаукомы и также для предупреждения прогрессирования сердечной недостаточности после инфаркта миокарда.

Объединенный состав, включающий амлодипин и лозартан, обладающие разными фармакологическими воздействиями, обладает тем преимуществом, что является более эффективным для предупреждения или лечения гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний, чем одно лекарственное средство, и уменьшает побочные эффекты, обусловленные одним лекарственным средством, и улучшает соблюдение пациентом режима лечения. Объединенный состав раскрыт в патентах Кореи №№ 1160151 и 1232296 и продается под названием амосартан® (торговое название).

Хлорталидон является родовым названием бензолсульфонамид-2-хлор-5-(2,3-дигидро-1-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-1-ила), который в настоящее время продается под названием гигротон® (торговое название). Хлорталидон, тиазидовый диуретик, блокирует  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  симпорт дистальных почечных канальцев, тем самым ингибируя повторное всасывание  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  и увеличивая выведение  $\text{K}^+$ , что приводит к удерживанию воды в моче. Недавно кроме гидрохлортиазида, который был типичным тиазидным диуретиком, хлорталидон отмечен и рекомендован вместо гидрохлортиазида в руководстве по лечению гипертензии National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Хлорталидон обладает периодом полувыведения, равным от 50 до 60 ч, и временем реакции, равным от 48 до 72 ч, и является более подходящим для контроля артериального давления ночью, поскольку он обладает более значительной длительностью воздействия и временем реакции, сопоставимым с временем для гидрохлортиазида, обладает периодом полувыведения, равным от 9 до 10 ч и временем реакции, равным от 16 до 24 ч.

Хотя объединенный состав, включающий амлодипин, лозартан и хлорталидон, обладающие разными фармакологическими воздействиями, все в большей степени необходим для эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний в клинических условиях, он не поступил в продажу, поскольку взаимодействие лекарственных средств может снизить степень растворимости и стабильность и разработка объединенного состава является весьма затруднительной.

При проведении исследования для преодоления указанных выше затруднений для объединенного состава авторы настоящего изобретения установили, что растворимость и стабильность существенно меняются при изменении формы и способа получения сложной двуслойной таблетки и состава и разработали сложный состав, включающий амлодипин, лозартан и хлорталидон, который обладает улучшенными растворимостью и стабильностью.

#### Раскрытие

#### Техническая задача

Объектом настоящего изобретения является сложный фармацевтический состав, включающий амлодипин, лозартан и хлорталидон, который является весьма эффективным для лечения сердечно-сосудистых заболеваний путем использования иного механизма и обладает высокими степенями растворимости амлодипина, лозартана и хлорталидона и улучшенной стабильностью при хранении.

#### Решение технической задачи

Настоящее изобретение относится к сложному фармацевтическому составу для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающему: первую смесь, содержащую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку; и вторую смесь, содержащую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, в котором первая смесь и вторая смесь содержатся в форме, физически отделенные друг от друга.

#### Полезные эффекты

Сложный состав, предлагаемый в настоящем изобретении, включающий амлодипин, лозартан и хлорталидон может обеспечить улучшенные предупредительное или терапевтическое воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях путем инициирования различных механизмов и обладает высокими степенями растворимости амлодипина, лозартана и хлорталидона и улучшенной стабильностью при хранении вследствие сведения к минимуму взаимодействий и поэтому применим в областях фармацевтики и медицины.

#### Описание чертежей

На фиг. 1 приведена схема двуслойной таблетки, соответствующей варианту осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 2 приведена зависимость, показывающая степень растворимости амлодипина для таблеток, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1.

На фиг. 3 приведена зависимость, показывающая степень растворимости хлорталидона для таблеток, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1.

На фиг. 4 приведена зависимость, показывающая степень растворимости лозартана для таблеток, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1.

На фиг. 5 приведена зависимость, показывающая степень растворимости амлодипина для таблеток, полученных в примерах 1-3 и сравнительных примерах 3-6.

На фиг. 6 приведена зависимость, показывающая степень растворимости хлорталидона для таблеток, полученных в примерах 1-3 и сравнительных примерах 3-6.

На фиг. 7 приведена зависимость, показывающая степень растворимости лозартана для таблеток, полученных в примерах 1-3 и сравнительных примерах 3-6.

На фиг. 8 приведена зависимость, показывающая степень растворимости амлодипина

для таблеток, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 7 и 8.

На фиг. 9 приведена зависимость, показывающая степень растворимости хлорталидона для таблеток, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 7 и 8.

На фиг. 10 приведена зависимость, показывающая степень растворимости лозартана для таблеток, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 7 и 8.

На фиг. 11 приведена зависимость, показывающая степень растворимости амлодипина для таблеток, полученных в примерах 4-6 и сравнительных примерах 9-12.

На фиг. 12 приведена зависимость, показывающая степень растворимости хлорталидона для таблеток, полученных в примерах 4-6 и сравнительных примерах 9-12.

На фиг. 13 приведена зависимость, показывающая степень растворимости лозартана для таблеток, полученных в примерах 4-6 и сравнительных примерах 9-12.

Наилучший вариант осуществления

Настоящее изобретение относится к сложному фармацевтическому составу для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, состав, включает первую смесь, содержащую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку; и вторую смесь, содержащую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, в котором первая смесь и вторая смесь содержатся в форме, физически отделенные друг от друга.

В сложном составе, предлагаемом в настоящем изобретении, первая смесь и вторая смесь физически отделены друг от друга. Поскольку состав содержит по отдельности амлодипин и лозартан, взаимодействие амлодипина и лозартана можно предупредить, что обеспечивает высокую стабильность.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, сложный состав может представлять собой двуслойную таблетку, включающую первый слой, содержащий амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку; и второй слой, содержащий лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку (см. фиг. 1). В дополнение к двуслойной таблетке, состав, предлагаемый в настоящем изобретении, можно получить в различных формах (например, со структурой ядро-оболочка), в которых первая смесь может быть физически отделена от второй смеси.

Сложный состав, предлагаемый в настоящем изобретении, включает амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль в первой смеси (или в первом слое).

Фармацевтически приемлемыми солями амлодипина являются полученные из кислоты, которая образует нетоксичные соли присоединения с кислотой, включающие фармацевтически приемлемые анионы и включающие, например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат и камзилат, но не ограничивающиеся только ими. Из этих солей предпочтительными являются амлодипин безилат и камзилат, и более предпочтительным является амлодипин камзилат. Кроме того, амлодипин, применяющийся в настоящем изобретении, может включать рацемат амлодипина и (S)-амлодипин. Хотя доза амлодипина или его фармацевтически приемлемых солей меняется в зависимости от возраста, пола или массы тела пациентов, тяжести заболеваний, пути введения и т. п., типичная доза для взрослых (масса тела: 60 кг) может находиться в диапазоне примерно от 5 до 10 мг в сутки.

Сложный состав, предлагаемый в настоящем изобретении, включает хлорталидон

или его фармацевтически приемлемую соль в первой смеси. Хотя доза хлорталидона или его фармацевтически приемлемых солей меняется в зависимости от возраста, пола или массы тела пациентов, тяжести заболеваний, пути введения и т. п., типичная доза для взрослых (масса тела: 60 кг) может находиться в диапазоне примерно от 12,5 до 25 мг в сутки.

Сложный состав, предлагаемый в настоящем изобретении, включает лозартан или его фармацевтически приемлемую соль во второй смеси (или во втором слое). Примером фармацевтически приемлемой соли лозартана является лозартан калий, но не ограничивается только им. Хотя доза лозартана или его фармацевтически приемлемых солей меняется в зависимости от возраста, пола или массы тела пациентов, тяжести заболеваний, пути введения и т. п., типичная доза для взрослых (масса тела: 60 кг) может находиться в диапазоне примерно от 50 до 100 мг в сутки.

В сложном составе, предлагаемом в настоящем изобретении, амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и лозартан или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в количествах, соответствующих отношению масс, находящемуся в диапазоне 1:1,25~5:5~20, предпочтительно 1:2,5~5:10~20.

В сложном составе, предлагаемом в настоящем изобретении, фармацевтически приемлемые добавки, которые можно использовать в первой смеси и во второй смеси, могут представлять собой, например, фармацевтически приемлемые носители или инертные наполнители. Фармацевтически приемлемые носители или инертные наполнители могут включать, например, гидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, цитрат натрия, фосфат кальция, глицин, крахмал, разрыхлители (например, кросповидон, коповидон, натриевая соль гликолята крахмала, натриевая соль кроскармеллозы и силикат особого состава) и связующие (например, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и камедь акации).

В одном варианте осуществления сложный состав, предлагаемый в настоящем изобретении, может включать добавку, выбранную из группы, включающей гидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, маннит, крахмал и их комбинации в первой смеси. Предпочтительная добавка включает гидрат лактозы и/или микрокристаллическая целлюлоза. Гидрат лактозы может содержаться в количестве, равном от 20 до 60 мас.% в пересчете на полное количество первой смеси. В другом варианте осуществления настоящего изобретения отношение масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы может составлять от 1:0,5 до 1:2 в указанном выше диапазоне отношения.

Хотя гидрат лактозы используют в количестве, находящемся в указанном выше диапазоне, в качестве растворимого в воде инертного наполнителя, от ускоряет растворение активных веществ путем образования смачивающегося канала в составе, что приводит к быстрому растворению. Хотя количество, меньшее, чем находящееся в указанном выше диапазоне, не может обеспечить быстрое растворение, количество, большее, чем находящееся в указанном выше диапазоне, увеличивает время полного растворения гидрата лактозы, что приводит к задержке растворения активных веществ. Если микрокристаллическую целлюлозу используют в количестве, находящемся в указанном выше диапазоне, она обеспечивает равномерное формование состава в таблетующем прессе. Хотя количество, меньшее, чем находящееся в указанном выше диапазоне, приводит к затруднениям прессования при таблетировании, количество, большее, чем находящееся в указанном выше диапазоне, приводит к получению чрезмерно большой препаративной формы.



Соответственно, степени растворимости амлодипина, хлорталидона и лозартана можно существенно улучшить путем использования гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы в количестве, находящемся в указанном выше диапазоне.

5 В одном варианте осуществления настоящего изобретения, первую смесь и вторую смесь сложного состава можно гранулировать по обычной методике гранулирования и затем спрессовать таблетку. В другом варианте осуществления первая смесь и вторая смесь может представлять собой гранулированные формы, полученные по методике вальцового прессования. Данные примеров исследования, приведенных в настоящем  
10 изобретении, показывают, что двуслойные таблетки, включающие первую смесь и вторую смесь, полученные с помощью компрессионного гранулирования обладают улучшенными степенями растворимости амлодипина, хлорталидона и лозартана, и превосходной растворимостью амлодипина и хлорталидона.

Если объединенный состав амлодипина, хлорталидона и лозартана получен путем  
15 простого смешивания лекарственных средств, происходит нежелательное гелеобразование лозартана. Лозартан обладает очень хорошими характеристиками растворения в очищенной воде или при относительно высоком рН (например, рН 4,0 или рН 6,8), но очень медленно высвобождается при низком рН (например, рН 1,2 или рН 2,0) вследствие его гелеобразования. С учетом того, что пероральные препараты  
20 распадаются и растворяются сначала в желудке, в котором вырабатывается пищеварительный сок с низким рН, гелеобразование лозартана может оказать определяющее влияние на степень растворимости состава и также на потребление лекарственных средств. Кроме того, в объединенном составе амлодипин и хлорталидон, смешанный с лозартаном, может блокироваться внутри геля вследствие гелеобразования  
25 лозартана и его растворимость уменьшается. Такое уменьшение растворимости можно подтвердить с помощью сравнительного примера 1, приведенного в настоящем изобретении, в котором однослойная таблетка сравнительного примера 1, полученная по методике сухого прямого прессования простой смеси этих трех компонентов, обладает степеням растворимости амлодипина и хлорталидона, намного меньшими,  
30 чем обычные стандарты растворимости (степень растворимости составляет 80% или более в искусственном желудочном соке при рН 1,2 за 30 мин).

При этом, в сложном составе, предлагаемом в настоящем изобретении, гелеобразование лозартана можно предупредить путем физического отделения первой смеси, содержащей амлодипин и хлорталидон, от второй смеси, содержащей лозартан,  
35 и уменьшения площади соприкосновения с лозартаном и тем самым обеспечить улучшенные растворимость и стабильность амлодипина, хлорталидона и лозартана.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированному составу с фиксированной дозой для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, состав включает первую смесь, содержащую амлодипин или его  
40 фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку; и вторую смесь, содержащую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, в котором первая смесь и вторая смесь содержатся в форме, физически отделенные друг от друга.

45 В комбинированном составе с фиксированной дозой амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль может содержаться в количестве, равном от 5 до 10 мг, в форме свободной кислоты амлодипина, хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль может содержаться в количестве, равном от 12,5 до 25 мг, в форме

свободной кислоты хлорталидона, и лозартан или его фармацевтически приемлемая соль может содержаться в количестве, равном от 50 до 100 мг, в форме свободной кислоты лозартана.

Настоящее изобретение также относится к способу получения сложного фармацевтического состава для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, способ включает стадии а) смешивание амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки; и б) смешивание лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения двуслойной таблетки для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, способ включает стадии а) смешивание амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки и получение смеси и гранулирование смеси; б) смешивание лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки и получение смеси и последующее гранулирование смеси; и с) прессование в таблетку гранул, полученных на стадиях а) и б), в двуслойную таблетку.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения сердечно-сосудистые заболевания можно выбрать из группы, включающей стенокардию, гипертензию, артериальный вазоспазм, аритмию сердца, гипертрофию сердца, церебральный инфаркт, застойную сердечную недостаточность и инфаркт миокарда, но не ограничиваются только ими.

Осуществление настоящего изобретения

Ниже в настоящем изобретении настоящее изобретение подробно разъяснено с помощью примеров. Приведенные ниже примеры предназначены для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема.

Примеры 1-3: Получение сложной двуслойной таблетки по методике компрессионного гранулирования

Как показано в таблице 1, амлодипин камзилат, хлорталидон, гидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали и смесь просеивали через сито 30 меш. Просеянную часть прессовали с помощью вальцового уплотнителя (Roller compactor WP200, Alexanderwerk) при минимальном давлении, равном 20 кН, и скорости вальцов, равной от 2 до 10 об/мин и получали чешуйчатую гранулированную часть. После того, как полученную гранулированную часть подвергали сдвиговой обработке с использованием мельницы (Fitz mill; BAS 06, Fitzpatrick, USA) и просеивали через сито 20 меш, к нему добавляли стеарат магния и в заключение смесь перемешивали в смесителе и получали гранулированную часть амлодипина и хлорталидона.

Лозартан калий, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали и смесь просеивали через сито 30 меш. Просеянную часть прессовали с помощью вальцового уплотнителя (Roller compactor WP200, Alexanderwerk) при минимальном давлении, равном 20 кН, и скорости вальцов, равной от 2 до 10 об/мин, и получали чешуйчатую гранулированную часть. После того, как полученную гранулированную часть подвергали сдвиговой обработке с использованием мельницы (Fitz mill; BAS 06, Fitzpatrick, USA) и просеивали через сито 20 меш, к ней добавляли стеарат магния и в заключение смесь перемешивали в смесителе и получали гранулированную часть лозартана.

Затем, сложную двуслойную таблетку, состоящую из гранулированной части амлодипина и хлорталидона (первый слой; наружный слой) и гранулированной части

лозартана (второй слой; внутренний слой) получали путем использования  
таблеткирующего пресса (Tablet press; Kilian Synthesis 700, Germany).

Таблица 1

5	Слой	Ингредиенты (мг)	Пример 1	Пример 2	Пример 3
10	Слой амлодипина и хлорталидона	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)	7,8	7,8
		Хлорталидон	25,0	25,0	25,0
		Гидрат лактозы	58,0	87,0	116,0
		Микрокристаллическая целлюлоза	116,0	87,0	58,0
		Кросповидон	11,0	11,0	11,0
		Стеарат магния	2,2	2,2	2,2
	Масса первого слоя		220,0	220,0	220,0
	Содержание гидрата лактозы в первом слое		26,4%	39,5%	52,7%
	Отношение масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы в первом слое		1:2	1:1	2:1
15	Слой лозартана	Лозартан калий	100,0 (лозартан 91,6 мг)	100,0	100,0
		Микрокристаллическая целлюлоза	216,0	216,0	216,0
		Кросповидон	12,0	12,0	12,0
		Стеарат магния	2,0	2,0	2,0

Сравнительный пример 1: Получение однослойной таблетки по методике сухого  
прямого прессования

20 Как показано в таблице 2, амлодипин камзилат, хлорталидон, лозартан калий, гидрат  
лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали и смесь  
просеивали через сито 30 меш. Стеарат магния добавляли к просеянной части и в  
заклучение смесь перемешивали в смесителе. Смешанную часть прессовали и получали  
25 однослойную таблетку.

Таблица 2

	Ингредиенты (мг)	Сравнительный пример 1
30	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)
	Хлорталидон	25,0
	Лозартан калий	100,0 (лозартан 91,6 мг)
	Гидрат лактозы	250,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	137,2
	Кросповидон	25,0
	Стеарат магния	5,0

35 Сравнительный пример 2: Получение двуслойной таблетки по методике сухого  
прямого прессования

Как показано в таблице 3, амлодипин камзилат, хлорталидон, гидрат лактозы,  
микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали и смесь просеивали через  
сито 30 меш. К ней добавляли стеарат магния и в заключение смесь перемешивали в  
смесителе и получали смешанную часть амлодипина и хлорталидона.

40 Лозартан калий, микрокристаллическая целлюлоза и кросповидон смешивали и  
смесь просеивали через сито 30 меш. К ней добавляли стеарат магния и в заключение  
смесь перемешивали в смесителе и получали смешанную часть лозартана.

45 Затем сложную двуслойную таблетку, состоящую из смешанной части амлодипина  
и хлорталидона (первый слой; наружный слой) и смешанной части лозартана (второй  
слой; внутренний слой), получали путем использования таблеткирующего пресса.

Таблица 3

Слой	Ингредиенты (мг)	Сравнительный пример 2
------	------------------	------------------------

Слой амлодипина и хлорталидона	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)
	Хлорталидон	25,0
	Гидрат лактозы	58,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	116,0
	Кросповидон	11,0
	Стеарат магния	2,2
Слой лозартана	Лозартан калий	100,0 (лозартан 91,6 мг)
	Микрокристаллическая целлюлоза	216,0
	Кросповидон	12,0
	Стеарат магния	2,0

Сравнительные примеры 3-6: Получение сложной двуслойной таблетки по методике компрессионного гранулирования

Как показано в таблице 4, сложную двуслойную таблетку, с переменным соотношением лактозы и целлюлозы получали по тем же методикам, как в примере 1.

Таблица 4

Слой	Ингредиенты (мг)	Сравнительный пример 3	Сравнительный пример 4	Сравнительный пример 5	Сравнительный пример 6
Слой амлодипина и хлорталидона	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)	7,8	7,8	7,8
	Хлорталидон	25,0	25,0	25,0	25,0
	Гидрат лактозы	-	29,0	145,0	174
	Микрокристаллическая целлюлоза	174	145,0	29,0	-
	Кросповидон	11,0	10,0	10,0	11,0
	Стеарат магния	2,2	2,2	2,2	2,2
Масса первого слоя		220,0	220,0	220,0	220,0
Содержание гидрата лактозы в первом слое		0%	13,2%	65,9%	79,1%
Отношение масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы в первом слое		-	1:5	1:0,2	-
Слой лозартана	Лозартан калий	100,0 (лозартан 91,6 мг)	100,0	100,0	100,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	216,0	216,0	216,0	216,0
	Кросповидон	12,0	12,0	12,0	12,0
	Стеарат магния	2,0	2,0	2,0	2,0

Сравнительный пример 7: Получение сложной двуслойной таблетки с разными ингредиентами в слоях

Как показано в таблице 5, сложную двуслойную таблетку, включающую первый слой из гранулированной части амлодипина и лозартана и второй слой из гранулированной части хлорталидона, получали по тем же методикам, как в примере 1.

Таблица 5

Слой	Ингредиенты (мг)	Сравнительный пример 7
Слой амлодипина и лозартана	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)
	Лозартан калий	100,0 (лозартан 91,6 мг)
	Гидрат лактозы	58,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	116,0
	Кросповидон	11,0
	Стеарат магния	2,2
Слой хлорталидона	Хлорталидон	25,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	216,0
	Кросповидон	12,0
	Стеарат магния	2,0

Сравнительный пример 8: Получение сложной двуслойной таблетки с разными ингредиентами в слоях

Как показано в таблице 6, сложную двуслойную таблетку, включающую первый слой из гранулированной части амлодипина и второй слой из гранулированной части лозартана и хлорталидона, получали по тем же методикам, как в примере 1.

Таблица 6

Слой	Ингредиенты (мг)	Сравнительный пример 8
Слой амлодипина	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)
	Гидрат лактозы	58,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	116,0
	Кросповидон	11,0
	Стеарат магния	2,2
Слой лозартана и хлорталидона	Лозартан калий	100,0 (лозартан 91,6 мг)
	Хлорталидон	25,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	216,0
	Кросповидон	12,0
	Стеарат магния	2,0

Примеры 4-6: Получение сложной двуслойной таблетки с переменными количествами активных компонентов

Как показано в таблице 7, в примерах 1-3 получали сложные двуслойные таблетки, содержащие измененные количества активных компонентов.

Таблица 7

Слой	Ингредиенты (мг)	Пример 4	Пример 5	Пример 6
Слой амлодипина и хлорталидона	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)	7,8	7,8
	Хлорталидон	12,5	12,5	12,5
	Гидрат лактозы	52,8	79,2	105,5
	Микрокристаллическая целлюлоза	105,5	79,2	52,8
	Кросповидон	9,5	9,5	9,5
	Стеарат магния	1,9	1,9	1,9
Масса первого слоя		190,0	190,0	190,0
Содержание гидрата лактозы в первом слое		27,8%	41,7%	55,5%
Отношение масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы в первом слое		1:2	1:1	2:1
Слой лозартана	Лозартан калий	50,0 (лозартан 45,8 мг)	50,0	50,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	108,0	108,0	108,0
	Кросповидон	6,0	6,0	6,0
	Стеарат магния	1,0	1,0	1,0

Сравнительные примеры 9-12: Получение сложной двуслойной таблетки с переменными количествами активных компонентов

Как показано в таблице 8, сложные двуслойные таблетки получали по тем же методикам, как в примере 1.

Таблица 8

Слой	Ингредиенты (мг)	Сравнительный пример 9	Сравнительный пример 10	Сравнительный пример 11	Сравнительный пример 12
Слой амлодипина и хлорталидона	Амлодипин камзилат	7,8 (амлодипин 5 мг)	7,8	7,8	7,8
	Хлорталидон	12,5	12,5	12,5	12,5
	Гидрат лактозы	-	26,4	131,9	158,3
	Микрокристаллическая целлюлоза	158,3	131,9	26,4	-
	Кросповидон	9,5	9,5	9,5	9,5

	Стеарат магния	1,9	1,9	1,9	1,9
Масса первого слоя		190,0	190,0	190,0	190,0
Содержание гидрата лактозы в первом слое		0%	14%	69%	83%
Отношение масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы в первом слое		-	1:5	1:0,2	-
Слой лосартана	Лозартан калий	50,0 (лозартан 45,8 мг)	50,0	50,0	50,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	108,0	108,0	108,0	108,0
	Кросповидон	6,0	6,0	6,0	6,0
	Стеарат магния	1,0	1,0	1,0	1,0

10 **Пример исследования 1: Исследование растворения двуслойной таблетки и однослойной таблетки**

Для таблетки, полученной в примере 1, и таблетки, полученной в сравнительном примере 1, проводили исследование растворения лекарственных средств при указанных ниже условиях для определения степеней растворимости амлодипина, хлорталидона и лозартана в зависимости от времени.

Условия проведения исследования растворения

Выходящий поток: искусственный желудочный сок 900 мл (рН 1,2)

Система для проведения исследования растворения: лопастная методика USP (Фармакопея США), 50 об/мин

20 Температура: 37°C

Время растворения: После определения степеней растворимости через 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин скорость лопасти изменяли от 50 об/мин до 150 об/мин и затем конечную степень растворимости определяли через 150 мин.

Условия проведения анализа

25 Колонка: колонка из нержавеющей стали (внутренний диаметр: 4,6 мм, длина: 15 см), заполненная октадецилсилилированным силикагелем, для 3 мкм жидкостной хроматографии

30 Подвижная фаза: \* 6 мМ 1-гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота: ацетонитрил (60:40, об./об.): 1,24 г Моногидрата 1-гексансульфоната натрия помещали в колбу объемом 1 л, к нему осторожно добавляли 0,5 мл фосфорной кислоты и затем смесь растворяли и разбавляли путем добавления очищенной воды)

Детектор: ультрафиолетовый спектрофотометр (254 нм)

Скорость потока: 1,3 мл/мин

Инжектируемый объем: 10 мкл

35 Температура колонки: 45°C

Критерии степени растворимости - 80% или более за 30 мин (для амлодипина и хлорталидона)

40 Результаты определения степеней растворимости приведены на фиг. 2-4. Как показано на фиг. 2 и 3, двуслойная таблетка, включающая слой амлодипина и хлорталидона, отделенный от слоя лосартана, соответствующая примеру 1, обладала более значительными степенями растворимости, чем однослойная таблетка, полученная по методике сухого прямого прессования в сравнительном примере 1. В отличие от однослойной таблетки, полученной в сравнительном примере 1, двуслойная таблетка примера 1 обладала хорошими характеристиками растворения и степени растворимости амлодипина и хлорталидона удовлетворяли критериям.

45 Кроме того, как показано на фиг. 4, степени растворимости лозартана составляли 20% или менее через 60 мин для однослойной таблетки сравнительного примера 1, тогда как двуслойная таблетка примера 1 обладала примечательно высокой степенью

растворимости лозартана.

Приведенные выше результаты показывают, что растворимость амлодипина или хлорталидона замедляется вследствие гелеобразования лозартана, когда лозартан находится в одном слое с амлодипином или хлорталидоном.

5 Пример исследования 2: Однородность дозированных форм в двуслойной таблетке, полученной по методике компрессионного гранулирования, и двуслойной таблетке, полученной по методике сухого прямого прессования

Для двуслойной таблетки, полученной по методике компрессионного гранулирования в примере 1, и двуслойной таблетки, полученной по методике сухого прямого  
10 прессования простой смеси в сравнительном примере 2, исследовали изменения массы и однородность содержания амлодипина, хлорталидона и лозартана. Результаты приведены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9

15 Таблетки	Масса (мг)	Стандартное отклонение	Приемлемое значение
Пример 1	549,3	1,4	3,4
Сравнительный пример 2	548,7	3,5	8,4

Таблица 10

20 Таблетки	Ингредиенты	Содержание (%)	Стандартное отклонение	Приемлемое значение
Пример 1	Амлодипин	100,0	1,7	4,1
	Хлорталидон	100,0	1,3	3,1
	Лозартан	100,0	0,6	1,4
25 Сравнительный пример 2	Амлодипин	99,9	6,4	15,4
	Хлорталидон	99,8	6,8	16,3
	Лозартан	99,7	0,7	1,7

Как показано в таблице 9, двуслойная таблетка, полученная по методике сухого прямого прессования простой смеси, без использования вальцового уплотнителя в сравнительном примере 2, обладала относительно уменьшенным изменением массы по сравнению с двуслойной таблеткой, полученной в примере 1. Как показано в таблице  
30 10, двуслойная таблетка сравнительного примера 2 не удовлетворяла критериям однородности содержания (приемлемое значение равно 15 или менее) амлодипина и хлорталидона. Кроме того, двуслойная таблетка, полученная в сравнительном примере 2, без обработки с помощью прессования и просеивания, приводила к низкой  
35 производительности вследствие закупоривания таблетирующего пресса. С другой стороны, двуслойная таблетка, полученная путем использования вальцового уплотнителя в примере 1, обладала превосходной однородностью содержания амлодипина и хлорталидона и удовлетворяла критериям однородности дозированных форм.

Приведенные выше результаты подтверждают, что методика вальцового уплотнения гранул амлодипина-хлорталидона и гранул лозартана влияет на однородность дозированных форм этих трех активных компонентов, а также на производительность методики прессования таблеток.

Пример исследования 3: Изменение растворения в зависимости от соотношения инертных наполнителей в слое амлодипина-хлорталидона

Для двуслойных таблеток, полученных в примерах 1-3, и двуслойных таблеток, полученных в сравнительных примерах 3-6, степени растворимости амлодипина, хлорталидона и лозартана определяли по той же методике, как в примере исследования 1. Результаты приведены на фиг. 5-7.

Как показано на фиг. 7, степени растворимости лозартана для двуслойных таблеток примеров 1-3 мало отличались от значений для сравнительных примеров 3-6.

Однако, как показано на фиг. 5 и 6, для степеней растворимости амлодипина и хлорталидона, двуслойные таблетки примеров 1-3, обладающие быстрым и хорошим растворением, удовлетворяли критериям, а двуслойные таблетки сравнительных примеров 3-6 не удовлетворяли критериям исследования растворимости (80% или выше через 30 мин в искусственном желудочном соке, рН 1,2).

Приведенные выше результаты показывают, что гидрат лактозы при содержании, равном от 20 до 60 мас.%, и отношении масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы, составляющем от 1:0,5 до 1:2, в слое амлодипина-хлорталидона приводят к предпочтительным степеням растворимости.

Пример исследования 4: Исследование растворения таблетки, полученной в сравнительном примере 7 (содержащей слой амлодипина-лозартана и слой хлорталидона) и таблетки, полученной в сравнительном примере 8 (содержащей слой амлодипина и слой лозартана-хлорталидона)

Для двуслойной таблетки, полученной в примере 1, и двуслойных таблеток, полученных в сравнительных примерах 7 и 8, степени растворимости амлодипина, хлорталидона и лозартана определяли по той же методике, как в примере исследования 1. Результаты приведены на фиг. 8-10.

Как показано на фиг. 8-10, двуслойная таблетка примера 1, содержащая слой амлодипина-хлорталидона и слой лозартана, обладала быстрым и хорошим растворением и удовлетворяла критериям степеней растворимости для амлодипина и хлорталидона. С другой стороны, двуслойная таблетка сравнительного примера 7, содержащая слой амлодипина-лозартана и слой хлорталидона, не удовлетворяла критериям степени растворимости для амлодипина, и двуслойная таблетка сравнительного примера 8, содержащая слой амлодипина и слой лозартана-хлорталидона, не удовлетворяла критериям степени растворимости для хлорталидона.

Приведенные выше результаты показывают, что, поскольку гелеобразование лозартана ухудшает растворение таблетки, содержащей слой амлодипина-лозартана и слой хлорталидона или таблетки, содержащей слой амлодипина и слой лозартана-хлорталидона, двуслойная таблетка, содержащая слой амлодипина-хлорталидона и слой лозартана является предпочтительной, и также показывают, что отделение друг от друга этих трех лекарственных средств наиболее важно для хорошего растворения.

Пример исследования 5: Изменения содержания в соответствии с исследованием стабильности при условиях ускоренного хранения

Для таблеток, полученных в примерах 1-3, изменения содержаний амлодипина, хлорталидона и лозартана определяли при указанных ниже условиях ускоренного хранения для оценки стабильности таблетки. Результаты приведены в таблице 11.

Условия ускоренного хранения

Условия хранения: упаковка во флакон из HDPE (полиэтилен высокой плотности) при 40°C, 75% относительная влажность

Время исследования: 0 (начальное значение), через 1, 2, 4 и 6 месяцев

Объект исследования: амлодипин, хлорталидон и лозартан

Условия проведения анализа

Колонка: колонка из нержавеющей стали (внутренний диаметр: 4,6 мм, длина: 15 см), заполненная октадецилсилилированным силикагелем, для 3 мкм жидкостной хроматографии

Подвижная фаза: 6 мМ 1-гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота:



ацетонитрил (6:4, об./об.)

Детектор: ультрафиолетовый спектрофотометр (254 нм)

Скорость потока: 1,3 мл/мин

Инжектируемый объем: 10 мкл

Температура колонки: 45°C

Таблица 11

Ингредиенты	Состав	Начальное значение	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 4 месяца	Через 6 месяцев
Амлодипин	Пример 1	100,0%	99,7%	99,5%	99,2%	99,1%
	Пример 2	100,0%	99,8%	99,7%	99,5%	99,3%
	Пример 3	100,0%	99,8%	99,5%	99,4%	99,3%
Хлорталидон	Пример 1	100,0%	99,6%	99,5%	99,3%	99,2%
	Пример 2	100,0%	99,5%	99,4%	99,3%	99,1%
	Пример 3	100,0%	99,6%	99,5%	99,4%	99,3%
Лозартан	Пример 1	100,0%	99,8%	99,7%	99,3%	99,1%
	Пример 2	100,0%	99,8%	99,6%	99,4%	99,2%
	Пример 3	100,0%	99,8%	99,6%	99,4%	99,3%

Как показано в таблице 11, подтверждено, что двуслойные таблетки, полученные в примерах 1-3, обладают превосходной стабильностью, поскольку содержания амлодипина, хлорталидона и лозартана незначительно уменьшались после 6 месяцев при условиях ускоренного хранения.

Пример исследования 6: Исследование хранения при условиях светового и теплового стресса

Для таблеток, полученных в примерах 1-3 и сравнительных примерах 1-8, изменения содержания родственных соединений, образовавшихся из амлодипина, хлорталидона и лозартана, определяли при условиях светового и теплового стресса для оценки стабильности. Результаты приведены в таблице 12.

Условия в камере для исследования фотостабильности (условия светового стресса)

(1) Прибор: Хе-3-НС (Q-Lab)

(2) Температура и влажность: 25°C ± 2°C/60% ± 5% ОВ (относительная влажность)

(3) Освещенность: 0,80 Вт/м<sup>2</sup>/нм, 18,44 ч

(1200000 лк, условия исследования фотостабильности, предложенные в руководстве ICH)

(4) Образец: хранили в чашке Петри

(5) Время исследования: в начале исследования и после воздействия света (после воздействия при 1200000 лк)

Условия в камере для исследования термостабильности (условия теплового стресса)

(1) Температура и влажность: 50°C ± 2°C

(2) Образец: упакован во флакон из HDPE

(3) Время исследования: в начале исследования и после хранения в течение 28 дней

Условия проведения анализа

Колонка: колонка из нержавеющей стали (внутренний диаметр: 4,6 мм, длина: 25 см), заполненная октадецилсилилированным силикагелем, для 5 мкм жидкостной хроматографии

Подвижная фаза: 6 мМ 1-гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота: ацетонитрил (6:4, об./об.)

Детектор: ультрафиолетовый спектрофотометр (239 нм)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Инжектируемый объем: 10 мкл

Температура колонки: 45°C

Таблица 12

Образцы	Начальное значение			Воздействие света, 1200000 лк			50°C, упакован во флакон из HDPE, хранение в течение 28 дней			
	Родственные соединения из амлодипина (%)	Родственные соединения из хлорталидона (%)	Родственные соединения из лозартана (%)	Родственные соединения из амлодипина (%)	Родственные соединения из хлорталидона (%)	Родственные соединения из лозартана (%)	Родственные соединения из амлодипина (%)	Родственные соединения из хлорталидона (%)	Родственные соединения из лозартана (%)	
Пример 1	0,02	0,01	0,01	0,13	0,10	0,04	0,08	0,10	0,04	
Пример 2	0,01	0,02	0,02	0,14	0,15	0,05	0,06	0,13	0,04	
Пример 3	0,03	0,01	0,01	0,11	0,11	0,05	0,09	0,11	0,05	
Сравнительный пример 1	0,10	0,05	0,03	1,25	0,33	0,10	1,01	0,45	0,57	
Сравнительный пример 2	0,03	0,02	0,02	0,17	0,15	0,06	0,10	0,13	0,05	
Сравнительный пример 3	0,02	0,01	0,01	0,14	0,16	0,04	0,09	0,14	0,04	
Сравнительный пример 4	0,02	0,02	0,01	0,12	0,17	0,05	0,08	0,12	0,04	
Сравнительный пример 5	0,01	0,02	0,01	0,10	0,17	0,04	0,11	0,14	0,05	
Сравнительный пример 6	0,01	0,02	0,01	0,11	0,16	0,05	0,10	0,13	0,06	
Сравнительный пример 7	0,09	0,02	0,04	1,14	0,19	0,10	0,97	0,13	0,34	
Сравнительный пример 8	0,01	0,06	0,04	0,15	0,30	0,08	0,10	0,42	0,20	

Как показано в таблице 12, подтверждено, что таблетки, полученные в примерах 1-3, содержат мало родственных соединений, образовавшихся из амлодипина, хлорталидона и лозартана при условиях светового и теплового стресса, и являются высокостабильными. Однако можно подтвердить, что таблетка, полученная с помощью простого смешивания этих трех компонентов в сравнительном примере 1, обладает содержанием родственных соединений, в 3-10 раз более высоким, чем таблетки примеров 1-3. Результаты показывают, что для таблетки, полученной с помощью простого смешивания, затруднительно обеспечить достаточную стабильность вследствие изменений во времени при условиях светового или теплового стресса.

Кроме того, содержание родственных соединений, образовавшихся в таблетках сравнительных примеров 7 и 8, были столь же большими, как в случае сравнительного примера 1. Результаты сравнительного примера 7 показывают, что для двуслойной таблетки, содержащей слой амлодипина-лозартана и слой хлорталидона, затруднительно обеспечить достаточную стабильность вследствие изменений во времени при условиях светового или теплового стресса. Результаты сравнительного примера 8 показывают, что для двуслойной таблетки, содержащей слой амлодипина и слой лозартана-хлорталидона, также затруднительно обеспечить достаточную стабильность вследствие изменений во времени при условиях светового или теплового стресса.

Приведенные выше результаты подтверждают, что двуслойные таблетки, содержащие слой амлодипина-хлорталидона и слой лозартана, полученные в примерах 1-3, являются стабильными.

Пример исследования 7: Изменение растворения в зависимости от соотношения количеств инертных наполнителей в слое амлодипина-хлорталидона в двуслойной таблетке с переменными количествами активных компонентов

Для таблеток с переменными количествами активных компонентов, полученных в примерах 4-6 и сравнительных примерах 9-12, степени растворимости амлодипина,

хлорталидона и лозартана определяли по той же методике, как в примере исследования 1. Результаты приведены на фиг. 11-13.

Как показано на фиг. 11-13, таблетки примеров 4-6 обладают характеристиками растворения, сходными с данными для примеров 1-3, удовлетворяли критериям, хотя количества лозартана и хлорталидона изменяли до 50 мг и 12,5 мг соответственно.

С другой стороны, таблетки сравнительных примеров 9-12 не удовлетворяли критериям для степеней растворимости амлодипина и хлорталидона.

Приведенные выше результаты показывают, что таблетки, в которых содержание гидрата лактозы составляет от 20 до 60 мас.% и отношение количеств лактозы и микрокристаллической целлюлозы составляет от 1:0,5 до 1:2 в слое амлодипин-хлорталидон являются предпочтительными для обеспечения хорошей степени растворимости, независимо содержаний активных компонентов.

#### (57) Формула изобретения

1. Комбинированный фармацевтический состав для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий:

первую смесь, содержащую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, которая представляет собой гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу при соотношении их масс от 1:0,5 до 1:2; и

вторую смесь, содержащую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, в котором первая смесь и вторая смесь содержатся в формах, физически отделенных друг от друга.

2. Состав по п. 1, где комбинированный состав представляет собой двуслойную таблетку, включающую:

первый слой, содержащий амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, которая представляет собой гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу при соотношении их масс от 1:0,5 до 1:2; и

второй слой, содержащий лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку.

3. Состав по п. 1, в котором добавка для первой смеси дополнительно содержит один или несколько, выбранных из группы, состоящей из маннита и крахмала.

4. Состав по п. 3, в котором гидрат лактозы содержится в количестве, равном от 20 до 60 мас. % в пересчете на полное количество первой смеси.

5. Состав по п. 1, в котором первая смесь и вторая смесь представляют собой гранулированные формы, полученные по методике вальцового уплотнения.

6. Комбинированный состав с фиксированной дозой для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий:

первую смесь, содержащую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку, которая представляет собой гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу при соотношении их масс от 1:0,5 до 1:2; и

вторую смесь, содержащую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемую добавку,

где амлодипина камзилат содержится в количестве, равном от 5 до 10 мг, хлорталидон содержится в количестве, равном от 12,5 до 25 мг, в форме свободной кислоты

хлорталидона, лозартан калия содержится в количестве, равном от 50 до 100 мг, и в котором первая смесь и вторая смесь содержатся в формах, физически отделенных друг от друга.

5 7. Способ получения комбинированного фармацевтического состава для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний по п. 1, способ включает стадии:

а) смешивание амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки, чтобы получить первую смесь; и

10 б) смешивание лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки, чтобы получить вторую смесь, и

с) формирование комбинированного состава так, чтобы смесь стадии (а) и смесь стадии (б) были в формах, физически отделенных друг от друга.

15 8. Способ получения двуслойной таблетки для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний по п. 2, способ включает стадии:

а) смешивание амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки с получением смеси и гранулирование смеси;

20 б) смешивание лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки с получением смеси и последующее гранулирование смеси; и

с) прессование в таблетку гранул, полученных на стадиях а) и б), в двуслойную таблетку.

25

30

35

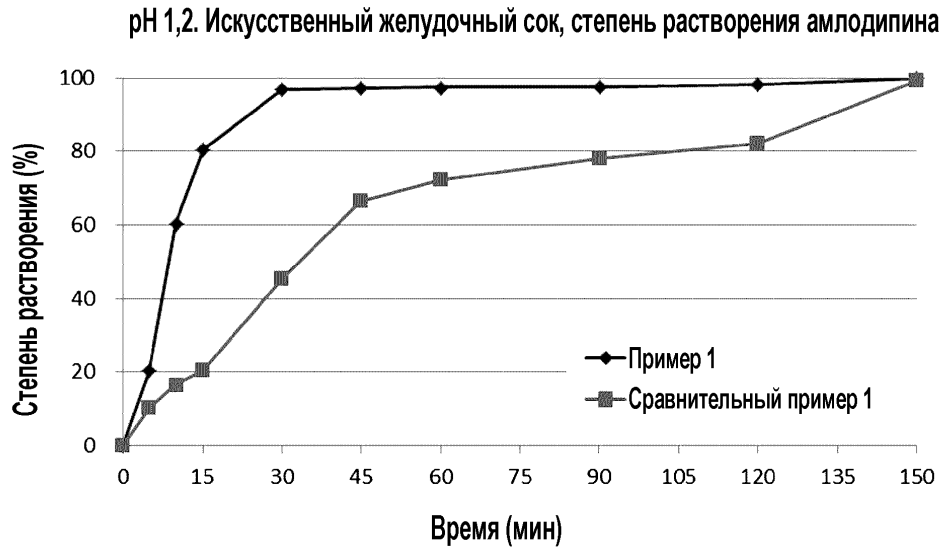
40

45

**ФИГ. 1**



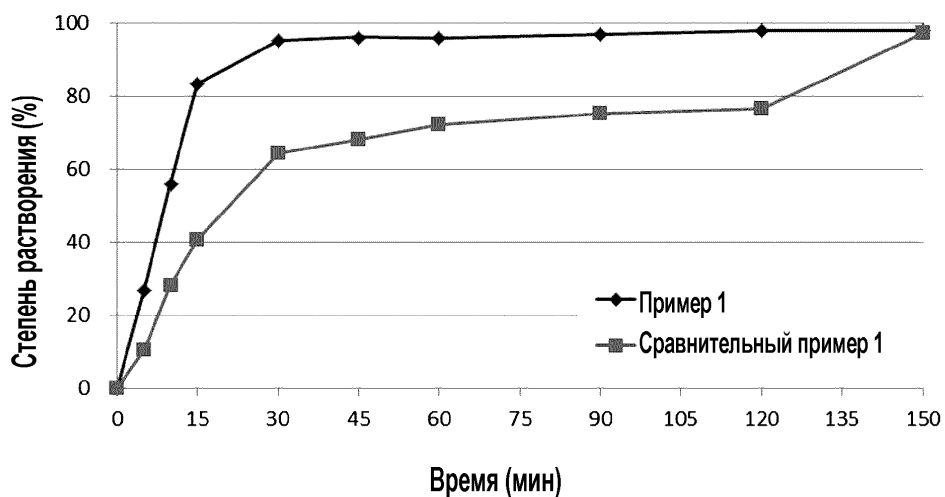
**ФИГ. 2**



2/7

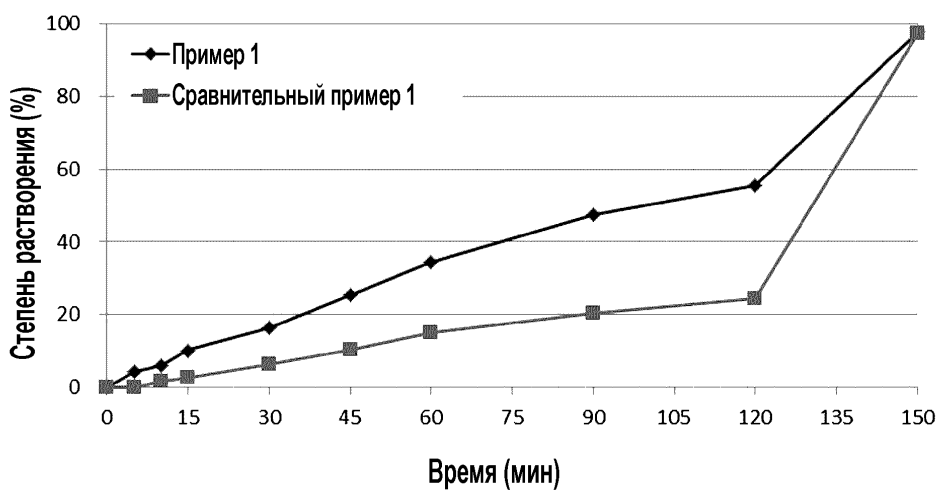
ФИГ. 3

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения хлорталидона



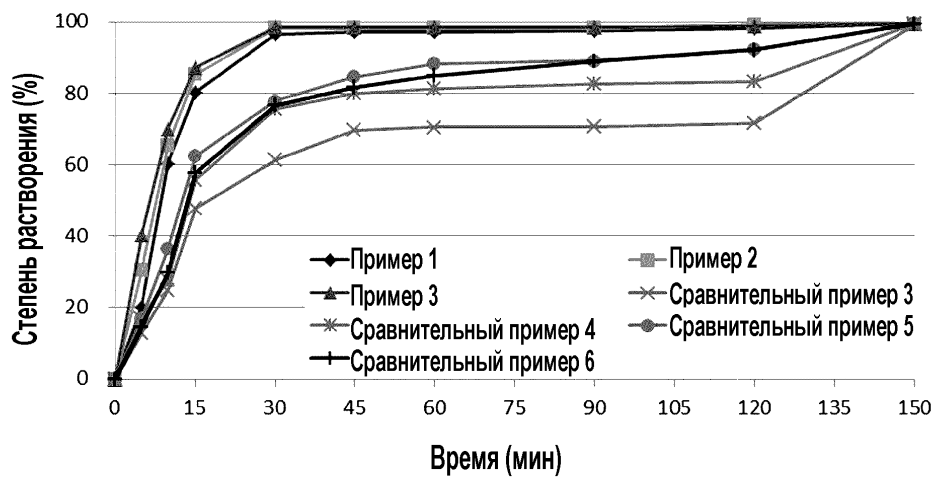
ФИГ. 4

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения лосартана



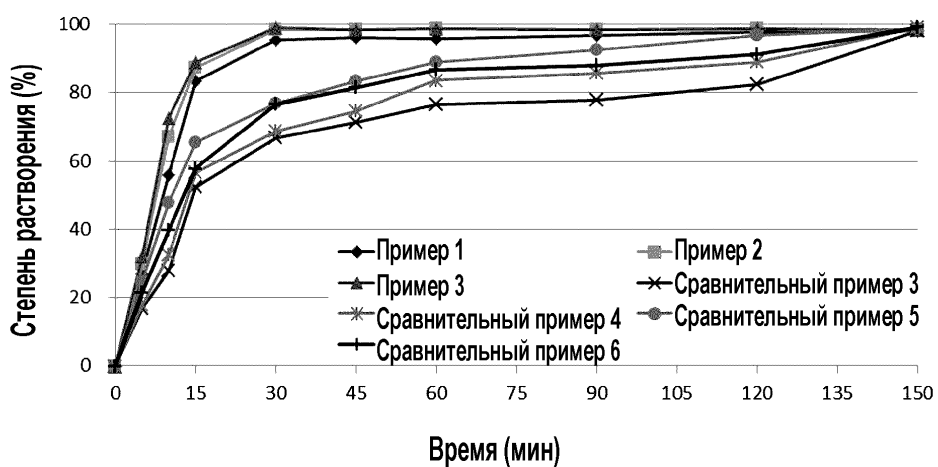
**ФИГ. 5**

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения амлодипина



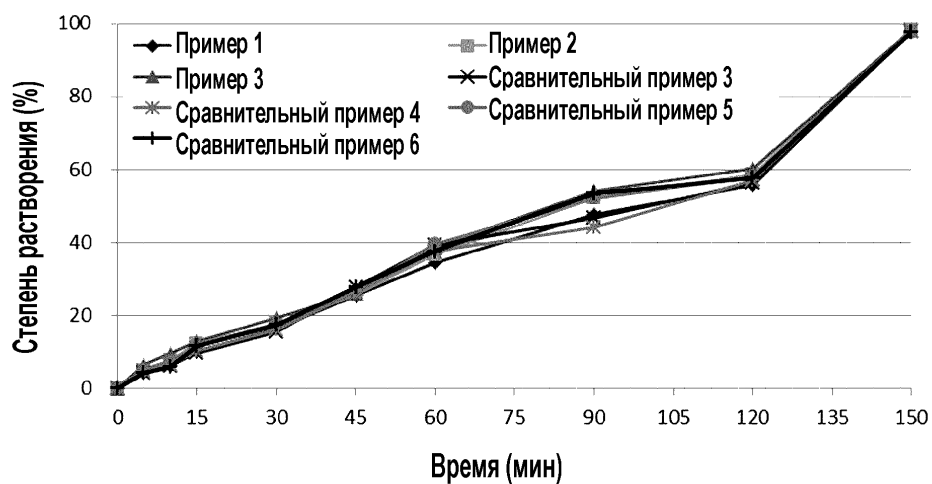
**ФИГ. 6**

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения хлорталидона



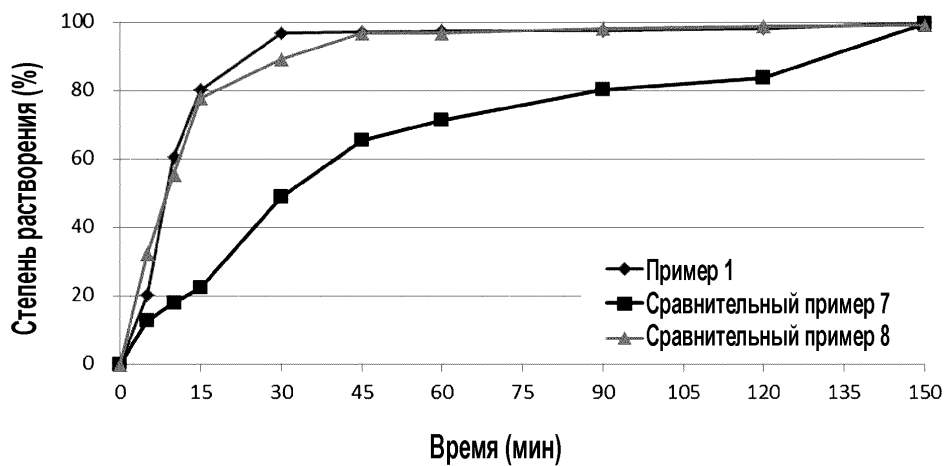
**ФИГ. 7**

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения лосартана



**ФИГ. 8**

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения амлодипина

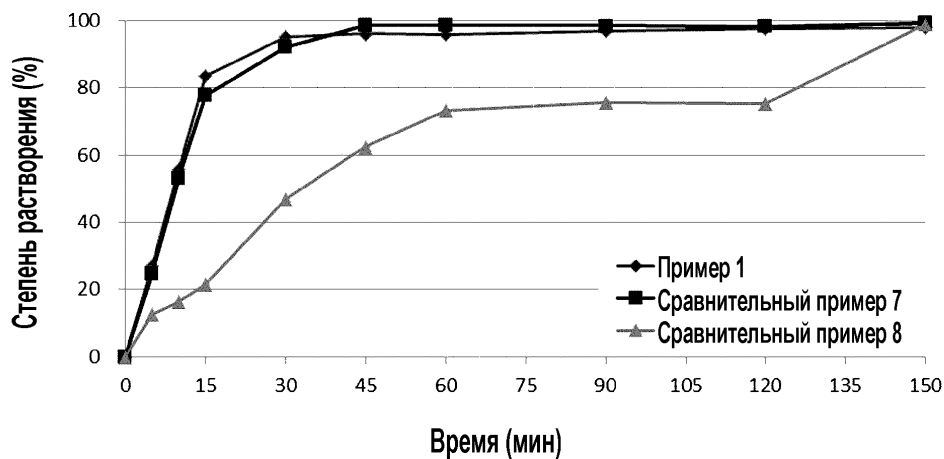




5/7

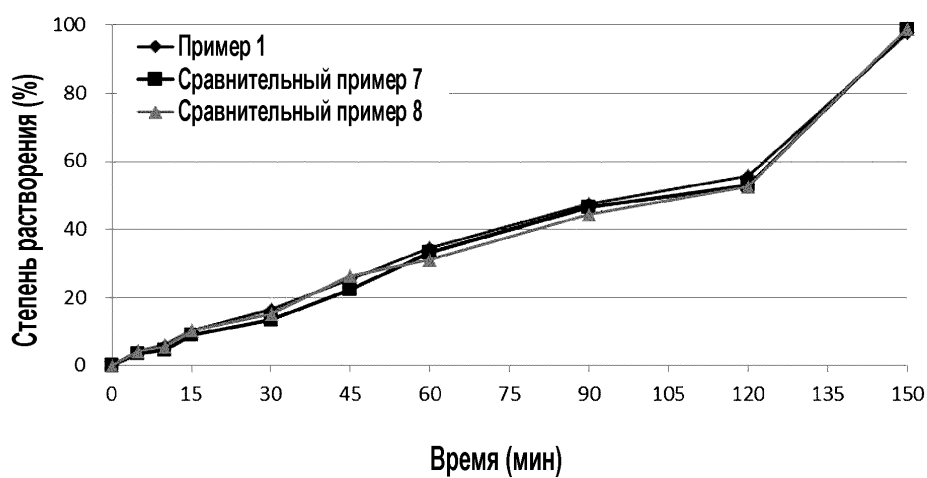
ФИГ. 9

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения хлорталидона



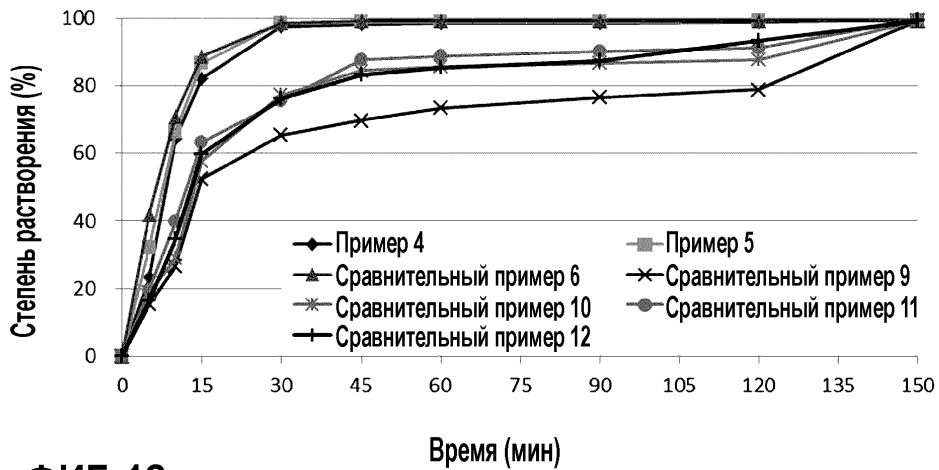
ФИГ. 10

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения лосартана



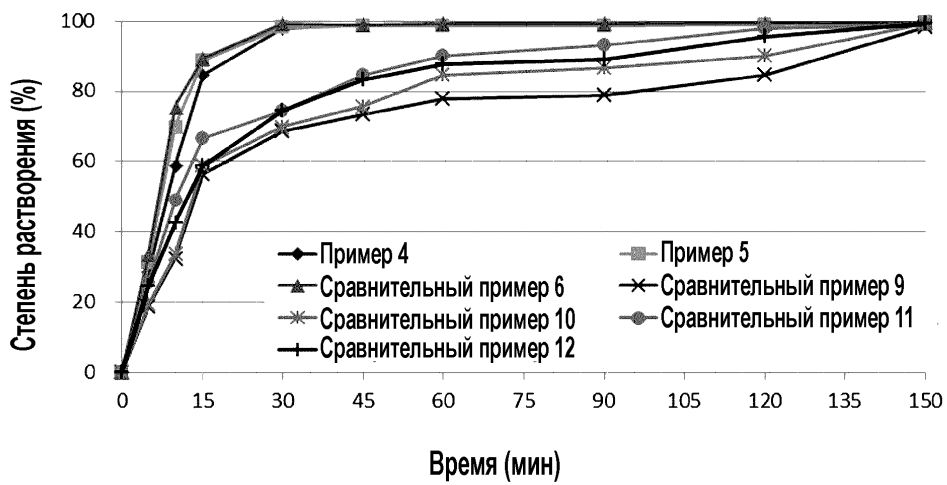
**ФИГ. 11**

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения амлодипина



**ФИГ. 12**

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения хлорталидона



## ФИГ. 13

рН 1,2. Искусственный желудочный сок, степень растворения лосартана

