

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041333**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.12

(21) Номер заявки
201991107

(22) Дата подачи заявки
2017.11.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКСНЫЙ СОСТАВ, СОДЕРЖАЩИЙ АМЛОДИПИН, ЛОЗАРТАН И ХЛОРТАЛИДОН**

(31) **10-2016-0145518**

(32) **2016.11.03**

(33) **KR**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/KR2017/012396**

(87) **WO 2018/084627 2018.05.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:
**Чо Хиук Дзун, Лим Сол И, Им Хо
Таек, Ким Йонг Ил, Парк Дзае Хиун,
Воо Дзонг Соо (KR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) KR-A-1020160117055
US-A1-20070160665
WO-A1-03059327
KR-A-1020150079373
WO-A1-2010150964

(57) Изобретение относится к фармацевтическому комплексному составу, включающему амлодипин, лозартан и хлорталидон в качестве активных ингредиентов. Фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению, включающий амлодипин, лозартан и хлорталидон в качестве активных ингредиентов, демонстрирует превосходные характеристики растворения активных ингредиентов и имеет высокую однородность содержимого и термостабильность. Таким образом, комплексный состав по настоящему изобретению можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства от сердечно-сосудистых заболеваний, которое имеет превосходное качество и термостабильность.

B1

041333

041333
B1

Область техники

Изобретение относится к фармацевтическому комплексному составу, включающему амлодипин, лозартан и хлорталидон в качестве активных ингредиентов.

Уровень техники

Гипертензия относится к состоянию, при котором систолическое кровяное давление превышает или равно 140 мм рт.ст. или диастолическое кровяное давление превышает или равно 90 мм рт.ст. у взрослых старше 18 лет. Гипертензия представляет собой заболевание, которое имеет наиболее высокую встречаемость среди хронических циркуляторных заболеваний и демонстрирует относительно мало симптомов, но требует тщательного ухода и лечения, поскольку она может вызвать фатальные осложнения, такие как инсульт, сердечная недостаточность, болезнь коронарных артерий и т.п.

Лекарственные средства, широко используемые для лечения гипертензии, в основном подразделяют на диуретические средства, симпатолитические средства и сосудорасширяющие средства в зависимости от механизма действия лекарственных средств. Обычно используемые сосудорасширяющие средства также подразделяют на ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов в зависимости от механизма действия сосудорасширяющих средств.

Амлодипин является генерическим наименованием для 3-этил-5-метил-2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридина дикарбоксилата, который является типом блокаторов кальциевых каналов на основе дигидропиридина и используется для блокирования кальциевых каналов с целью лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, гипертензия и застойная сердечная недостаточность.

Лозартан является генерическим наименованием для 2-бутил-4-хлор-1-[2'-(1H-тетразол-5-ил)](1,1'-бифенил)-4-ил]метил]-1H-имидазол-5-метанола, который используется для блокирования связывания сосудосуживающего вещества, такого как ангиотензин II, с рецептором для лечения гипертензии и сердечной недостаточности, лечения ишемического периферического циркуляторного нарушения и ишемии миокарда (стенокардии), предупреждения прогрессирования сердечной недостаточности после инфаркта миокарда и лечения диабетической невропатии, глаукомы и т.п.

Комплексный состав амлодипина и лозартана, имеющий различные механизмы действия, имеет преимущества, состоящие в том, что комплексный состав имеет лучшие эффекты в отношении предупреждения или лечения гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с общепринятыми отдельными препаратами, снижает побочные эффекты лекарственных средств, когда лекарственные средства применяют отдельно, и режим лечения им хорошо соблюдается пациентами. Комплексные составы описаны в патентах Кореи № 1160151 и 1232296, и в настоящее время продаются под торговым названием Amosartan®.

Хлорталидон представляет собой генерическое наименование для бензолсульфонамид-2-хлор-5-(2,3-дигидро-1-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-1-ила) и в настоящее время продается под торговым наименованием Nuroton®. Хлорталидон представляет собой диуретик на основе тиазида, который служит для блокирования совместного переносчика Na^+/Cl^- в дистальных канальцах почек, ингибируя обратный захват Na^+ и Cl^- и повышая экскрецию K^+ , чтобы вода скапливалась в моче.

Для эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний было проведено исследование комплексных составов амлодипина, лозартана и хлорталидона, которые имеют различные механизмы. В качестве примера в нерассмотренной публикации патента Кореи № 2016-0117055 описан комплексный состав, который включает первую смешиваемую часть, включающую амлодипин и хлорталидон, и вторую смешиваемую часть, включающую лозартан, где первая и вторая смешиваемые части присутствуют в разделенном состоянии. Комплексный состав может быть реализован в качестве двухслойной таблетки и имеет эффект повышения скорости растворения лекарственных средств и стабильности активных ингредиентов в отношении излучения и тепла вследствие минимизированного взаимодействия между лекарственными средствами.

Однако существует потребность в исследовании фармацевтических комплексных составов, демонстрирующих увеличенную скорость растворения, однородность содержимого и стабильность для дальнейшего повышения качества и биодоступности комплексных составов, включающих амлодипин, лозартан и хлорталидон.

Документ уровня техники

Патентный документ.

Публикация нерассмотренного патента Кореи № 2016-0117055 под названием "Pharmaceutical Complex Formulation Comprising Amlodipine, Losartan and Chlorthalidone".

Описание изобретения

Техническая проблема

Авторы настоящего изобретения провели исследование способов, которые могут повышать скорость растворения, однородность содержимого и стабильность фармацевтического комплексного состава, включающего амлодипин, лозартан и хлорталидон, тем самым осуществив настоящее изобретение.

Таким образом, аспектом настоящего изобретения является предоставление фармацевтического комплексного состава, включающего амлодипин, лозартан и хлорталидон, который демонстрирует превосходные характеристики растворения, однородности содержимого и стабильности.

Другим аспектом настоящего изобретения является предоставление способа получения фармацевтического комплексного состава.

Решение проблемы

Для решения вышеуказанных проблем, в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусматривается фармацевтический комплексный состав, который включает:

первую смешиваемую часть, включающую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, и хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль; и

вторую смешиваемую часть, включающую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль, где первая и вторая смешиваемые части присутствуют в состоянии, в котором первая и вторая смешиваемые части физически отделены друг от друга, и

хлорталидон или его фармацевтически приемлемая часть имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 50 мкм.

Предпочтительно хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль может иметь размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 25 мкм.

Более предпочтительно хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль может иметь размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 10 мкм.

В этом случае фармацевтический комплексный состав может представлять собой двухслойную таблетку, включающую первый слой, включающий амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, и хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль; и второй слой, включающий лозартан или его фармацевтически приемлемую соль.

В этом случае комплексный состав может иметь скорость растворения хлорталидона 85% или более в течение 30 мин, более предпочтительно скорость растворения хлорталидона 85% или более в течение 15 мин, когда тест растворения проводят в очищенной воде способом с использованием лопастной мешалки для образцов для испытания растворимости, описанным в разделе "таблетка хлорталидона" Фармакопеи США.

В этом случае первая смешиваемая часть может дополнительно включать разрыхлитель в качестве добавки.

В этом случае разрыхлитель может включать кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмала гликолят, крахмал, прежелатинизированный крахмал или их комбинацию.

В этом случае дезинтегрирующее вещество может быть включено в количестве от 2 до 7,5% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части.

В этом случае первая смешиваемая часть может дополнительно включать гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу в качестве добавок.

В этом случае первая и вторая смешиваемая части могут иметь форму гранул, подвергнутых процессу вальцевания.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусматривается способ получения фармацевтического комплексного состава, который включает:

a) смешение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки; и

b) смешение лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки,

где хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 50 мкм.

Также комплексный состав можно получать с использованием способа получения фармацевтического комплексного состава, который включает:

a) смешение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки, и гранулирование полученной смеси;

b) смешение лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки и гранулирование полученной смеси; и

c) прессование гранул, полученных на стадиях a) и b), в двухслойную таблетку, где хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 50 мкм.

В этом случае фармацевтический комплексный состав может представлять собой композицию или комплексный состав для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Преимущественные эффекты изобретения

Фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению, включающий амлодипин, лозартан и хлорталидон в качестве активных ингредиентов, демонстрирует превосходные характеристики растворения активных ингредиентов, и имеет высокую однородность содержимого и термостабильность.

Таким образом, комплексный состав по настоящему изобретению можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства от сердечно-сосудистых заболеваний, которое имеет превосходное качество и термостабильность.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен график, иллюстрирующий скорость растворения хлорталидона их таблеток, полученных согласно примерам 1-3 и сравнительным примерам 1 и 2.

На фиг. 2 представлен график, иллюстрирующий скорость растворения амлодипина из таблеток, полученных согласно примерам 1-3 и сравнительным примерам 1 и 2.

На фиг. 3 представлен график, иллюстрирующий скорость растворения лозартана из таблеток, полученных согласно примерам 1-3 и сравнительным примерам 1 и 2.

На фиг. 4 представлен график, иллюстрирующий скорость растворения хлорталидона из таблеток, полученных согласно примерам 1 и 4-7.

Наилучший способ осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение описано подробно, чтобы специалист в области, к которой относится настоящее изобретение, мог легко применить настоящее изобретение на практике. Однако настоящее изобретение может быть осуществлено в различных формах и не ограничивается вариантами осуществления, описанными ниже.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому комплексному составу, который включает первую смешиваемую часть, включающую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, и хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль; и вторую смешиваемую часть, включающую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль; где первая и вторая смешиваемые части присутствуют в состоянии, в котором первая и вторая смешиваемые части физически отделены друг от друга.

В этом случае хлорталидон или фармацевтически приемлемая соль может иметь размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 50 мкм.

В рамках настоящего изобретения размер частиц лекарственного средства выражают посредством распределения размера частиц. D_{90} относится к диаметру в точке, где масса, объединенная в убывающем порядке размера частиц достигает 90%, когда распределение размера частиц лекарственного средства, полученное путем определения диаметра частиц лекарственного средства, нанесено на накопительную кривую.

В рамках настоящего изобретения размер частиц хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли (далее обозначаемого как "хлорталидон") может быть определен с использованием коммерчески доступного устройства способом лазерной дифракции/рассеяния на основе теории Ми. Например, размер частиц можно измерять с использованием коммерчески доступного устройства, такого как устройство лазерной дифракции HELOS (гелий-неонный лазер для оптической спектрометрии; Sympatec Ltd.), и т.п. При облучении частиц гелий-неоновыми лазерными пучками, такое устройство используют для вычисления распределения диаметров частиц, которое позволяет наблюдать картину рассеяния света на детекторе в результате рассеяния света и анализа картины рассеяния света на основе теории Ми. В качестве способа измерения возможны любые способы в сухом и влажном состоянии. Однако в следующих примерах описаны результаты измерения, полученные с использованием сухого способа.

В фармацевтическом комплексном составе по настоящему изобретению хлорталидон имеет размер частиц от 0,5 до 50 мкм, предпочтительно размер частиц от 0,5 до 25 мкм и более предпочтительно размер частиц от 0,5 до 10 мкм.

Из результатов исследования, проведенного авторами настоящего изобретения, было обнаружено, что, когда хлорталидон наносят распылением на тонкие частицы в фармацевтическом комплексном составе, включающем амлодипин, лозартан и хлорталидон в качестве активных ингредиентов, скорость растворения, однородность содержимого и термостабильность активных ингредиентов могут увеличиваться.

Чем меньшим является размер частиц хлорталидона, тем лучшим является такой эффект. Однако, когда частицы хлорталидона являются очень мелкими с размером частиц (D_{90}) менее 0,5 мкм, частицы хлорталидона может быть нелегко выделять в ходе процесса распыления и процесса получения комплексного состава, что приводит к потере активных ингредиентов и снижению пригодности для переработки. Таким образом, является желательным, чтобы размер частиц хлорталидона находится в этом диапазоне в рамках настоящего изобретения.

В рамках настоящего изобретения способ контроля размера частиц хлорталидона конкретно не ограничен. В этом случае могут быть надлежащим образом выбраны способы, известные в данной области. В частности, хлорталидон можно распылять с использованием общепринятых мельниц, приспособленных для распыления частиц, таких как вихревая мельница, молотковая мельница, шаровая мельница, струйная мельница и т.п. Также частицы лекарственного средства можно дополнительно распылять способом скрининга, проводимым с использованием сита, или способом распределения по размеру, таким как распределение в потоке воздуха, и т.п. В одном иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения размер частиц хлорталидона корректируют с использованием воздушоструйной мельницы.

Комплексный состав по настоящему изобретению можно получать в различных формах, в которых первая и вторая смешиваемые части могут быть физически разделены, таких как структура сердцевина-оболочка, и его можно составлять в препараты, такие как таблетки или капсулы. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения комплексный состав может представлять собой двухслойную таблетку, которая включает первый слой, включающий амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, и хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль; и второй слой, включающий лозартан или его фармацевтически приемлемую соль.

Поскольку амлодипин, хлорталидон и лозартан включены в комплексный состав в состоянии, в котором амлодипин и хлорталидон отделены от лозартана, комплексный состав может препятствовать взаимодействию между активными ингредиентами, тем самым демонстрируя высокую стабильность и превосходные характеристики растворения.

Комплексный состав по настоящему изобретению включает амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль в его первой смешиваемой части (или первом слое).

Фармацевтически приемлемую соль амлодипина получают из кислот, которые образуют нетоксичную кислотную-аддитивную соль, содержащую фармацевтически приемлемые анионы, и она может включать, например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат и камсилат, однако настоящее изобретение не ограничивается ими. Среди них, предпочтительными являются амлодипина безилат и камсилат, и более предпочтительным является камсилат. Также амлодипин по настоящему изобретению включает рацемат амлодипина и (S)-амлодипин. Доза амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли может варьироваться в зависимости от возраста, пола и массы тела пациента, тяжести заболевания, пути введения и т.п. Как правило, доза амлодипина для взрослых (масса тела: 60 кг) может находиться в диапазоне от 5 до 10 мг в сутки.

Комплексный состав по настоящему изобретению включает хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль в первой его смешиваемой части. Доза хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли может варьироваться в зависимости от возраста, пола и массы тела пациента, тяжести заболевания, пути введения и т.п. Как правило, доза хлорталидона для взрослых (масса тела: 60 кг) может находиться в диапазоне от 12,5 до 25 мг в сутки.

Комплексный состав по настоящему изобретению включает лозартан или его фармацевтически приемлемую соль во второй его смешиваемой части (или втором слое). Примеры фармацевтически приемлемой соли лозартана могут включать калиевую соль лозартана, однако настоящее изобретение не ограничивается этим.

Доза лозартана или его фармацевтически приемлемой соли может варьироваться в зависимости от возраста, пола и массы тела пациента, тяжести заболевания, пути введения и т.п. Как правило, доза лозартана для взрослых (масса тела: 60 кг) может находиться в диапазоне от 40 до 100 мг в сутки.

Соотношение масс амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и лозартана или его фармацевтически приемлемой соли, включенных в комплексный состав в соответствии с настоящим изобретением, может находиться в диапазоне от 1:1,25 до 5:5-20, предпочтительно в диапазоне от 1:2,5 до 5:10-20 для амлодипина, хлорталидона и лозартана.

Комплексный состав по настоящему изобретению включает хлорталидон, удовлетворяющий диапазону размера частиц (D_{90}). В этом случае улучшенные характеристики растворения и однородность содержимого комплексного состава обеспечиваются физическим разделением первой смешиваемой части (или первого слоя), включающей амлодипин и хлорталидон, и второй смешиваемой части (или второго слоя), включающей лозартан.

Когда комплексный состав получают путем простого смешения амлодипина, хлорталидона и лозартана, желатинизация лозартана может быть затруднена. Лозартан демонстрирует очень хороший профиль растворения, когда лозартан растворяют в очищенной воде с относительно высоким значением pH, таким как pH 4,0, pH 6,8 и т.п. Однако лозартан очень медленно растворяется, поскольку лозартан желируется при низком значении pH (например, pH 1,2, pH 2,0 и т.д.). Такое явление может иметь огромный эффект на скорость растворения составов, учитывая, что местом, в котором пероральные составы первоначально распадаются и растворяются при приеме пероральных составов, является желудок, в котором секретруется пищеварительный сок с низким значением pH. Кроме того, желатинизация лозартана может влиять на всасывание лекарственного средства *in vivo*. Кроме того, поскольку лозартан является желатинизированным, как описано выше, амлодипин и хлорталидон, смешанные с лозартаном, также могут быть погружены в гель, что приводит к снижению скорости растворения.

С другой стороны, в комплексном составе по настоящему изобретению явление, когда растворение амлодипина и хлорталидона является замедленным вследствие желатинизации лозартана, может быть предотвращено даже в условиях низкого значения pH путем физического разделения первой смешиваемой части, включающей амлодипин и хлорталидон, и второй смешиваемой части, включающей лозартан, для снижения площади контакта амлодипина и хлорталидона с лозартаном. Таким образом, могут быть достигнуты превосходные скорости растворения и стабильность амлодипина, хлорталидона и лозартана. Также однородность содержимого в комплексном составе и характеристики растворения хлорталидона

могут быть дополнительно улучшены с использованием хлорталидона, размер частиц которого скорректирован.

В частности, комплексный состав по настоящему изобретению имеет скорость растворения хлорталидона 85% или более в течение 30 мин, более предпочтительно скорость растворения хлорталидона 85% или более в течение 15 мин, когда проводят тест растворения в очищенной воде способом с использованием лопастной мешалки для образцов для испытания растворения, описанным в разделе "таблетка хлорталидона" Фармакопеи США.

Между тем, фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению, кроме того, может включать фармацевтически приемлемые добавки, например, эксципиент, разрыхлитель, связующее вещество, смазывающее вещество и т.п.

В качестве эксципиента можно использовать, например, лактозу (т.е. гидрат лактозы), микрокристаллическую целлюлозу, маннит, цитрат натрия, фосфат кальция, глицин, крахмал или их комбинацию.

В качестве разрыхлителя можно использовать, например, кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмала гликолят, крахмал, прежелатинизированный крахмал или их комбинацию.

В качестве связующего вещества можно использовать, например, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), сахарозу, желатин, гуммиарабик или их комбинацию.

В качестве смазывающего вещества можно использовать пальмитиновую кислоту, тальк, стеарат магния, стеарат цинка, стеарат кальция или их комбинацию.

Предпочтительно, комплексный состав по настоящему изобретению включает дезинтегрирующее вещество в качестве добавки в его первой смешиваемой части.

Разрыхлитель представляет собой соединение, которое добавляют для обеспечения дезинтеграции состава в пищеварительном соке, и он может служить для улучшения характеристик растворения активного ингредиента, тем самым позволяя более эффективно высвобождать лекарственное средство, подлежащее всасыванию.

Типы разрыхлителя, которые можно использовать в рамках настоящего изобретения, конкретно не ограничены. Например, можно использовать вышеупомянутые разрыхлители. Предпочтительно, можно использовать кросповидон.

В этом случае разрыхлитель предпочтительно включают в количестве от 2 до 7,5% по массе, более предпочтительно от 5 до 7,5% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части. Когда содержание разрыхлителя в первой смешиваемой части составляет менее 2% по массе, первоначальное растворение активного ингредиента может быть замедленным. С другой стороны, когда содержание разрыхлителя превышает 7,5% по массе, стабильность состава может снижаться вследствие повышения образования в ходе хранения родственных соединений из активных ингредиентов. Таким образом, содержание разрыхлителя надлежащим образом корректируют в рамках данного диапазона содержания.

Также комплексный состав по настоящему изобретению предпочтительно может включать разрыхлитель в качестве добавки в его первой смешиваемой части. В частности, разрыхлитель может включать гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу.

Гидрат лактозы может быть включен в количестве от 20 до 60% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части. В соответствии с другим иллюстративным вариантом осуществления настоящего изобретения, соотношение масс гидрата лактозы и микрокристаллической целлюлозы, которые присутствуют в этом диапазоне содержания, может находиться в диапазоне от 1:0,5 до 1:2.

Когда гидрат лактозы используют в этом диапазоне содержания в качестве растворимого в воде эксципиента, гидрат лактозы может выполнять функцию формирования влажных каналов в составе для способствования растворению активных ингредиентов, что приводит к быстрому профилю растворения. Однако, когда содержание гидрата лактозы является меньшим, чем этот диапазон содержания, невозможно достигнуть быстрого профиля растворения. С другой стороны, когда содержание гидрата лактозы превышает этот диапазон содержания, время, требуемое для полного растворения гидрата лактозы, может быть увеличено и, тем самым, время, требуемое для растворения активных ингредиентов, является довольно большим. Также, когда микрокристаллическую целлюлозу используют в этом диапазоне содержания, препараты могут беспрепятственно формоваться в ходе процесса прессования таблеток. Однако, когда содержание микрокристаллической целлюлозы является меньшим, чем этот диапазон содержания, может возникать затрудненность прессования таблеток. С другой стороны, когда содержание микрокристаллической целлюлозы превышает этот диапазон содержания, полученные составы могут быть чрезмерно большими.

Кроме того, фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению, кроме того, может включать средство для контроля pH, суспендирующее вещество, консервант, вкусовую добавку, краситель, подсластитель, впитывающее вещество, солилизатор и т.п., когда это необходимо. Содержание добавок можно надлежащим образом корректировать, но настоящее изобретение не ограничивается конкретно этим.

В комплексном составе по настоящему изобретению первую и вторую смешиваемые части можно гранулировать общепринятым способом гранулирования, например, способом гранулирования путем

сжатия, а затем полученные гранулы можно прессовать в таблетки.

Согласно другому иллюстративному варианту осуществления, первая и вторая смешиваемые части могут иметь форму гранул, подвергнутых процессу вальцевания. Как описано выше, когда уплотненные/гранулированные первая и вторая смешиваемые части прессуют в двухслойные таблетки, амлодипин, хлорталидон и лозартан демонстрируют превосходные профили растворения.

Вышеупомянутый фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению можно получать способом получения, который включает а) смешение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемой добавки; и б) смешение лозартана или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемой добавки.

Также фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению можно получать в виде двухслойных таблеток способом получения, который включает а) смешение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемой добавки, и гранулирование полученной смеси; б) смешение лозартана или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемой добавки, и гранулирование полученной смеси; и с) прессование гранул, полученных на стадиях а) и б), в двухслойную таблетку.

Когда фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению и двухслойную таблетку получают в соответствии с этим способом, способ может дополнительно включать коррекцию размера частиц каждого из активных ингредиентов перед стадией а). В этом случае коррекцию размера частиц можно проводить с использованием вышеупомянутого способа коррекции размера частиц.

Вышеупомянутый фармацевтический комплексный состав по настоящему изобретению можно использовать для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, гипертензия, артериоспазм, сердечная аритмия, кардиомегалия, церебральный инфаркт, застойная сердечная недостаточность и инфаркт миокарда.

Способ осуществления изобретения

Далее описаны предпочтительные иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения для облегчения понимания настоящего изобретения. Однако специалистам в данной области будет понятно, что следующие примеры приведены в настоящем описании только для цели иллюстрации, и различные изменения и модификации могут быть внесены в варианты осуществления настоящего изобретения без отклонения от объема настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие изменения и модификации при условии, что они находятся в объеме прилагаемых пунктов формулы изобретения и их эквивалентов.

Примеры

Пример 1. Получение двухслойных таблеток, содержащих измельченный хлорталидон.

Порошок хлорталидона измельчали (при давлении помола 1,5 бар) с использованием воздушоструйной мельницы (AS50, Hosokawa Micron) с получением исходного материала, имеющего размер частиц (D_{90}) 10,4 мкм. После этого, амлодипина камсилат, измельченный хлорталидон, гидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон смешивали в соответствии с композициями, приведенными в табл. 1 ниже, и полученную смесь прессовали под гидравлическим давлением приблизительно 6,5 МПа, при скорости воронки 5 об/мин и скорости валика 1 об/мин с использованием роликового пресса (TF-1-A60, Freund vector) с получением хлопьевидных гранул. Хлопьевидные гранулы просеивали через сито, имеющее размер ячеек 1,0 мм. К гранулам добавляли стеарат магния, просеянный через сито размера 24, и, наконец, смешивали в смесителе с получением гранульной части амлодипин/хлорталидон.

Также смешивали лозартан калий, микрокристаллическую целлюлозу и кросповидон и полученную смесь прессовали при гидравлическом давлении приблизительно 6,0 МПа, скорости воронки 5 об/мин и скорости валика 1 об/мин с использованием роликового пресса (TF-1-A60, Freund vector) с получением хлопьевидных гранул. Хлопьевидные гранулы просеивали через сито с размером ячеек 0,8 мм. К полученным гранулам добавляли стеарат магния, просеянный через сито размера 24, и, наконец, смешивали в смесителе с получением гранульной части лозартана.

Далее получали комплексную двухслойную таблетку, которая включала гранульную часть амлодипин/хлорталидон (первый слой; верхний слой) и гранульную часть лозартана (второй слой; нижний слой), с использованием таблеточного пресса (Autotab-200TR, Ichihashi Seiki Co., Ltd.).

Таблица 1

Части	Компоненты	Содержание (мг)
Слой, содержащий амлодипин/хлорталидон (верхний слой)	Амлодипина камсилат	7,84
	Хлорталидон	25,0
	Гидрат лактозы	100,96
	Микрокристаллическая целлюлоза	54,0
	Кросповидон	10
	Стеарат магния	2,2
Общая масса верхнего слоя		200,0
Слой, содержащий лозартан (нижний слой)	Лозартан калий	100,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	206,0
	Кросповидон	12,0
	Стеарат магния	2,0
Общая масса нижнего слоя		320,0
Общая масса таблетки		520,0

Примеры 2-3 и сравнительные примеры 1-2. Получение двухслойных таблеток, имеющих различные размеры частиц хлорталидона.

Комплексные двухслойные таблетки получали аналогично тому, как в примере 1, в соответствии с композициями, приведенными в табл. 2 ниже, за исключением того, что использовали хлорталидон, имеющий различные размеры частиц.

Таблица 2

	Размер частиц хлорталидона (D ₉₀ , мкм)
Пример 2	20,5
Пример 3	31,6
Сравнительный пример 1	50,4
Сравнительный пример 2	72,4

Примеры 4-7. Получение двухслойных таблеток, в которых верхний слой имеет разрыхлитель в различных соотношениях.

Комплексные двухслойные таблетки получали аналогично тому, как в примере 1, за исключением того, что разрыхлитель верхнего слоя использовали в других соотношениях относительно общей массы верхнего слоя, как приведено в табл. 3 ниже. В этом случае использовали хлорталидон, имеющий размер частиц (D₉₀) 10,4 мкм, и содержание гидрата лактозы корректировали при увеличении/уменьшении содержания разрыхлителя так, чтобы общая масса слоя идентично составляла 200 мг.

Таблица 3

Компоненты	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7
Кросповидон (мг)				
(Соотношение в расчете на общую массу верхнего слоя)	0 (0,0%)	5 (2,5%)	15 (7,5%)	20 (10%)

Пример испытания 1. Определение скорости растворения перорального комплексного состава в зависимости от размера частиц (D₉₀) хлорталидона.

Таблетки, полученные согласно примерам 1-3, и комплексные двухслойные таблетки, полученные согласно сравнительным примерам 1 и 2, тестировали в следующих условиях для определения скоростей растворения амлодипина, хлорталидона и лозартана с течением времени.

Условия растворения.

Оборудование: устройство, использованное во втором способе (способ с использованием лопастной мешалки) испытания растворения для исследуемых в тесте растворения образцов, описанного в разделе "таблетка хлорталидона" Фармакопеи США.

Исследуемый раствор: очищенная вода, 900 мл.

Температура растворения: 37°C.

Количество оборотов: 75 об/мин.

Условия анализа.

Детектор: ультрафиолетовый измеритель поглощения (длина волны при измерении: 254 нм).

Колонка: колонка (150×4,6 мм, 3 мкм), заполненная октадецилсилилированным силикагелем для

жидкостной хроматографии.

Подвижная фаза: Буфер:ацетонитрил=60:40

(Способ получения буфера: 6 мМ 1-гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота: 1,24 г моногидрат 1-гексансульфоната натрия помещают в колбу объемом 1 л и в нее осторожно добавляют 0,5 мл фосфорной кислоты. После этого полученную смесь растворяют в очищенной воде, разбавляют, а затем тщательно перемешивают.)

Температура колонки: 45°C.

Скорость потока: 1,3 мл/мин.

Инжектируемый объем: 10 мкл.

Критерии оценки: скорость растворения 85% или более в момент времени 15 мин.

Результаты измерения скорости растворения представлены на фиг. 1-3.

Как показано на фиг. 2 и 3, оба из двух компонентов (амлодипин и лозартан) демонстрировали скорость растворения, удовлетворяющую критериям оценки, для примеров 1-3 и сравнительных примеров 1 и 2.

Между тем, как показано на фиг. 1, хлорталидон имел значительное различие скорости растворения в зависимости от размера частиц хлорталидона. Таблетки согласно примерам 1-3, включавшие измельченный хлорталидон, имели высокую изначальную скорость растворения и имели скорость растворения, удовлетворяющую критериям оценки. Однако таблетки согласно сравнительным примерам 1 и 2, включавшие хлорталидон с размером частиц 50 мкм или более, имели относительно низкую начальную скорость растворения, что не удовлетворяло критериям оценки.

Из результатов экспериментов можно видеть, что скорости растворения активных ингредиентов в комплексном составе, включавшем амлодипин, лозартан и хлорталидон, повышались в результате коррекции размера частиц хлорталидона до определенного диапазона.

Пример испытания 2. Определение однородности содержимого перорального комплексного состава.

Для проверки однородности содержимого комплексного состава в соответствии с размером частиц хлорталидона проводили эксперимент в соответствии со способом определения однородности содержимого, описанным в основных способах тестирования корейской фармакопеи.

Таблетки, полученные согласно примерам 1-3 и сравнительным примерам 1 и 2, тестировали способом определения однородности содержимого, описанным в основных способах тестирования корейской фармакопеи. Содержимое анализировали посредством ВЭЖХ с использованием способа анализа, описанного в примере испытания 1, и порога квантования, вычисленного соответствующим образом. Результаты представлены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Сравнительный пример 1	Сравнительный пример 2
Хлорталидон	2,9	3,0	6,6	10,6	14,1
Амлодипин	3,4	2,8	3,2	2,5	2,7
Лозартан	2,3	2,7	2,4	2,4	2,6

Как видно из результатов, приведенных в табл. 4, порог квантования для однородности содержимого значительно повышался, когда однородность содержимого таблеток согласно примерам 1-3, в которых размер частиц (D_{90}) хлорталидона был меньшим или равным приблизительно 50 мкм, сравнивали с комплексными двухслойными таблетками согласно сравнительным примерам 1 и 2, в которых размер частиц хлорталидона превышал приблизительно 50 мкм.

Из этих фактов можно видеть, что однородность при перемешивании и однородность содержимого комплексного состава, включавшего амлодипин, лозартан и хлорталидон, повышалась при использовании хлорталидона, имевшего определенный диапазон размеров частиц.

Пример испытания 3. Определение скорости растворения перорального комплексного состава в зависимости от доли разрыхлителя в верхнем слое.

Таблетки, полученные согласно примерам 1 и 4-7, тестировали в тех же условиях, что и в примере испытания 1, для определения скорости растворения хлорталидона с течением времени. Результаты измерения представлены на фиг. 4.

Как показано на фиг. 4, таблетка согласно примеру 5, включавшая разрыхлитель в количестве 2,5% по массе в расчете на массу первого слоя, имела относительно медленную первоначальную скорость растворения, однако первоначальная скорость растворения таблетки была пригодной в соответствии с критериями оценки, и таблетка согласно примеру 4, не включавшая разрыхлителя в ее первом слое, демонстрировала худшие характеристики растворения.

Между тем, было подтверждено, что таблетки согласно примерам 1, 6 и 7, включавшие разрыхлитель в количестве 5-10% по массе в расчете на массу первого слоя, имели быструю первоначальную ско-

рость растворения, что было пригодным в соответствии с критериями оценки.

Пример испытания 4. Испытание термостабильности перорального комплексного состава в зависимости от доли разрыхлителя в верхнем слое.

Таблетки согласно примерам 1 и 4-7 упаковывали в полиэтиленовые бутылки высокой плотности (HDPE), а затем хранили в течение 14 суток в условиях нагрузки (60°C). После этого определяли изменение содержимого родственных соединений для оценки стабильности таблеток. Результаты приведены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Образцы	Изначально			После упаковывания в бутылку из HDPE и хранения при 60°C в течение 14 суток		
	Происходящее из амлодипина родственное соединение (%)	Происходящее из хлорталидона родственное соединение (%)	Происходящее из лозартана родственное соединение (%)	Происходящее из амлодипина родственное соединение (%)	Происходящее из хлорталидона родственное соединение (%)	Происходящее из лозартана родственное соединение (%)
Пример 1	0,00	0,76	0,02	0,04	0,92	0,02
Пример 4	0,00	0,79	0,01	0,04	0,94	0,04
Пример 5	0,01	0,78	0,04	0,05	0,92	0,03
Пример 6	0,00	0,79	0,01	0,07	0,97	0,04
Пример 7	0,01	0,76	0,02	0,21	1,63	0,03

Как видно из табл. 5, было подтверждено, что таблетки согласно примерам 1 и 4-6 были устойчивыми к нагреванию, поскольку родственные соединения амлодипина, хлорталидона и лозартана в меньшей степени образовывались в условиях теплового воздействия. Однако образование происходящих из амлодипина и хлорталидона родственных соединений в два раза увеличивалось в таблетке согласно примеру 7 по сравнению с таблетку согласно примеру 1.

Из этих фактов можно видеть, что комплексный состав, в котором содержание разрыхлителя превышало 10% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части, не имел достаточной стабильности ввиду изменения с течением времени в условиях теплового воздействия.

Из результатов примеров испытаний 1 и 2 можно видеть, что комплексные составы по настоящему изобретению демонстрируют далее усовершенствованные характеристики растворения и однородность содержимого для активных ингредиентов, когда в комплексном составе использовали хлорталидон с контролируемым размером частиц.

Из результатов примеров испытаний 3 и 4 также можно видеть, что комплексные составы по настоящему изобретению демонстрировали улучшенные характеристики растворения, когда комплексные составы включали разрыхлитель в их первой смешиваемой части. Также можно видеть, что содержание разрыхлителя предпочтительно находилось в диапазоне от 2 до 7,5% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части комплексного состава для обеспечения термостабильности, а также характеристик растворения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический комплексный состав, содержащий первую смешиваемую часть, содержащую амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, и хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль; и вторую смешиваемую часть, содержащую лозартан или его фармацевтически приемлемую соль, где первая и вторая смешиваемые части присутствуют в состоянии, в котором первая и вторая смешиваемые части физически отделены друг от друга, и хлорталидон или фармацевтически приемлемая соль имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 25 мкм, где первая смешиваемая часть дополнительно содержит разрыхлитель в качестве добавки в количестве от 2 до 7,5% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части.
2. Фармацевтический комплексный состав по п.1, где хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 10 мкм.

3. Фармацевтический комплексный состав по п.1, где фармацевтический комплексный состав представляет собой двухслойную таблетку, содержащую первый слой, содержащий амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, и хлорталидон или его фармацевтически приемлемую соль; и

второй слой, содержащий лозартан или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтический комплексный состав по п.1, где разрыхлитель содержит кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмала гликолят, крахмал, прежелатинизированный крахмал или их комбинацию.

5. Фармацевтический комплексный состав по п.1, где первая смешиваемая часть содержит гидрат лактозы и микрокристаллическую целлюлозу в качестве добавок.

6. Фармацевтический комплексный состав по п.1, где первая и вторая смешиваемые части присутствуют в форме гранул, подвергнутых способу вальцевания.

7. Способ получения фармацевтического комплексного состава, включающий:

а) смешение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки для получения первой смешиваемой части; и

б) смешение лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и его фармацевтически приемлемой добавки для получения второй смешиваемой части, где хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 25 мкм,

где добавка на стадии (а) включает разрыхлитель в количестве от 2 до 7,5% по массе в расчете на общую массу первой смешиваемой части.

8. Способ по п.7, который включает:

а) смешение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, хлорталидона или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки и гранулирование полученной смеси;

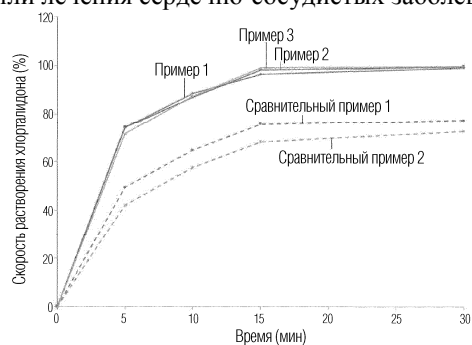
б) смешение лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемой добавки и гранулирование полученной смеси; и

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

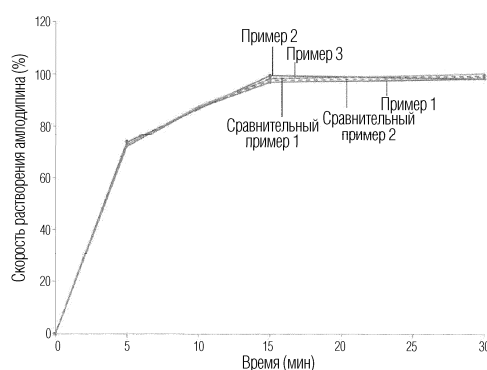
где хлорталидон или его фармацевтически приемлемая соль имеет размер частиц (D_{90}) от 0,5 до 25 мкм,

где добавка на стадии (а) включает разрыхлитель в количестве от 2 до 7,5% по массе в расчете на общую массу полученной смеси.

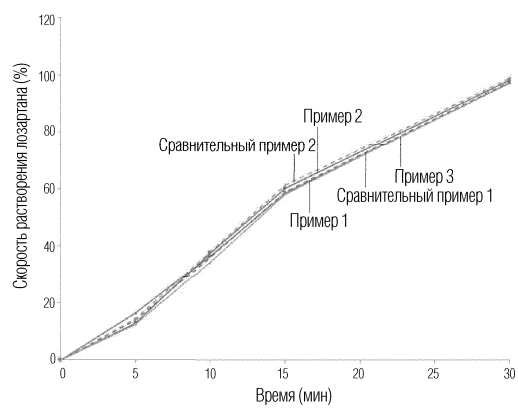
9. Фармацевтический комплексный состав по п.1, где фармацевтический комплексный состав используют для предупреждения или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.



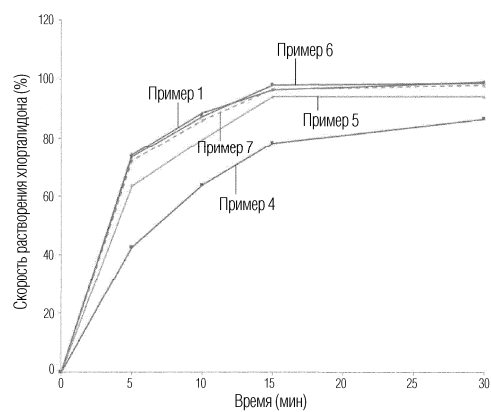
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

