

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046277**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.22

(21) Номер заявки
202192854

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(51) Int. Cl. **A61K 31/22** (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(43) **2022.01.28**

(86) **PCT/US2019/027936**

(87) **WO 2020/214163 2020.10.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАРДИОФАРМА, ИНК. (US)

(56) **US-A1-20130078284**
US-A1-20080161296
US-A1-20100234442
US-A1-2003049314
US-A-5157025

(72) Изобретатель:
Стимитс Рой А., Грегори, мл., Др.
Дэниел Тайри, Уитгингем Уэйн Л.,
Гленн Др. Стефан Дэйл, Хауз Дэвид П.
(US)

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

(57) Раскрывается способ получения комбинированной лекарственной формы с фиксированными дозами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с образованием первой гранулированной смеси, где первый раствор для гранулирования не содержит связующее; добавление второго раствора для гранулирования, включающего связующее, к первой гранулированной смеси с образованием второй гранулированной смеси, содержащей лекарственное средство, снижающее холестерин и антигипертензивное лекарственное средство, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин по сравнению с одиночным составом лекарственного средства, снижающего холестерин; сушку второй гранулированной смеси с образованием отдельных гранул, содержащих комбинацию лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства; и формирование фармацевтической лекарственной формы, включающей отдельные гранулы, где растворение лекарственного средства, снижающего холестерин, в лекарственной форме составляет 100% через 45 минут.

046277
B1

046277
B1

Область техники

Изобретение в целом относится к способу получения комбинированной лекарственной формы с фиксированными дозами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащим антигипертензивные и снижающие уровень холестерина активные средства.

Уровень техники изобретения

Пациентам, подверженным риску сердечно-сосудистых событий, часто назначают более одного лекарства, чтобы держать факторы риска под контролем. Известно, что комплаентность пациента снижается, когда для лечения состояния требуется более одной пероральной фармацевтической лекарственной формы; таким образом, комбинированные фармацевтические препараты, также известные как комбинации фиксированных доз, содержащие по меньшей мере два лекарственных средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, желательны с точки зрения лечения. Комбинации фиксированных доз для любых двух активных средств часто имеют проблемы, включая (i) фармакодинамическое несоответствие между отдельными лекарственными средствами, когда одно лекарственное средство оказывает аддитивный/антагонистический эффект по отношению к другому лекарственному средству в комбинации, что приводит к снижению эффективности или повышенной токсичности комбинации; (ii) фармакокинетическое несоответствие между двумя лекарственными средствами, приводящее к максимальной эффективности лекарственных средств в разное время; (iii) химическую несовместимость между двумя лекарственными средствами, приводящую к уменьшению срока хранения фармацевтического средства; (iv) химические взаимодействия во время общих метаболических путей, приводящие к неэффективности одного или нескольких лекарственных средств в комбинации; и (v) ограничения на титрование дозы отдельных лекарственных средств.

Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний пациентам часто назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (также известные как "ингибиторы АПФ") и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (также известные как "статины") в виде отдельных лекарственных средств. Ингибиторы АПФ блокируют превращающий фермент ангиотензина, который отвечает за расщепление от ангиотензина I, который представляет собой декапептид, до ангиотензина II, который представляет собой октапептид, и понижают кровяное давление за счет снижения общего периферического сопротивления сосудов. Ингибиторы АПФ также снижают секрецию альдостерона и, как следствие, задержку натрия и воды. Пероральная биодоступность ингибиторов АПФ колеблется от 13% до 95%. Большинство ингибиторов АПФ вводятся в виде пролекарств, которые остаются неактивными до этерификации в печени. Статины являются гиполипидемическими средствами, которые используются для лечения гиперлипидемии. Статины очень эффективны для повышения уровня ЛПВП при одновременном снижении общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов.

Объединение ингибиторов АПФ и статинов в комбинацию фиксированных доз было проблематичным, поскольку ингибиторы АПФ подвергаются реакциям разложения в присутствии кислот и оснований, последние из которых используются для стабилизации статинов. Таким образом, в присутствии стабилизированного статина ингибитор АПФ может разлагаться до такой степени, что даже после короткого периода хранения содержание продуктов разложения в комбинации фиксированных доз ингибитор АПФ/статинов настолько велико, что превышен допустимый предел продуктов разложения. Ввиду вышесказанного в данной области остается потребность в стабильных комбинациях фиксированных доз для лечения пациентов с риском сердечно-сосудистых событий.

Сущность изобретения

Раскрытие, представленное в настоящем документе, преодолевает потребность в данной области, предоставляя способ получения комбинированной лекарственной формы, включающей антигипертензивное активное средство и снижающее холестерин активное средство, где как понижающие холестерин, так и антигипертензивные активные средства являются стабильными, имеют профили высвобождения, которые не изменяются по сравнению с единичной лекарственной формой индивидуальных активных средств.

В одном варианте осуществления раскрывается способ, включающий: смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с образованием первой гранулированной смеси, где первый раствор для гранулирования не содержит связующее; добавление второго раствора для гранулирования, включающего связующее, к первой гранулированной смеси с образованием второй гранулированной смеси, содержащей лекарственное средство, снижающее холестерин и антигипертензивное лекарственное средство, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин по сравнению с одиночным составом лекарственного средства, снижающего холестерин; сушку второй гранулированной смеси с образованием отдельных гранул, где каждая из отдельных гранул включает лекарственное средство, снижающее холестерин, антигипертензивное лекарственное средство или комбинацию лекарственных средств, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства; и формирование фармацевтической лекарственной формы, включающей отдельные гранулы, где растворение лекарственного средст-

ва, снижающего холестерин в лекарственной форме составляет приблизительно 100% через 45 минут.

В другом варианте осуществления раскрывается способ, включающий: смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с образованием первой гранулированной смеси, где первый раствор для гранулирования не содержит связующее; смешивание антигипертензивного средства со вторым раствором для гранулирования, включающим связующее, с образованием второй гранулированной смеси; смешивание первой и второй гранулированных смесей вместе с образованием третьей гранулированной смеси, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в третьей гранулированной смеси увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин, по сравнению с одиночным составом лекарственного средства, снижающего холестерин; сушку третьей гранулированной смеси с образованием отдельных гранул, где каждая из отдельных гранул включает лекарственное средство, снижающее холестерин, антигипертензивное лекарственное средство или комбинацию лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства; и формирование фармацевтической лекарственной формы, включающей отдельные гранулы, где растворение лекарственного средства, снижающего холестерин в лекарственной форме составляет приблизительно 100% через 45 минут.

В еще другом варианте осуществления раскрывается способ включающий: смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с образованием первой гранулированной смеси, где первый раствор для гранулирования не содержит связующее; добавление гранулированного антигипертензивного лекарственного средства к первой гранулированной смеси с образованием второй гранулированной смеси; добавление второго раствора для гранулирования, включающего связующее, ко второй гранулированной смеси с образованием третьей гранулированной смеси, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в третьей гранулированной смеси увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин, по сравнению с одиночным составом лекарственного средства, снижающего холестерин; сушку второй гранулированной смеси с образованием отдельных гранул, где каждая из отдельных гранул включает лекарственное средство, снижающее холестерин, антигипертензивное лекарственное средство или комбинацию лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства; и формирование фармацевтической лекарственной формы, включающей отдельные гранулы, где растворение лекарственного средства, снижающего холестерин в лекарственной форме составляет приблизительно 100% через 45 минут.

В другом варианте осуществления консервант выбран из группы, состоящей из парабенов, кислот и их солей, четвертичных аммониевых соединений, спиртов, бигуанидинов, фенолов, фенольных антиоксидантов и их комбинаций.

В еще другом варианте осуществления консервант солюбилизирован в жидкости, выбранной из группы, состоящей из воды, этанола, изопропанола и их комбинаций.

В другом варианте осуществления первый раствор для гранулирования включает бутилированный гидроксизол (ВНА), солюбилизированный в этаноле.

В еще другом варианте осуществления связующее выбрано из группы, состоящей из сахаридов, полисахаридов, сахарных спиртов, белков, синтетических полимеров и их комбинаций.

В другом варианте осуществления связующее солюбилизировано в жидкости, выбранной из группы, состоящей из воды, этанола, изопропанола и их комбинаций.

В еще другом варианте осуществления второй раствор для гранулирования включает поливинилпирролидон (ПВП), солюбилизированный в воде и растворе этанола.

В другом варианте осуществления первый раствор для гранулирования, второй раствор для гранулирования и фармацевтическая лекарственная форма не содержат лимонной кислоты.

В еще другом варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов.

В другом варианте осуществления ингибиторы АПФ выбраны из группы, состоящей из беназеприла, каптоприла, эналаприла, фозиноприла, лизиноприла, моэксиприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла, трандолаприла и их комбинаций.

В еще другом варианте осуществления ингибиторы рецептора ангиотензина выбраны из группы, состоящей из азилсартана, кандесартана, эпросартана, ирбесартана, телмисартана, валсартана, лозартана, олмесартана, энтресто, бивалсон и их комбинаций.

В другом варианте осуществления бета-блокатор выбран из группы, состоящей из бетаксолола, пиндолола, ацебутолола, атенолола, биспролола, фумарата, карведилола, эсмолола, лабеталола, метопролола, надолола, небивола и их комбинаций.

В еще другом варианте осуществления лекарственное средство, снижающее холестерин, представляет собой статин, выбранный из группы, состоящей из аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, питавастатина, симвастатина, розувастатина и их комбинаций.

В другом варианте осуществления лекарственное средство, снижающее холестерин, выбрано из

группы, состоящей из эзетимиба, гемфиброзила, альтокора, фенофибровой кислоты, эмфиброзила, ломи-тапида и их комбинаций.

В еще другом варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство представляет собой ингибитор АПФ и лекарственное средство, снижающее холестерин, представляет собой статин.

В другом варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство представляет собой лизиноприл и лекарственное средство, снижающее холестерин, представляет собой симвастатин.

В еще другом варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство присутствует в фармацевтической лекарственной форме в диапазоне от 1 мг до 160 мг на стандартную дозу.

В другом варианте осуществления лекарственное средство, снижающее холестерин, присутствует в фармацевтической лекарственной форме в диапазоне от 1 мг до 160 мг на стандартную дозу.

В еще другом варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма дополнительно включает аспирин с энтеросолюбильным покрытием или ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием.

В другом варианте осуществления ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием выбран из группы, состоящей из клопидогреля, тикагрелора, прасугреля, дипиридамола, тиклодипина, эпт-фибатида и их комбинаций.

В еще другом варианте осуществления аспирин с энтеросолюбильным покрытием или ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием находится в концентрации от 25 мг до 325 мг на стандартную дозу.

В другом варианте осуществления аспирин с энтеросолюбильным покрытием находится в концентрации 81 мг на стандартную дозу.

В еще другом варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма представляет собой капсулу.

В другом варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма дополнительно включает таблетки аспирина с энтеросолюбильным покрытием или ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием, заключенные в капсулу.

В еще другом варианте осуществления фармацевтическая лекарственная форма представляет собой таблетку.

В другом варианте осуществления таблетка включает ядро и внешний слой с немедленным высвобождением, где ядро таблетки представляет собой аспирин с энтеросолюбильным покрытием и внешний слой с немедленным высвобождением состоит из отдельных гранул, содержащих антигипертензивное лекарственное средство, лекарственное средство, снижающее холестерин, или комбинацию антигипертензивного лекарственного средства и лекарственного средства, снижающего холестерин.

В еще другом варианте осуществления таблетка включает ядро и внешний слой с немедленным высвобождением, где ядро таблетки представляет собой ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием и внешний слой с немедленным высвобождением состоит из отдельных гранул, содержащих антигипертензивное лекарственное средство, лекарственное средство, снижающее уровень холестерина, или комбинацию антигипертензивного лекарственного средства и лекарственного средства, снижающего холестерин.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления изобретения будут предоставлены, без ограничения, в подробном описании изобретения, которое изложено ниже.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой схему комбинированной фармацевтической лекарственной формы, включающей капсулу, содержащую симвастатин и лизиноприл, и таблетку аспирина с энтеросолюбильным покрытием.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий порошковую рентгеновскую (XRPD) дифрактограмму лизиноприла.

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий XRPD-дифрактограмму симвастатина.

Фиг. 4A-4D представляют собой графики, показывающие XRPD-дифрактограммы комбинаций симвастатина:лизиноприла с фиксированными дозами, имеющих следующие соотношения симвастатин:лизиноприл: 1:1 (фиг. 4A); 4:1 (фиг. 4B); и 2:1 (фиг. 4C).

На фиг. 5 показано наложение XRPD-дифрактограмм фиг. 4A-4C.

Подробное описание изобретения

Ниже приводится описание того, что в настоящее время считается предпочтительными вариантами осуществления заявленного изобретения. Любые альтернативы или модификации в функции, назначении или структуре, как предполагается, охвачены формулой изобретения настоящей заявки. Как используется в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если контекст явно не диктует иное. Термины "содержит" и/или "содержащий", используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, определяют наличие указанных функций, целых чисел, стадий, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают наличие или добавление одного или нескольких из других функций, целых чисел, стадий, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

Как используется в настоящем описании термины "комбинированная фармацевтическая лекарственная форма", "комбинированная лекарственная форма", "комбинация фиксированных доз" и "комбинированный фармацевтический препарат с фиксированными дозами" используются взаимозаменяемо для обозначения одного фармацевтического продукта, имеющего более одного активного средства.

Термины "лекарственное средство", "активное средство" и "средство" используются как синонимы повсюду для обозначения фармацевтического продукта, который оказывает терапевтическое действие.

Термин "сердечно-сосудистый комбинированный препарат с фиксированными дозами" или "сердечно-сосудистый комбинированный препарат" предназначен для обозначения комбинированной лекарственной формы, содержащей антигипертензивное лекарственное средство и лекарственное средство, снижающее холестерин.

Используемый в настоящем документе термин "коллоидный диоксид кремния" предназначен для обозначения любого кремнезема или диоксида кремния, используемого в фармацевтических рецептурах, включая, без ограничения, "коллоидный диоксид кремния", "пирогенный диоксид кремния", "гидрофильный пирогенный диоксид кремния" и "силикагель".

Используемые в настоящем документе слова "первый" и "второй" в терминах "первый раствор для гранулирования" и "второй раствор для гранулирования" не предназначены для ограничения порядка получения. Слова "первый" и "второй" используются только для обозначения того, что существуют два раствора, которые имеют различные ингредиенты и которые применяются в определенном порядке к способам, раскрытым в настоящем документе.

Настоящее изобретение предоставляет способ получения комбинированных лекарственных форм, включающих антигипертензивное активное средство, активное средство, снижающее холестерин, и, необязательно, аспирин с энтеросолюбильным покрытием или ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием. Комбинированные лекарственные формы получают по меньшей мере с двумя растворами для гранулирования. Было обнаружено, что использование по меньшей мере двух растворов для гранулирования для получения комбинированных лекарственных форм удивительным образом и неожиданно увеличивает растворимость в воде лекарственных средств, снижающих холестерин, в комбинациях фиксированных доз. Как известно специалистам в данной области, биодоступность лекарственных средств, снижающих холестерин, таких как статины, колеблется от 5% (например, ловастатин и симва-статин) до 60% (например, церивастатин и питва-статин), при этом наиболее эффективные лекарственные средства, снижающие холестерин (т.е. те лекарственные средства, которые наиболее эффективны при снижении уровня липопротеинов низкой плотности), как правило, находятся на нижнем конце шкалы биодоступности. Как также известно специалистам в данной области, лекарственные средства, которые плохо растворимы в воде, связаны с более медленным всасыванием лекарственного средства, что приводит к неадекватной и переменной биоэквивалентности. Для лекарственных средств с низкой биодоступностью, снижающих холестерин, необходима адекватная растворимость в воде, чтобы гарантировать попадание активного средства в системный кровоток в достаточной концентрации для осуществления фармакологического ответа. Способ, описанный в настоящем документе, приводит к повышенной биодоступности лекарственного средства, снижающего холестерин, в комбинации фиксированных доз за счет повышения растворимости в воде лекарственного средства, снижающего холестерин.

Способ, описанный в настоящем документе, также улучшает биодоступность антигипертензивных лекарственных средств в сердечно-сосудистом комбинированном препарате за счет исключения использования кислот в качестве средства для стабилизации лекарственных средств, снижающих холестерин. Поскольку было обнаружено, что добавление стабилизирующих кислот, таких как лимонная кислота и цитрат натрия, в сердечно-сосудистый комбинированный препарат вызывает разложение антигипертензивных средств, таких как ингибиторы АПФ, устранение потребности в таких кислотах приводит к сердечно-сосудистому комбинированному препарату с улучшенной биодоступностью как лекарственного средства, снижающего холестерин, так и антигипертензивного средства.

Антигипертензивные активные средства в комбинированных лекарственных формах, описанных в настоящем документе, имеют такую же стабильность и профили высвобождения, что и отдельные лекарственные формы, включающие те же антигипертензивные активные средства. Аналогичным образом, активные средства, снижающие холестерин, в комбинированных лекарственных формах имеют те же стабильность и профили высвобождения, что и отдельные лекарственные формы, включающие те же активные средства, снижающие холестерин. Комбинированные лекарственные формы будут вводиться один раз в 24-часовой период индивидууму, нуждающемуся в антигипертензивном лекарственном средстве и лекарственном средстве, снижающем холестерин.

В одном варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство и лекарственное средство, снижающее холестерин, смешивают в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с образованием гранулированной смеси и второй раствор для гранулирования, содержащий связующее, добавляют к гранулированной смеси, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин, в полученной комбинации фиксированных доз. В еще другом варианте осуществления лекарственное средство,

снижающее холестерин, смешивают с первым раствором для гранулирования, содержащим консервант, с образованием первой гранулированной смеси, антигипертензивное лекарственное средство добавляют к первой гранулированной смеси с образованием второй гранулированной смеси, и второй раствор для гранулирования, содержащий связующее вещество, добавляют ко второй гранулированной смеси, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин, в полученной комбинации фиксированных доз. В еще другом варианте осуществления лекарственное средство, снижающее холестерин, смешивают с первым раствором для гранулирования, содержащим консервант, с образованием первой гранулированной смеси, антигипертензивное лекарственное средство смешивают со вторым раствором для гранулирования, включающим связующее, с образованием второй гранулированной смеси, и первую и вторую гранулированные смеси смешивают вместе, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин, в полученной комбинации фиксированных доз.

Примеры жидкостей, которые можно использовать для получения растворов для гранулирования, включают, без ограничения, одно или несколько из воды, этанола и изопропанола. В еще другом варианте осуществления для тщательного гранулирования активных средств может потребоваться дополнительный раствор для гранулирования, содержащий воду и этанол. В другом варианте осуществления разрыхлитель может быть добавлен в один или несколько растворов для гранулирования.

Примеры консервантов, которые можно использовать в растворах для гранулирования, включают, без ограничения, одно или несколько из парабенов, кислот и их солей, четвертичных аммониевых соединений, спиртов, бигуанидинов, фенолов и фенольных антиоксидантов. Примеры парабенов включают, без ограничения, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен. Примеры кислот и их солей включают, без ограничения, бензойную кислоту, бензоат натрия, сорбиновую кислоту, сорбат натрия, лимонную кислоту, цитрат натрия и их комбинации. Примеры четвертичных аммониевых соединений включают, без ограничения, цетримид, бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, бензетония хлорид и их комбинации. Примеры спиртов включают, без ограничения, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, бронабол, хлорбутанол и их комбинации. Примеры фенолов включают, без ограничения, фенол, м-крезол, 4-хлорбутанол и их комбинации. Примеры бигуанидинов включают, без ограничения, александин, хлоргексидин, полиминопропилгуанид (РАРВ), полигексаметилен бигуанид (РНМВ) и их комбинации. Примеры фенольных антиоксидантов включают, без ограничения, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ), 4-гидроксиметил-2,6-ди-трет-бутилфенол (НМВР) и их комбинации. В контексте настоящего изобретения кислоты-консерванты могут иметь ограниченное применение, когда антигипертензивное средство представляет собой ингибитор АПФ, поскольку известно, что кислоты способствуют разложению ингибиторов АПФ. В одном варианте осуществления растворы для гранулирования и полученная фармацевтическая лекарственная форма не содержат кислот-консервантов. В другом варианте осуществления растворы для гранулирования и полученная фармацевтическая лекарственная форма не содержат консерванты лимонную кислоту и/или цитрата натрия.

Примеры связующих, которые можно использовать в растворах для гранулирования, включают, без ограничения, сахараиды, полисахариды и производные, сахарные спирты, белки, синтетические полимеры. Примеры сахаридных связующих включают, без ограничения, сахарозу, лактозу и их комбинации. Примеры полисахаридов и производных включают, без ограничения, крахмалы, целлюлозы, микрокристаллические целлюлозы, простые эфиры целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу (НРС) и их комбинации. Примеры сахарных спиртов включают, без ограничения, ксилит, сорбит, маннит, мальтит и их комбинации. Примеры белков включают, без ограничения, желатин. Примеры синтетических полимеров включают, без ограничения, поливинилпирролидон (PVP или повидон), полиэтиленгликоль (PEG), и их комбинации.

Примеры разрыхлителей, которые можно использовать в растворах для гранулирования, включают, без ограничения, одно или несколько из PVP, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, кармеллозы натрия, микрокристаллической целлюлозы (МСС), натрия крахмала гликолята, альгиновой кислоты, альгината натрия, натрия крахмала гликолята, полипласдонов, водного силиката алюминия, силиката кальция, частично прежелатинизированного крахмала и их комбинаций.

Как только активные средства гранулированы по меньшей мере в двух растворах для гранулирования, к гранулированным активным средствам могут быть добавлены дополнительные эксципиенты для получения комбинированных лекарственных форм. Примеры таких дополнительных эксципиентов включают, без ограничения, скользящие вещества, эмульгирующие агенты и смазывающие вещества. Примеры скользящих веществ, которые можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, включают, без ограничения, одно или несколько из талька, карбоната магния, силикагеля, пирогенного диоксида кремния и коллоидного диоксида кремния. Примеры эмульгирующих агентов, которые можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, включают, без ограничения, одно

или несколько из желатина, метилцеллюлозы, прежелатинизированного крахмала и стеариновой кислоты. Примеры смазывающих веществ, которые можно использовать в способе, описанном в настоящем документе, включают, без ограничения, одно или несколько из талька, диоксида кремния, растительного стеарина, стеариновой кислоты и стеарата магния. Другими эксципиентами, которые могут быть добавлены в комбинированные лекарственные формы, являются покрытия и подсластители, применение которых известно специалистам в данной области.

В примере 1 порошкообразная целлюлоза используется в качестве связующего и стеариновая кислота используется в качестве смазывающего вещества. В примерах 2-4 в качестве связующего используется PVP; ВНА используется в качестве консерванта; частично прежелатинизированный крахмал используется как разрыхлитель; коллоидный диоксид кремния используется в качестве скользящего вещества; стеариновая кислота и частично прежелатинизированный крахмал используются в качестве эмульгирующих агентов; и стеарат магния используется в качестве смазывающего вещества. Конкретные ингредиенты, используемые и указанные в примерах 1-4, являются примерными и не предназначены для ограничения. Как показано выше и как понятно специалистам в данной области, одни и те же фармацевтические эксципиенты могут иметь различное применение и могут использоваться более одного раза в получении подходящих фармацевтических составов.

В другом варианте осуществления, каждое антигипертензивное лекарственное средство и лекарственное средство, снижающее холестерин, в комбинации фиксированных доз имеют такую же стабильность, как и лекарственные формы с одним активным средством, содержащие то же антигипертензивное лекарственное средство или то же лекарственное средство, снижающее холестерин, соответственно. В еще другом варианте осуществления, каждое антигипертензивное лекарственное средство и лекарственное средство, снижающее холестерин, в комбинации фиксированных доз имеют профили высвобождения, которые являются такими же быстрыми или более быстрыми, чем профили высвобождения лекарственных форм с одним активным средством, содержащих то же антигипертензивное лекарственное средство или то же лекарственное средство, снижающее холестерин, соответственно.

В другом варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство, которое можно использовать в комбинации фиксированных доз, описанной в настоящем документе, выбрано из ингибиторов АПФ, ингибиторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов. Примеры ингибиторов АПФ включают, без ограничения, беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл и их комбинации. Примеры ингибиторов рецептора ангиотензина включают, без ограничения, азилсартан, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, телмисартан, валсартан, лозартан, олмесартан, энтресто, бивалсон и их комбинации. Примеры бета-блокаторов включают, без ограничения, бетаксол, пиндол, ацебутолол, атенолол, бисопролол, фумарат, карведилол, эсмолол, лабеталол, метопролол, надолол, небиволол и их комбинации.

В еще другом варианте осуществления лекарственное средство, снижающее холестерин, представляет собой статин. Примеры статинов включают, без ограничения, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, питавастатин, симвастатин, розувастатин и их комбинации. В другом варианте осуществления лекарственное средство, снижающее холестерин, не является статином, примеры включают, без ограничения, эзетимиб, гемфиброзил, альтикор, фенофибровую кислоту, эмфиброзил, ломитапид и их комбинации.

В другом варианте осуществления антигипертензивное лекарственное средство и лекарственное средство, снижающее холестерин, оба независимо присутствуют в фармацевтической лекарственной форме в диапазоне от 1 мг до 160 мг на стандартную дозу.

В еще другом варианте осуществления комбинация фиксированных доз дополнительно включает аспирин и/или ингибитор тромбоцитов. Примеры ингибиторов тромбоцитов, которые можно использовать в комбинации фиксированных доз, включают, без ограничения, клопидогрель, тикагрелор, прасугрель, дипиридамол, тиклодипин, эптфибати́д и их комбинации. В другом варианте осуществления аспирин или ингибитор тромбоцитов присутствует в комбинации фиксированных доз в концентрации от 25 мг до 325 мг на стандартную дозу. В еще другом варианте осуществления аспирин присутствует в комбинации фиксированных доз в концентрации 81 мг на стандартную дозу. В другом варианте осуществления аспирин или ингибитор тромбоцитов покрыты кишечнорастворимой оболочкой. Энтеросолюбильные покрытия получают из одного или нескольких из следующих материалов: жирных кислот, восков, шеллаков, полимеров и растительных волокон. Примеры материалов, используемых для энтеросолюбильных покрытий, включают, без ограничения, одно или несколько из сополимеров метилакрилата и метакриловой кислоты, ацетатфталата целлюлозы (CAP), сукцината ацетата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетата фталата (PVAP), сополимеров метилметакрилата-метакриловой кислоты, шеллака, тримеллитата ацетата целлюлозы, альгината натрия и зеина.

В другом варианте осуществления комбинированная лекарственная форма представляет собой капсулу, содержащую антигипертензивное средство, лекарственное средство, снижающее холестерин, и таблетку аспирина с энтеросолюбильным покрытием или таблетку ингибитора тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием. На фиг. 1 показана типичная, но не ограничивающая, схема капсулы, содержа-

шей комбинацию фиксированных доз гранул симвастатина и лизиноприла с таблеткой аспирина с энтеросолюбильным покрытием, заключенной в капсулу и окруженной гранулами симвастатина и лизиноприла.

В еще другом варианте осуществления комбинированная лекарственная форма представляет собой таблетку. В одном варианте осуществления таблетка включает ядро и внешний слой с немедленным высвобождением, где ядро таблетки представляет собой аспирин с энтеросолюбильным покрытием и внешний слой с немедленным высвобождением состоит из отдельных гранул, содержащих антигипертензивное лекарственное средство, лекарственное средство, снижающее уровень холестерина, или комбинацию антигипертензивного лекарственного средства и лекарственного средства, снижающего холестерин. В другом варианте осуществления, таблетка включает ядро и внешний слой с немедленным высвобождением, где ядро таблетки представляет собой ингибитор тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием и внешний слой с немедленным высвобождением состоит из отдельных гранул, содержащих антигипертензивное лекарственное средство, лекарственное средство, снижающее уровень холестерина, или комбинацию антигипертензивного лекарственного средства и лекарственного средства, снижающего холестерин.

В табл. 1 представлены репрезентативные, но не ограничивающие, стадии получения таблеток аспирина с энтеросолюбильным покрытием или таблеток ингибитора тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием для использования в комбинированных лекарственных формах. Пример 1 соответствует общим принципам табл. 1, но с конкретными ингредиентами для получения аспирина с энтеросолюбильным покрытием для использования в комбинированной лекарственной форме.

Таблица 1

Стадия	Процесс	Описание
1.	Получение активного средства, получение связующего и скрининг	Аспирин или ингибитор тромбоцитов и отдельно связующее пропускают через сито.
2.	Смешивание активного средства и связующего	Просеянный аспирин или ингибитор тромбоцитов и просеянное связующее смешивают.
3.	Получение и добавление смазывающего вещества	Смазывающее вещество пропускают через сито и добавляют к смешанной смеси стадии 2.
4.	Прессование	Смесь стадии 3 прессуют в таблетки.
5.	Бесцветное покрытие	Неэнтеросолюбильное покрытие наносят на таблетки в виде подслоя.
6.	Энтеросолюбильное покрытие	На таблетки наносят энтеросолюбильное покрытие.
7.	Бесцветное покрытие	Неэнтеросолюбильное покрытие (может быть таким же или отличаться от покрытия на стадии 5) наносят на таблетки в качестве верхнего покрытия.

В табл. 2-4 представлены репрезентативные, но не ограничивающие, стадии получения комбинированной фармацевтической лекарственной формы, содержащей антигипертензивное средство и средство, снижающее холестерин, в соответствии со способом, раскрытым в настоящем документе. В табл. 2 описано получение комбинации фиксированных доз, в которой активные средства гранулируют вместе в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с последующим добавлением второго раствора для гранулирования, включающего связующее, для образования гранулированной смеси двух активных средств. В табл. 3 и 4 описано получение комбинаций фиксированных доз, в которых активные средства гранулируют отдельно. В табл. 3 антигипертензивное средство гранулируют без раствора и затем добавляют к раствору лекарственного средства, снижающего холестерин, в первом растворе для гранулирования, включающем консервант. Второй раствор для гранулирования, содержащий связующее, добавляют к гранулированной смеси активного средства. В табл. 5 антигипертензивное средство гранулируют в растворе, содержащем связующее, и лекарственное средство, снижающее холестерин, отдельно гранулируют в растворе, включающем консервант. Два раствора для гранулирования с отдельными активными средствами объединяют для образования гранулированной смеси двух активных средств. Примеры 2-4 соответствуют общим принципам таблиц 2-4, соответственно.

Таблица 2

Стадия	Процесс	Описание
1.	Получение связующего раствора	Связующее растворяют в жидкости и оставляют.
2.	Получение раствора консерванта	Консервант растворяют в отдельной жидкости и оставляют.
3.	Гранулирование активного средства и добавление раствора консерванта	Антигипертензивные и снижающие холестерин средства смешивают вместе в грануляторе с большим усилием сдвига с образованием гранулированной смеси, к которой добавляют раствор консерванта.
4.	Добавление связующего раствора и разрыхлителя; Уплотнение	Связующий раствор и разрыхлитель добавляют к двум активным средствам и раствору консерванта в грануляторе с большим усилием сдвига при перемешивании. Гранулят выгружают, когда смешивание завершено, и содержимое гранулятора представляет собой влажное уплотненное вещество.
5.	Скрининг	Влажное уплотненное вещество пропускают через сито.
6.	Сушка	Влажное уплотненное вещество сушат в сушильном шкафу.
7.	Скрининг; Получение скользящих/ эмульгирующих агентов.	Высушенное уплотненное вещество просеивают и измельчают. Через сито отдельно пропускают скользящий и эмульгирующий агент.
8.	Добавление скользящего/ эмульгирующего агента; Смешивание	Просеянное высушенное уплотненное вещество, скользящий и эмульгирующий агент смешивают вместе.
9.	Получение и добавление смазывающего вещества	Смазывающее вещество пропускается через сито и добавляют к смешанному веществу стадии 8 при перемешивании.
10.	Инкапсулирование	Готовую смесь комбинированной фармацевтической лекарственной формы инкапсулируют. Если капсулы должны включать аспирин или ингибитор тромбоцитов, таблетки аспирина или ингибитора тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием из таблицы 1 включают в капсулу.

Таблица 3

Стадия	Процесс	Описание
1.	Получение связующего раствора	Связующее растворяют в жидкости и оставляют.
2.	Получение раствора консерванта	Консервант растворяют в отдельной жидкости и оставляют.
3.	Получение	Антигипертензивное средство гранулируют в

	антигипертензивного средства	грануляторе с большим усилием сдвига и откладываются.
4.	Получение средства, снижающего холестерин, и добавление раствора консерванта	Средство, снижающее холестерин, гранулируют в грануляторе с большим усилием сдвига и в гранулированную смесь добавляют раствор консерванта.
5.	Добавление антигипертензивного средства	Гранулированное антигипертензивное средство добавляют к гранулированной смеси снижающего холестерин средства-консерванта.
6.	Добавление связующего раствора и разрыхлителя; Уплотнение	Связующий раствор и разрыхлитель добавляют к двум активным средствам и раствору консерванта в грануляторе с большим усилием сдвига при перемешивании. Гранулят выгружают, когда смешивание завершено, и содержимое гранулятора представляет собой влажное уплотненное вещество.
7.	Скрининг	Влажное уплотненное вещество пропускают через сито.
8.	Сушка	Влажное уплотненное вещество сушат в сушильном шкафу.
9.	Скрининг; Получение скользящего/ эмульгирующего агента.	Влажное уплотненное вещество пропускают через мельницу с ситами. Через сито отдельно пропускают скользящий и эмульгирующий агент.
10.	Добавление скользящего/ эмульгирующего агента; Смешивание	Просеянное высушенное уплотненное вещество и скользящий/ эмульгирующий агент смешивают вместе.
11.	Получение и добавление смазывающего вещества	Смазывающее вещество пропускается через сито и добавляют к смешанному веществу стадии 10 при перемешивании.
12.	Инкапсулирование	Готовую смесь комбинированной фармацевтической лекарственной формы инкапсулируют. Если капсулы должны включать аспирин или ингибитор тромбоцитов, таблетки аспирина или ингибитора тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием из таблицы 1 включают в капсулу.

Таблица 4

Стадия	Процесс	Описание
1.	Получение связующего раствора	Связующее растворяют в жидкости и оставляют.
2.	Получение раствора консерванта	Консервант растворяют в отдельной жидкости и оставляют.
3.	Получение антигипертензивного средства и добавление связующего раствора	Антигипертензивное средство гранулируют в грануляторе с большим усилием сдвига и связующий раствор добавляют к гранулированному антигипертензивному средству. После достаточного перемешивания гранулированную смесь антигипертензивного средства и раствора связующего откладывают.
4.	Получение средства, снижающего холестерин, и добавление раствора консерванта	Средство, снижающее холестерин, гранулируют в грануляторе с большим усилием сдвига и раствор консерванта добавляют к гранулированной смеси средства, снижающего холестерин.
5.	Добавление антигипертензивного средства/ связующего и разрыхлителя к снижающему холестерин средству/ консерванту; Уплотнение	Гранулированную смесь антигипертензивного средства/ связующего и разрыхлителя добавляют к гранулированной смеси снижающего холестерин средства/консерванта в грануляторе с большим усилием сдвига при перемешивании. Гранулят выгружают, когда смешивание завершено, и содержимое гранулятора представляет собой влажное уплотненное вещество.
6.	Скрининг	Влажное уплотненное вещество пропускают через сито.
7.	Сушка	Влажное уплотненное вещество сушат в сушильном шкафу.
8.	Скрининг; Получение скользящего/ эмульгирующего агента.	Влажное уплотненное вещество пропускают через мельницу с ситами. Через сито отдельно пропускают скользящий и эмульгирующий агент(ы).
9.	Добавление скользящего/ эмульгирующего агента; Смешивание	Просеянное высушенное уплотненное вещество и скользящий/ эмульгирующий агент(ы) смешивают вместе.
10.	Получение и добавление смазывающего вещества	Смазывающее вещество пропускается через сито и добавляют к смешанному веществу стадии 9 при перемешивании.
11.	Инкапсулирование	Готовую смесь комбинированной фармацевтической лекарственной формы инкапсулируют. Если капсулы должны включать аспирин или ингибитор тромбоцитов, таблетки аспирина или ингибитора тромбоцитов с энтеросолюбильным покрытием из таблицы 1 включают в капсулу.

На фиг. 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) лизиноприла и на фиг. 3 показана XRPD-дифрактограмма для симвастатина. На фиг. 4А-4С показаны XRPD-дифрактограммы для следующих комбинаций фиксированных доз симвастатина/лизиноприла/аспирина, которые получали в соответствии со способом, изложенным в табл. 2: симвастатин/лизиноприл/аспирин 20/20/81 мг (фиг. 4А); симвастатин/лизиноприл/аспирин 40/10/81 мг (фиг. 4В); и симвастатин/лизиноприл/аспирин 40/20/81 мг (фиг. 4С). На фиг. 5 показано наложение профилей высвобождения, показанных на фиг. 2, 3, и 4А-4С. Профили высвобождения лизиноприла и симвастатина показаны в середине графика. Профили высвобождения комбинации фиксированных доз показаны в нижней части графика профиль высвобождения комбинации фиксированных доз симвастатина/лизиноприла/аспирина 20/20/81 мг (фиг. 4А) показан внизу графика; профиль высвобождения комбинации фиксированных доз симвастатина/лизиноприла/аспирина 40/10/81 мг (фиг. 4В) показан выше профиля высвобождения фиг. 4А; и про-

филь высвобождения комбинации фиксированных доз симвастатина/лизиноприла/аспирина 40/20/81 мг (фиг. 4С) показан выше профиля высвобождения фиг. 4В. На фиг. 5 показано, что три комбинированных препарата с фиксированными дозами имеют такие же общие профили высвобождения (т.е. положения пиков и площади пиков), что и однодозовые препараты лизиноприла и симвастатина, таким образом подтверждая, что отдельные активные средства в комбинациях фиксированных доз симвастатина/лизиноприла/аспирина не теряют своей силы при формулировании в соответствии со способом, описанным в настоящем документе.

В табл. 5-13 показаны данные о стабильности симвастатина (табл. 5-8), лизиноприла (табл. 9-12) и аспирина (табл. 13) в следующих четырех различных комбинациях фиксированных доз, которые получали в соответствии со способом, указанным в табл. 2: симвастатин/лизиноприл/аспирин 20/10/81 мг; симвастатин/лизиноприл/аспирин 20/20/81 мг; симвастатин/лизиноприл/аспирин 40/10/81 мг; и симвастатин/лизиноприл/аспирин 40/20/81 мг. Как показано в таблицах, все четыре комбинации фиксированных доз сохраняли стабильность растворения при 25°C/60% RH (относительной влажности) для всех трех активных средств в течение 24 месяцев тестирования стабильности (RSD=относительное стандартное отклонение). В каждом интервале тестирования растворение симвастатина измеряли через 45 минут, растворение лизиноприла измеряли через 30 минут, а растворение аспирина измеряли через 90 минут.

Таблица 5

Капсулы симвастатин/лизиноприл/аспирин, 20/10/81 мг	% Растворения 20 мг симвастатина за 45 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
1	90	96	96	89	94	99	95
2	94	95	94	103	99	98	100
3	95	97	89	101	96	98	96
4	97	102	94	101	100	99	99
5	97	98	97	103	97	100	99
6	88	98	96	99	96	100	96
Среднее значение 6 капсул	94	98	94	99	97	99	98
% RSD	4,0%	2,5%	3,0%	5,3%	2,3%	0,9%	2,1%

Таблица 6

Капсулы симвастатин/лизиноприл/аспирин, 20/20/81 мг	% Растворения 20 мг симвастатина за 45 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяца
1	103	103	105	98	99	100	97
2	105	89	98	101	101	105	100
3	103	98	101	97	102	92	103
4	92	104	105	103	101	104	93
5	95	90	106	104	98	99	96
6	95	104	99	102	85	81	92
Среднее значение 6 капсул	99	98	102	101	98	97	97
% RSD	5,5%	7,1%	3,4%	2,8%	6,5%	9,3%	4,3%

Таблица 7

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 40/10/81 мг	% Растворения 40 мг симвастатина за 45 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяц а
1	94	95	95	95	92	95	96
2	94	94	97	96	84	98	99
3	86	90	96	82	94	97	94
4	93	98	93	89	95	96	92
5	98	97	96	97	89	93	95
6	92	95	87	99	96	85	96
Среднее значение 6 капсул	93	94	94	93	92	94	95
% RSD	4,2%	2,5%	3,9%	6,8%	4,9%	5,0%	2,5%

Таблица 8

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 40/20/81 мг	% Растворения 40 мг симвастатина за 45 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяц а
1	103	103	104	105	105	105	105
2	109	107	107	106	106	107	104
3	105	103	108	107	106	104	102
4	107	104	109	99	106	98	105
5	104	103	107	102	107	104	104
6	105	102	102	106	109	102	103
Среднее значение 6 капсул	106	104	106	104	107	103	104
% RSD	4,0%	2,5%	3,0%	5,3%	2,3%	0,9%	2,1%

Таблица 9

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 20/10/81 мг	% Растворения 10 мг лизиноприла за 30 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25 25 °C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяц а
1	101	104	102	104	100	101	101
2	102	106	102	100	101	102	101
3	105	105	102	105	102	100	101
4	99	103	102	104	101	102	101
5	100	106	105	103	102	101	101
6	106	106	105	101	100	102	100
Среднее значение 6 капсул	102	105	103	103	101	101	101
% RSD	2,7%	1,2%	1,5%	1,9%	0,9%	0,8%	0,5%

Таблица 10

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 20/20/81 мг	% Растворения 20 мг лизиноприла за 30 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяц а
1	104	105	107	105	103	107	106
2	105	107	105	106	105	103	106
3	107	101	109	105	104	106	107
4	105	107	108	106	104	105	106
5	107	105	107	102	102	108	105
6	106	101	105	104	102	106	103
Среднее значение капсул	106	104	107	105	103	106	105
% RSD	1,1%	2,6%	1,5%	1,4%	1,2%	1,6%	1,2%

Таблица 11

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 40/10/81 мг	% Растворения 10 мг лизиноприла за 30 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяц а
1	96	102	101	103	101	102	99
2	100	103	103	103	104	105	102
3	99	102	100	100	99	105	99
4	99	101	102	102	104	104	99
5	99	101	101	103	104	103	100
6	99	99	100	101	102	105	101
Среднее значение капсул	99	101	101	102	102	104	100
% RSD	1,4%	1,3%	1,2%	1,2%	2,0%	1,2%	1,3%

Таблица 12

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 40/20/81 мг	% Растворения 20 мг лизиноприла за 30 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (начало)	3 месяца	6 Месяцев	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяц а
1	110	106	98	107	105	104	106
2	108	107	108	110	102	107	102
3	105	105	108	109	107	102	109
4	107	108	108	99	107	102	106
5	108	98	99	104	105	106	105
6	107	109	108	108	110	99	104
Среднее значение капсул	108	106	105	106	106	103	105
% RSD	1,5%	3,7%	4,7%	3,8%	2,5%	2,8%	2,2%

Таблица 13

Капсулы симвастатин/ лизиноприл/ аспирин, 40/20/81 мг	% Растворения 81 мг аспирина за 90 минут после хранения (в месяцах) капсул при 25°C/60% RH						
	0 (нача ло)	3 месяца	6 Месяце в	9 Месяцев	12 Месяцев	18 Месяцев	24 Месяца
1	98	100	99	99	98	100	102
2	95	96	98	97	97	97	93
3	100	97	97	101	96	96	93
4	93	96	97	95	101	101	98
5	96	98	98	100	100	100	98
6	99	98	94	99	102	94	97
Среднее значение капсул	97	98	97	99	99	98	97
% RSD	2,7%	1,6%	1,8%	2,2%	2,4%	2,8%	3,5%

Следует понимать, что, хотя изобретение было описано вместе с вариантами осуществления, изложенными выше, предыдущее описание, а также последующие примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения. Кроме того, следует понимать, что варианты осуществления и примеры, изложенные в настоящем документе, не являются исчерпывающими, и что модификации и варианты изобретения будут очевидны специалистам в данной области без отклонения от объема и сущности изобретения.

Экспериментальная часть

Следующие ниже примеры представлены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное описание способов получения и использования аспектов и вариантов осуществления изобретения, как описано в настоящем документе. Несмотря на то, что были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении таких переменных, как количества, температура и т.п., следует учитывать погрешность эксперимента и отклонения. Если не указано иное, части являются массовыми долями, температура выражена в градусах Цельсия, а давление равно атмосферному или близко к нему. Все компоненты были коммерчески доступными, если не указано иное.

Пример 1

Получение таблеток аспирина, покрытых энтеросолюбильной оболочкой

90 кг Ацетилсалициловой кислоты (RHODINE® 2368, Rhodia Chimie Corp., Boulogne, France) пропускали через сито #20 меш (Egweka GmbH, Germany) с осциллятором и просеянную ацетилсалициловую кислоту откладывали. Отдельно 6300 г порошковой целлюлозы (ELCEMA™ Type G 250, Degussa AG, Frankfurt, Germany) пропускали через сито #20 меш с осциллятором и просеянную порошковую целлюлозу откладывали. Просеянную ацетилсалициловую кислоту и просеянную порошковую целлюлозу смешивали вместе в V-образном смесителе (смеситель Patterson Kelley 0,084 м³, Keith Machinery Corp., New York, USA) и перемешивали в течение 15 минут (скорость смесителя 20 об/мин; I-bar off). Затем 700 г стеариновой кислоты (HYSTRENE® 5016, PMC Biogenix, Inc. Memphis, Tennessee, USA) пропускали через сито #30 (Newark Wire Cloth Company, New Jersey, USA) и добавляли к смеси в V-образном смесителе и перемешивали в течение приблизительно шести минут (скорость смесителя 20 об/мин; I-bar off). Смесь выгружали из V-образного смесителя и прессовали в таблетки (Kikusui Libra tablet press, Kikusui Seisakusho Limited, Kyoto Japan). К таблеткам по порядку добавляли следующие покрытия: OPADRY® Clear (BPSI Holdings, LLC, Delaware, USA) наносили на таблетки в качестве подслоя; ACRYL-EZE® (BPSI Holdings, LLC, Delaware, USA) наносили на таблетки для создания энтеросолюбильного покрытия; и второе нанесение OPADRY Clear наносили на таблетки в качестве верхнего покрытия.

Пример 2

Получение капсул с фиксированными дозами симвастатина/лизиноприла с гранулированием активных средств

Капсулы 40 мг симвастатина/10 мг лизиноприла/81 мг аспирина получали следующим образом.

Получение раствора для гранулирования:

3 г консерванта ВНА (лабораторный запас, доступный от Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) добавляли в 250 мл флакон со 128 г этанола (96%), помеченный "Раствор ВНА для гранулирования." Содержимое флакона энергично перемешивали в течение четырех минут, и откладывали. Отдельно 1600 г очищенной воды добавляли в тарированный контейнер SS, помеченный "Раствор повидона для гранулирования", и перемешивали вертикальной мешалкой до тех пор, пока не создавался вихрь (примерно одна минута), после чего в контейнер добавляли 1600 г этанола (96%). Продолжая перемешивание, в контейнер медленно добавляли 432 г повидона-связующего (PLASDONE® K-29/32, ISP Investments LLC, Wilmington, Delaware, USA), продолжая перемешивание при 350 об/мин до полного растворения повидона

(приблизительно десять минут). Другой контейнер SS, помеченный "Дополнительный раствор для гранулирования", получали на случай, если во время гранулирования потребуются дополнительный раствор для гранулирования. "Дополнительный раствор для гранулирования" получали путем смешивания 320 г очищенной воды и 320 г этанола (96%) в контейнере SS и перемешивания в течение одной минуты при 100 об/мин.

Гранулирование:

6400 г симвастатина (Hetero Labs Limited, Hyderabad India) и 1749 г лизиноприла (Farm Hispania S.A., Barcelona Spain) смешивали вместе в течение пяти минут (скорость лопастной мешалки 300 об/мин; скорость измельчителя 1800 об/мин) в резервуаре 65 л гранулятора с большим усилием сдвига (Fiedler PMA 65 25, T.K. Fielder Limited). Затем насос гранулятора с большим усилием сдвига калибровали для подачи 38 (± 15) г/мин для раствора ВНА для гранулирования и 384 г (± 15) г/мин для раствора повидона для гранулирования. Раствор ВНА добавляли к смеси симвастатин/лизиноприл в резервуаре 65 л со скоростью 38 г/мин при перемешивании в течение пяти минут (скорость лопастной мешалки 300 об/мин; скорость измельчителя выключена). После пятиминутного перемешивания (и после добавления всего раствора ВНА для гранулирования), крышку резервуара открывали, стенки резервуара очищали, и резервуар перемешивали в течение еще одной минуты (скорость лопастной мешалки 300 об/мин; скорость измельчителя выключена). Затем 5227 г частично прежелатинизированного кукурузного крахмала (STARCH 1500®, BPSI Holdings LLC, Wilmington, Delaware, USA) добавляли к смеси симвастатин/лизиноприл/ВНА в резервуаре 65 л и перемешивали в течение двух минут (скорость лопастной мешалки 300 об/мин; скорость измельчителя выключена). Затем в резервуар 65 л добавляли раствор повидона для гранулирования со скоростью 384 г/мин при перемешивании (скорость лопастной мешалки 300 об/мин; скорость измельчителя 1800 об/мин) в течение приблизительно 10 минут. Измерения массы смеси производили каждые две минуты в течение 10-минутного прогона. После 10-минутного перемешивания (и после добавления всего раствора повидона для гранулирования), крышку резервуара открывали, стенки резервуара очищали, и резервуар перемешивали еще две минуты (скорость лопастной мешалки 300 об/мин; скорость измельчителя 1800 об/мин). Поскольку смесь симвастатина/лизиноприла была тщательно гранулирована, в дополнительном растворе для гранулирования не было необходимости.

Затем гранулированную смесь симвастатина/лизиноприла выгружали из гранулятора и пропускали через сито #6 меш (Newark Wire Cloth Company, New Jersey, USA) и помещали в сушильный шкаф (Gruenberg L18h27-0SS, Gruenberg Oven Company, Pennsylvania, USA) для сушки при 55-60°C до тех пор, пока значение LOD (потери при сушке) не составило более 3,5% (приблизительно два часа).

После взвешивания высушенное уплотненное вещество симвастатин/лизиноприл просеивали через сито #20 меш (Newark Wire Cloth Company, New Jersey, USA). Все вещество, которое не прошло через просеивание, измельчали с использованием Quadro COMIL® 197 (Ultra, Quadro Engineering Corp, Waterloo, Ontario, Canada), оборудованного ситом 991 микрон (спейсер 0,76 см; скорость мельницы 1500 об/мин). Просеянные измельченные гранулы собирали, взвешивали и тарировали в специальный контейнер, помеченный "Просеянные и измельченные гранулы".

Смешивание:

Отдельно 144 г коллоидного диоксида кремния (CAB-O-SIL® M5-P, Cabot Corp., Boston, Massachusetts, USA) и 311 г стеариновой кислоты (HYSTJAENE® 5016, PMC Biogenix, Inc. Memphis, Tennessee, USA) пропускали через сито #20 меш (Newark Wire Cloth Company, New Jersey, USA). Просеянное высушенное уплотненное вещество симвастатин/лизиноприл вместе с коллоидным диоксидом кремния и стеариновой кислотой затем смешивали в V-образном смесителе (смеситель Patterson Kelley 0,028 м³, Keith Machinery Corp. New York, USA) в течение 10 минут (скорость смесителя 25 об/мин; I-bar off). Затем 145 г стеарата магния (HYQUAL™, Avantor Performance Materials, LLC Center Valley, Pennsylvania, USA) пропускали через сито #30 меш (Newark Wire Cloth Company, New Jersey, USA) и добавляли в V-образный смеситель с перемешиванием в течение трех минут (скорость смесителя 25 об/мин; I-bar off). По завершении смешивания брали образцы однородности смеси. Конечную смесь симвастатина/лизиноприла выгружали из V-образного смесителя и инкапсулировали с таблетками аспирина с энтеросолюбильным покрытием, полученным в соответствии с процедурой примера 1.

Пример 3

Получение капсул с фиксированными дозами симвастатина/лизиноприла с отдельным гранулированием активных средств

Процедуру примера 2 осуществляли со следующим изменением. На стадии гранулирования лизиноприл гранулируют в грануляторе с большим усилием сдвига и откладывают в сухой форме. Симвастатин гранулируют, как описано в Примере 2, и раствор ВНА для гранулирования добавляют к смеси симвастатина при перемешивании. После тщательного перемешивания симвастатина в смесь симвастатина добавляют сухой лизиноприл при перемешивании. Остальную часть процедуры осуществляли так, как описано в примере 2.

Пример 4

Получение капсул с фиксированными дозами симвастатина/лизиноприла с отдельным гранулиро-

ванием активных средств

Процедуру примера 2 осуществляли со следующим изменением. На стадии гранулирования симва- статин гранулировали в грануляторе с большим усилием сдвига с раствором ВНА для гранулирования, и отдельно лизиноприл гранулировали в грануляторе с большим усилием сдвига с раствором повидона для гранулирования (один из двух растворов откладывается, а другой остается в грануляторе). Два отдель- ных раствора для гранулирования объединяли вместе в грануляторе с большим усилием сдвига с добав- лением прежелатинизированного крахмала и смешивали. Остальную часть процедуры осуществляли так, как описано в примере 2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения комбинированной лекарственной формы с фиксированными дозами для лече- ния сердечно-сосудистых заболеваний, включающий:

смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарст- венного средства в первом растворе для гранулирования, включающем консервант, с образованием пер- вой гранулированной смеси, где первый раствор для гранулирования не содержит связующее;

добавление второго раствора для гранулирования, включающего связующее, к первой гранулиро- ванной смеси с образованием второй гранулированной смеси, содержащей лекарственное средство, сни- жающее холестерин, и антигипертензивное лекарственное средство, где смешивание лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего холестерин, по сравнению с одиночным составом лекарственного средства, снижающего холестерин;

сушку второй гранулированной смеси с образованием отдельных гранул, содержащих комбинацию лекарственного средства, снижающего холестерин, и антигипертензивного лекарственного средства; и

формирование фармацевтической лекарственной формы, включающей отдельные гранулы, где рас- творение лекарственного средства, снижающего холестерин, в лекарственной форме составляет 100% через 45 минут.

2. Способ по п.1, где консервант выбран из группы, состоящей из парабенов, кислот и их солей, четвертичных аммониевых соединений, спиртов, бигуанидинов, фенолов, фенольных антиоксидантов и их комбинаций.

3. Способ по п.1, где консервант солюбилизирован в жидкости, выбранной из группы, состоящей из воды, этанола, изопропанола и их комбинаций.

4. Способ по п.1, где первый раствор для гранулирования включает бутилированный гидроксисти- зол (ВНА), солюбилизированный в этаноле.

5. Способ по п.1, где связующее выбрано из группы, состоящей из сахаридов, полисахаридов, са- харных спиртов, белков, синтетических полимеров и их комбинаций.

6. Способ по п.1, где связующее солюбилизировано в жидкости, выбранной из группы, состоящей из воды, этанола, изопропанола и их комбинаций.

7. Способ по п.1, где второй раствор для гранулирования включает поливинилпирролидон (ПВП), солюбилизированный в воде и растворе этанола.

8. Способ по п.1, где антигипертензивное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов.

9. Способ по п.8, где ингибитор АПФ выбран из группы, состоящей из беназеприла, каптоприла, эналаприла, фозиноприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла, трандола- прила и их комбинаций.

10. Способ по п.8, где ингибитор рецептора ангиотензина выбран из группы, состоящей из азилсар- тана, кандесартана, эпросартана, ирбесартана, телмисартана, валсартана, лозартана, олмесартана, энтре- сто, бивальсона и их комбинаций.

11. Способ по п.8, где бета-блокатор выбран из группы, состоящей из бетаксолола, пиндолола, аце- бутолола, атенолола, биспролола фумарата, карведилола, эсмолола, лабеталола, метопролола, надолола, небиволола и их комбинаций.

12. Способ по п.1, где лекарственное средство, снижающее холестерин, представляет собой статин, выбранный из группы, состоящей из аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, питаваста- тина, симвастатина, розувастатина и их комбинаций.

13. Способ по п.1, где лекарственное средство, снижающее холестерин представляет собой нестатин, выбранный из группы, состоящей из эзетимиба, гемфиброзила, фенофибровой кислоты, эмфибро- зила, ломитапида и их комбинаций.

14. Способ по п.1, где антигипертензивное лекарственное средство представляет собой ингибитор АПФ и лекарственное средство, снижающее холестерин, представляет собой статин.

15. Способ получения комбинированной лекарственной формы с фиксированной дозой для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий:

смешивание симвастатина и лизиноприла в первом растворе для гранулирования, содержащем консервант бутилированный гидроксанизол (ВНА), с образованием первой гранулированной смеси, где первый раствор для гранулирования не содержит связующего;

добавление второго раствора для гранулирования, содержащего связующее, к первой гранулированной смеси с образованием второй гранулированной смеси, где смешивание симвастатина и лизиноприла в первом и втором растворах для гранулирования увеличивает растворимость в воде лекарственного средства, снижающего уровень холестерина, по сравнению с одиночным составом лекарственного средства, снижающего холестерин;

сушку второй гранулированной смеси с образованием отдельных гранул, содержащих комбинацию симвастатина и лизиноприла; и

формирование фармацевтической лекарственной формы, содержащей отдельные гранулы и аспирин, где растворение симвастатина в лекарственной форме составляет 100% за 45 минут.

16. Способ по п.15, где первый раствор для гранулирования дополнительно содержит дополнительный консервант, выбранный из группы, состоящей из парабенов, кислот и их солей, четвертичных аммониевых соединений, спиртов, бигуанидинов, фенолов, фенольных антиоксидантов и их комбинаций.

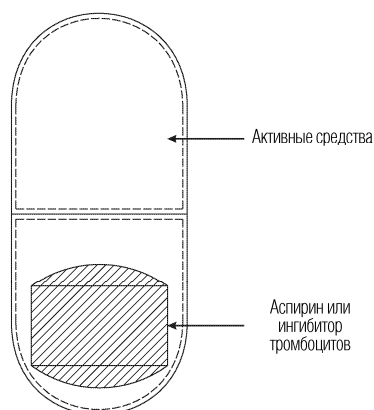
17. Способ по п.15, где консервант ВНА растворяют в жидкости, выбранной из группы, состоящей из воды, этанола, изопропанола и их комбинаций.

18. Способ по п.15, где консервант ВНА растворяют в этаноле.

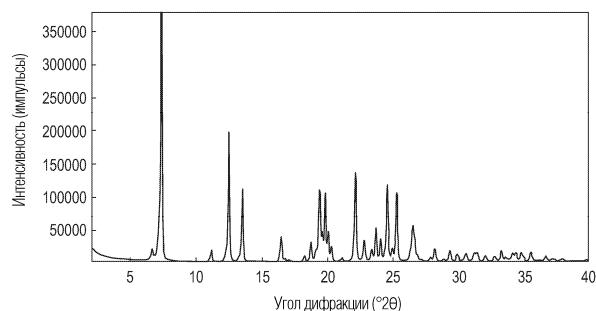
19. Способ по п.15, где связующее выбирают из группы, состоящей из сахаридов, полисахаридов, сахарных спиртов, белков, синтетических полимеров и их комбинаций.

20. Способ по п.15, где связующее растворяют в жидкости, выбранной из группы, состоящей из воды, этанола, изопропанола и их комбинаций.

21. Способ по п.15, где второй раствор для гранулирования содержит поливинилпирролидон (ПВП), солюбилизированный в растворе воды и этанола.

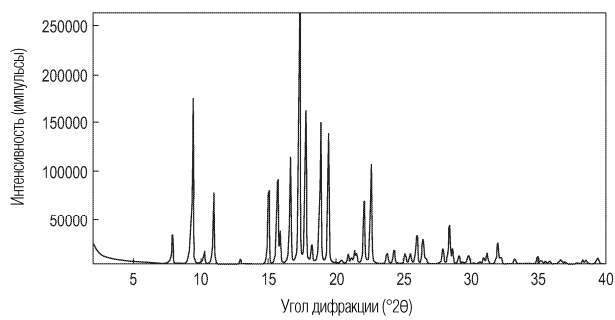


Фиг. 1

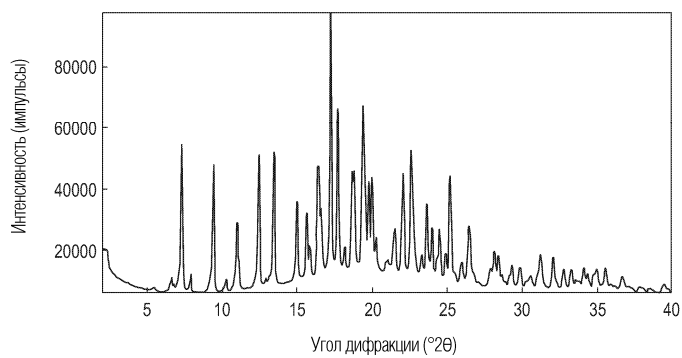


Фиг. 2

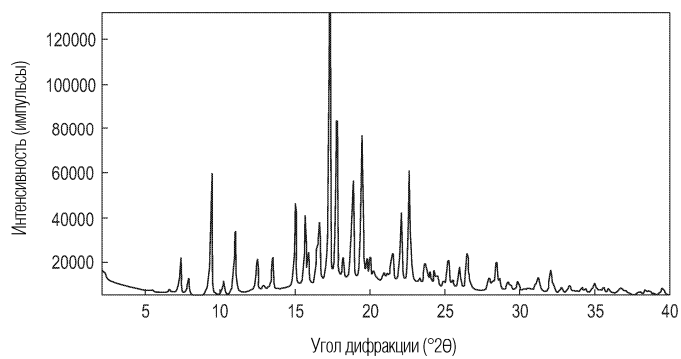
046277



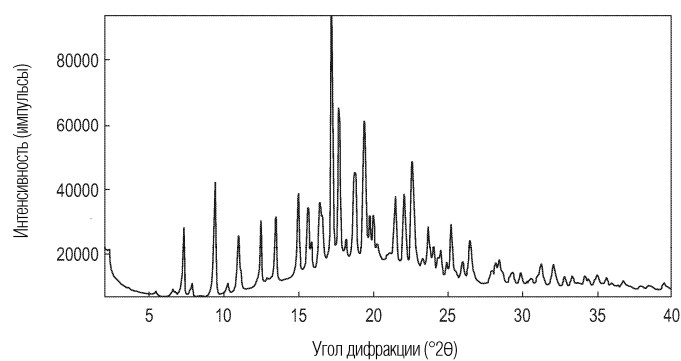
Фиг. 3



Фиг. 4А

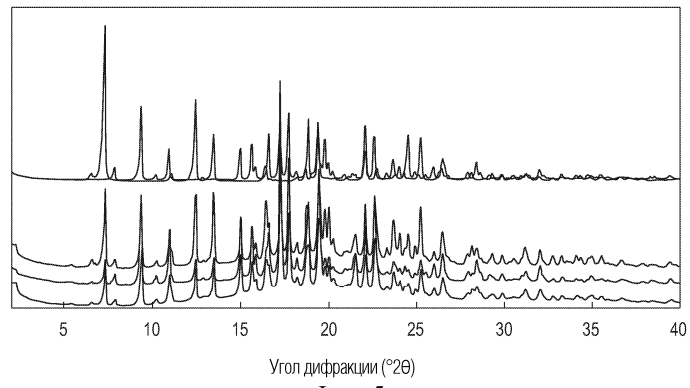


Фиг. 4В



Фиг. 4С

046277



Фиг. 5

