

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992754 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.27

(51) Int. Cl. A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.07.10

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/533,332; 62/538,936

(32) 2017.07.17; 2017.07.31

(33) US

(86) PCT/US2018/041378

(87) WO 2019/018155 2019.01.24

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Аллгайер Мэтью Карл, Чжан Тони
Яньтао (US)

(74) Представитель:

Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к твердым пероральным композициям с фиксированной дозой метформина, аторвастатина и валсартана или их фармацевтически приемлемым солям, способам их получения и применению композиции для лечения определенных заболеваний.

201992754 A1

201992754

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Настоящее изобретение относится к твердым пероральным композициям с фиксированной дозой, содержащим метформин, аторвастатин и валсартан; или соответствующие фармацевтически приемлемые соли и способы их получения. Твердые пероральные композиции полезны при лечении пациента, нуждающегося в лечении диабета 2 типа или предиабета.

Диабет 2 типа является все более распространенным заболеванием, которое часто приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. Диабет может сопутствовать сердечно-сосудистым заболеваниям. Ухудшающееся сердечно-сосудистое здоровье пациента с диабетом может быть связано с увеличенными медицинскими расходами и может привести к смерти. Существует потребность в пероральном лечении одним продуктом, который можно применять для лечения или облегчения гипергликемии, связанной с диабетом 2 типа, и для облегчения или лечения сопутствующих заболеваний, таких как гиперлипидемия и/или гипертония. Литература показывает, что ранний интенсивный контроль уровня глюкозы в крови, артериального давления и уровня холестерина в крови снижает риск основных клинических исходов, включая смерть, при диабете. См., *Chan, J. C. N., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 969–79.*

Желательна трехкомпонентная таблетка, содержащая метформин, аторвастатин и валсартан, однако комбинация с фиксированными дозами представляет собой несколько проблем при производстве и разработке. Существует склонность к тому, что один или несколько компонентов реагируют друг с другом во время производства, хранения, распространения и/или использования. В частности, пациент должен проглатывать трехкомпонентную таблетку с фиксированной дозой без раздавливания или раскалывания таблетки, поскольку преждевременный контакт между компонентами может привести к нежелательным примесям и нежелательным изменениям физической формы, влияющим на профили растворения лекарственного средства. Фармацевтические составы, содержащие два фармацевтически активных ингредиента, для применения при лечении диабета 2 типа, известны. Такие составы имеются в продаже. Например, Invokamet XRTM содержит канаглифлозин и метформин гидрохлорид XR, Kombiglyze XRTM содержит саксаглиптин и метформин гидрохлорид XR. Существуют дополнительные известные двухкомпонентные композиции с фиксированной дозой для применения при лечении диабета 2 типа, каждый с метформином и либо ингибитором SGLT2, либо ингибитором DPP4.

По-прежнему существует потребность в одном продукте для лечения диабета 2 типа путем комплексного регулирования уровня сахара и липидов в крови и артериального давления. Комбинация с фиксированной дозой обеспечивает преимущества удобства для пациентов и улучшает соблюдение режима приема лекарства в соответствующей дозе и через предписанные интервалы времени (см., например, *Pan et al., J. Gen. Intern. Med. 23(5): 611-4, 2008*). В частности, существует потребность в одном комбинированном продукте, который достаточно мал, чтобы его можно было легко проглотить взрослому человеку, при этом оставаясь стабильным и, в то же время, сохраняя характеристики растворения активных компонентов, присущие соответствующим коммерчески доступным продуктам для монотерапии.

Композиции по настоящему изобретению обеспечивают лечение, которое может улучшить гликемический контроль у пациентов, нуждающихся в этом, и дополнительно одновременно лечить гиперлипидемию и/или гипертонию, которая может быть связана или вызвана повышенным уровнем глюкозы в крови, у нуждающегося в этом пациента.

Настоящее изобретение представляет собой пероральную композицию в одном продукте, содержащую три фармацевтически активных ингредиента в фиксированной дозе метформина, аторвастатина и валсартана или их фармацевтически приемлемые соли, при этом композиция содержит двухслойную часть, включающую слой метформина и слой валсартана; и покрытие аторвастатина с немедленным высвобождением. Настоящее изобретение предлагает композиции с фиксированной дозой, которые являются стабильными и имеют желательные характеристики растворения.

В частности, настоящее изобретение представляет собой твердую пероральную композицию с фиксированной дозой, содержащую

двухслойную часть, содержащую

- a. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль; и одно или несколько вспомогательных веществ; и
- b. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ;

и дополнительно содержащий слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль; и одно или несколько вспомогательных веществ.

В альтернативном варианте реализации настоящее изобретение предусматривает твердую пероральную композицию с фиксированной дозой, содержащую:

а. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформина гидрохлорид XR или метформина гидрохлорид; и одно или несколько вспомогательных веществ;

5 б. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан и одно или несколько вспомогательных веществ;

с. слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль; и одно или несколько вспомогательных веществ.

10 В одном варианте реализации метформин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой метформина гидрохлорид.

В одном варианте реализации слой с замедленным высвобождением содержит метформина гидрохлорид, гипромеллозу и микрокристаллическую целлюлозу. Предпочтительно слой с замедленным высвобождением дополнительно содержит стеарат магния и коллоидный диоксид кремния.

15 В одном варианте реализации метформина гидрохлорид присутствует в виде гранул, которые дополнительно содержат повидон и стеарат магния. В дополнительном варианте реализации слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин, дополнительно содержит стеарилфумарат натрия или стеарат магния; микрокристаллическую целлюлозу и коллоидный диоксид кремния.

20 В одном варианте реализации метформина гидрохлорид присутствует в единичной дозе, выбранной из группы, состоящей из примерно 250, примерно 500 и примерно 750 мг, предпочтительно примерно 500 мг.

В одном варианте реализации валсартан или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой валсартан.

25 В одном варианте реализации валсартан присутствует в единичной дозе, выбранной из группы, состоящей из около 40, около 50, около 60, около 70 и около 80 мг, предпочтительно около 80 мг.

В одном варианте реализации аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой аторвастатина кальция тригидрат.

30 В одном варианте реализации аторвастатина кальция тригидрат присутствует в виде единичной дозы, выбранной из группы, состоящей из около 5, около 10, около 15 и около 20 мг, предпочтительно около 10 мг.

Вариантом реализации данного изобретения является твердая пероральная композиция с фиксированной дозой, содержащая

двухслойную часть, содержащую

а) слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом доза метформина в единичной дозе составляет около 500 мг;

5 b) слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, при этом доза валсартана в стандартной дозе составляет около 80 мг;

и дополнительно содержащая

10 слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом доза аторвастатина в стандартной дозе составляет около 10 мг.

В дополнительном варианте реализации твердая пероральная композиция с фиксированной дозой содержит

двухслойную часть, содержащую:

15 а. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформина гидрохлорид в единичной дозе, составляющей около 500 мг;

 b. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан в единичной дозе, составляющей около 80 мг;

и дополнительно содержит

20 слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатина кальция тригидрат в единичной дозе, составляющей около 10 мг.

В альтернативном варианте реализации настоящее изобретение предусматривает твердую пероральную композицию с фиксированной дозой, содержащую

25 а. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформина гидрохлорид или метформин XR; и одно или несколько вспомогательных веществ;

 b. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан и одно или несколько вспомогательных веществ;

30 c. слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатина кальция тригидрат; и одно или несколько вспомогательных веществ.

В одном варианте реализации композиция представляет собой таблетку, предпочтительно таблетку, которая имеет фармацевтически приемлемый размер для того, чтобы взрослый человек мог проглотить ее целиком.

Настоящее изобретение предусматривает способ получения твердой композиции с фиксированной дозой по настоящему изобретению, включающий формирование прессованной двухслойной части, содержащей:

- a. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ; и
 - b. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ;
- и покрытие слоем покрытия с немедленным высвобождением, содержащим аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль; и одно или несколько вспомогательных веществ.

В настоящем документе также представлен способ получения твердой пероральной композиции с фиксированной дозой, содержащей

- a. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформина гидрохлорид и одно или несколько вспомогательных веществ
- b. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько вспомогательных веществ
- c. слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько вспомогательных веществ,

в котором композицию с фиксированной дозой получают в виде прессованной двухслойной таблетки, содержащей слои а) метформина и слой b) валсартана; и покрытый слоем активного покрытия c) аторвастатина.

В одном варианте реализации рН слоя покрытия немедленного высвобождения, содержащего аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, поддерживают на уровне или выше рН 6.

В одном варианте реализации композиция с фиксированной дозой дополнительно содержит промежуточный слой покрытия между двухслойной частью, который содержит слои метформина и валсартана, и слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин. Верхнее покрытие немедленного высвобождения также может быть нанесено поверх слоя покрытия немедленного высвобождения, содержащего аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

Композиция с фиксированной дозой преимущественно полезна для лечения пациента, нуждающегося в лечении диабета 2 типа, или пациента с риском развития диабета 2 типа. Композиция с фиксированной дозой может быть полезна для лечения пациента, нуждающегося в лечении предиабета. Композиция с фиксированной дозой полезна при лечении пациента, нуждающегося в лечении метаболического синдрома. Композиция с фиксированной дозой может быть полезна для лечения пациента, нуждающегося в лечении предиабета и одного или двух состояний, выбранных из группы, состоящей из гипертонии и гиперлипидемии. Композиция с фиксированной дозой может быть полезна для лечения пациента, нуждающегося в лечении диабета 2 типа и одного или двух состояний, выбранных из группы, состоящей из гипертонии и гиперлипидемии.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения сахарного диабета 2 типа у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества композиции по настоящему изобретению. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения предиабета у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества композиции по настоящему изобретению. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения метаболического синдрома у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение предусматривает композицию по настоящему изобретению для применения в терапии. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию по настоящему изобретению для применения в лечении сахарного диабета 2 типа. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию по настоящему изобретению для применения в лечении предиабета. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает композицию для применения в лечении метаболического синдрома.

Настоящее изобретение предусматривает применение композиции по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения сахарного диабета 2 типа. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает применение композиции по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения предиабета. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает применение композиции по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения метаболического синдрома.

В конкретном варианте реализации пациент, которого лечат от диабета 2 типа или предиабета, также нуждается в лечении от гипертонии и/или гиперлипидемии.

В конкретном варианте реализации композицию с фиксированной дозой по настоящему изобретению вводят пациенту один раз в день.

Фармацевтически приемлемые соли и общая методика их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, P. Stahl, *et al.*, Handbook of
5 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977.

В предпочтительном варианте реализации изобретения фармакокинетические параметры площади под кривой (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) для каждого компонента находятся в пределах 90% доверительного интервала 80–125% нормативно
10 утвержденной монотерапии.

Используемый в настоящем документе термин «около» означает плюс или минус 10%. Предпочтительно термин «около» означает плюс или минус 5%.

Используемый в настоящем документе термин «таблетка» означает пероральную фармацевтическую лекарственную форму всех размеров и форм. В одном варианте
15 реализации таблетку прессуют. В одном варианте реализации таблетка может проглатываться взрослым без разрушения или дробления таблетки.

Термин «предиабет» представляет собой состояние, при котором индивидуум предрасположен к развитию сахарного диабета 2 типа.

Термин «лечение» включает терапевтическое воздействие на пациента, у которого
20 диагностировано заболевание. Терапевтическое воздействие может быть симптоматическим воздействием для облегчения симптомов заболевания или может останавливать или замедлять развитие заболевания.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый размер» означает размер, который в целом подходит для глотания целиком взрослым
25 человеком без разламывания, дробления или измельчения. Как правило, самый большой размер таблетки не должен превышать около 22 мм. Используемый в настоящем документе термин «наибольшая площадь поперечного сечения» означает наибольшую площадь поперечного сечения таблетки, которая лежит в плоскости, перпендикулярной самой длинной оси таблетки. Если форма является нестандартной, такой как
30 пятиугольник, треугольник, ромб и тому подобное, то наибольшая площадь поперечного сечения будет площадью наименьшего круга, овала или эллипса, которая бы полностью охватывала форму поперечного сечения. В одном варианте реализации композиция с фиксированной дозой имеет овальную форму с размерами менее 22 мм на 11 мм, предпочтительно менее 20 мм на 11 мм. Может быть предпочтительным, чтобы

фармацевтически приемлемый размер имел овальную или продолговатую форму, меньшую или равную примерно 20 мм на 10 мм, предпочтительно примерно 14 мм на 9 мм. Может быть предпочтительным, чтобы фармацевтически приемлемый размер имел круглую форму диаметром менее 11 мм. Толщина композиции с фиксированной дозой может варьироваться, но предпочтительно она находится в диапазоне от 7 мм до 9 мм.

Используемый в настоящем документе термин «замедленное высвобождение» означает, что активное вещество постепенно высвобождается из композиции. Как правило, активное вещество высвобождается в течение 12 часов после введения.

Предпочтительно активное вещество, в частности, метформин или его фармацевтически приемлемая соль, высвобождается в течение периода от 10 до 12 часов. Высвобождение активного вещества из композиции (растворение) измеряют в буфере с pH 6,8 с использованием обычного испытания на растворение.

Используемый в настоящем документе термин «немедленное высвобождение» означает, что большая часть активного вещества быстро высвобождается из композиции.

Предпочтительно, по меньшей мере 80% активного вещества высвобождается в течение 30 минут после введения, предпочтительно в течение 15 минут. Высвобождение активного вещества из композиции (растворение) измеряют в буфере с pH 6,8 с использованием обычного испытания на растворение.

Используемый в настоящем документе термин «гипромеллоза» означает гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). Примером коммерчески доступной гипромеллозы является Methocel[™] K100M.

Используемый в настоящем документе термин «метформин» относится к метформину или его фармацевтически приемлемой соли. Метформин является хорошо известным, коммерчески доступным лекарственным средством для применения в лечении диабета 2 типа. Метформин химически описывается как 1,1-диметилбигуанид. Такие фармацевтически приемлемые соли метформина включают, например, метформина гидрохлорид, соль метформина фумарат, соль метформина сукцинат, соль метформина гидробромид, соль метформина p-хлорфеноксиацетат и метформина эмбонат, и другие известные соли метформина с одно- и двухосновными карбоновыми кислотами. Соль метформина гидрохлорид является предпочтительной фармацевтически приемлемой солью.

Метформин предпочтительно вводят в виде состава с замедленным высвобождением, также известного как XR или ER, метформина гидрохлорида. Примеры

составов метформина с замедленным высвобождением известны, например, US 6723340, US 6340475 и US 6660300.

Предпочтительно, чтобы метформин или его фармацевтически приемлемая соль присутствовали в составе с замедленным высвобождением, содержащем полимер, контролирующий скорость диффузии, такой как, но без ограничения, гипромеллоза, разбавители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния и коллоидный диоксид кремния. Дополнительный предпочтительный слой метформина включает грануляцию метформина гидрохлорида с повидоном и стеаратом магния, при этом грануляцию метформина смешивают с гипромеллозой и микрокристаллической целлюлозой, диоксидом кремния и стеаратом магния. Еще один предпочтительный слой метформина включает грануляцию метформина гидрохлорида около 95% по массе, повидона около 4,5% по массе и стеарата магния около 0,5% по массе. В дополнительном варианте реализации грануляцию метформина объединяют с гипромеллозой, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния и коллоидным диоксидом кремния.

В одном варианте реализации метформин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в виде гранул. В дополнительном варианте реализации гранулы метформина дополнительно содержат связующее, например, повидон и натрий-карбоксиметилцеллюлозу, и, необязательно, смазывающее вещество, например, стеарат магния, стеарилфумарат натрия и стеариновую кислоту. Предпочтительным связующим в гранулах является повидон. Повидон может присутствовать в количестве до 5% по массе гранул, предпочтительно около 4,5%. Предпочтительным смазывающим веществом в гранулах является стеарат магния. Стеарат магния может присутствовать в количестве до 1% от массы гранул, предпочтительно около 0,5%.

Предпочтительным контролирующим растворение полимером в слое с замедленным высвобождением, содержащем метформин или его фармацевтически приемлемую соль, является гипромеллоза. Гипромеллоза K200M, гипромеллоза K100M и гипромеллоза K15M являются предпочтительными. Гипромеллоза K100M является особенно предпочтительной. Гипромеллоза может присутствовать в количестве от 20 до 45 по массе от этого слоя с замедленным высвобождением, предпочтительно от 33 до 42% по массе, и более предпочтительно от 35 до 39% по массе.

Предпочтительно гипромеллоза имеет вязкость от около 4000 мПа·с до около 200000 мПа·с, более предпочтительно от примерно 50000 до примерно 200000 мПа·с, и более предпочтительно от 80000 до 120000 мПа·с, измеренную в виде 2% раствора в воде. Вязкость около 100000 мПа·с (K100M) может быть предпочтительной.

В одном варианте реализации слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит, в дополнение к гранулам метформина, микрокристаллическую целлюлозу. Микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в количестве от 0,5 до 15% по массе от этого слоя с замедленным высвобождением, более предпочтительно от 5 до 10% по массе.

В дополнительном варианте реализации слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит, помимо гранул метформина, коллоидный диоксид кремния. Коллоидный диоксид кремния может присутствовать в количестве до 1% по массе от этого слоя с замедленным высвобождением.

В дополнительном варианте реализации слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит, помимо гранул метформина, смазывающее вещество, например, стеарилфумарат натрия, стеарат магния или стеариновую кислоту. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарилфумарат натрия. Смазывающее вещество, в частности, стеарилфумарат натрия, может присутствовать в количестве до 1% по массе от этого слоя с замедленным высвобождением.

Слой с замедленным высвобождением композиции, которая содержит метформин или его фармацевтически приемлемую соль, можно получать с использованием обычных способов таблетирования, которые включают стадии смешивания, измельчения и изготовления, которые широко практикуются и хорошо известны специалистам в данной области техники. Может быть предпочтительным, чтобы метформин был смешанным в сухом виде.

Слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно имеет общую массу не более 1000 мг. Более предпочтительно, он имеет общую массу от 900 до 1000 мг. В конкретном варианте реализации этот слой имеет общую массу, которая меньше общей массы таблетки утвержденного к применению препарата для монотерапии Glucophage® XR (приблизительно 1025 мг).

Валсартан является хорошо известным коммерчески доступным лекарственным средством для лечения гипертонии. Валсартан химически описывается как N-(1-оксопентил)-N-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1-бифенил]-4-ил]метил]-L-валин. Валсартан представляет собой свободную кислоту с константами pKa 3,9 и 4,7. Наиболее распространенной твердой формой коммерчески доступного валсартана является

полукристаллическая форма, также иногда называемая кристаллической мезофазой, обладающая эндотермой плавления, T_m около 100 °C.

В одном варианте реализации слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, содержит микрокристаллическую целлюлозу. Микрокристаллическая целлюлоза может присутствовать в количестве от 40 до 60% по массе от этого слоя с немедленным высвобождением. Альтернативно, можно добавлять другие распространенные разбавители и наполнители, такие как лактоза или маннит.

В дополнительном варианте реализации слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, содержит коллоидный диоксид кремния. Коллоидный диоксид кремния может присутствовать в количестве от 0,5 до 3% по массе от этого слоя покрытия с немедленным высвобождением.

В дополнительном варианте реализации слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, содержит смазывающее вещество, например стеарилфумарат натрия, стеарат магния или стеариновую кислоту. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарилфумарат натрия. Смазывающее вещество, в частности, стеарилфумарат натрия, может присутствовать в количестве от 0,5 до 3% по массе от этого слоя с немедленным высвобождением.

В дополнительном варианте реализации слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, содержит разрыхлитель, например, кроскармеллозу натрия или кросповидон. Предпочтительным разрыхлителем является кроскармеллоза натрия. Разрыхлитель, в частности, кроскармеллоза натрия, может присутствовать в количестве от 2 до 15% по массе от этого слоя с немедленным высвобождением.

В дополнительном варианте реализации слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, содержит красный оксид железа.

Аторвастатин является хорошо известным коммерчески доступным лекарственным средством для лечения гиперлипидемии. Аторвастатина кальция тригидрат ([R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил)- β,δ -дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1H-пиррол-1-гептановой кислоты кальциевая соль (2:1) тригидрат) является наиболее распространенной твердой формой коммерческого лекарственного вещества аторвастатина и обладает известной химической нестабильностью, зависящей от pH. При

pH < 6 аторвастатин разлагается до нежелательного побочного продукта, лактона.

Чувствительность аторвастатина к кислотам создает потенциальную проблему при составлении рецептуры с активным валсартаном, свободной кислотой. Многие распространенные вспомогательные вещества для таблетирования имеют поверхностный pH < 6, что может привести к образованию лактона аторвастатина при смешивании и при хранении. Таким образом, простая комбинация аторвастатина со многими распространенными вспомогательными веществами для таблетирования дает нестабильный продукт в типичных условиях хранения ICH. Поэтому аторвастатин часто гранулируют во влажном виде с основным агентом, например, карбонатом кальция, чтобы повысить местный pH для предотвращения образования лактона.

Аторвастатин часто гранулируют с основными вспомогательными веществами, такими как соли щелочных металлов карбонат кальция или бикарбонат натрия, с целью уменьшить образование лактона. Было показано, что валсартан, свободная кислота, образует соли с такими солями щелочных металлов. Вызывает затруднения изготовить рецептуру валсартана в композиции с фиксированной дозой в присутствии стабилизирующих вспомогательных веществ солей щелочных металлов, чтобы избежать физического превращения валсартана в солевую форму, которая может иметь другие свойства растворения, таким образом, влияя на растворение и всасывание *in vivo*.

В одном варианте реализации слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит пленкообразователь, например, гипромеллозу или поливинилацетат. Предпочтительным пленкообразователем является гипромеллоза. Пленкообразователь, в частности, гипромеллоза, может присутствовать в количестве от 40 до 90% по массе от этого слоя покрытия с немедленным высвобождением.

В дополнительном варианте реализации слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит пластификатор, например, PEG400, PEG3350, PEG8000 или триацетин. PEG3350, PEG8000 и триацетин являются предпочтительными. Триацетин является особенно предпочтительным. Пластификатор, в частности, триацетин, может присутствовать в количестве от 3 до 10% по массе от этого слоя покрытия с немедленным высвобождением.

В дополнительном варианте реализации слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит средство против прилипания, например, тальк.

В дополнительном варианте реализации слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, содержит карбонат кальция. Карбонат кальция может присутствовать в количестве от 5 до 20% по массе от этого слоя покрытия с немедленным высвобождением.

5 Другие распространенные компоненты покрытия, например, вещества, придающие непрозрачность (такие как диоксид титана) и пигменты, могут быть включены в слой покрытия с немедленным высвобождением.

10 Единичная доза метформина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, метформина гидрохлорида, для включения в композицию с фиксированной дозой предпочтительно составляет от около 250 до около 1000 мг. Предпочтительная единичная доза метформина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, метформина гидрохлорида, составляет около 250, около 500, около 750, около 850 или около 1000 мг. Более предпочтительная единичная доза метформина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, метформина гидрохлорида, выбрана из

15 группы, состоящей из примерно 250, примерно 500 и примерно 750 мг. Предпочтительная единичная доза метформина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, метформина гидрохлорида, в композиции с фиксированной дозой составляет около 500 мг.

20 Единичная доза аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, тригидрата аторвастатина кальция, для включения в композицию с фиксированной дозой, предпочтительно составляет от 5 до 20 мг. Предпочтительная единичная доза аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, тригидрата аторвастатина кальция, составляет около 5, около 10, около 15 или около 20 мг. Предпочтительная единичная доза аторвастатина или его фармацевтически

25 приемлемой соли, в частности, тригидрата аторвастатина кальция, составляет около 10 мг.

30 Единичная доза валсартана или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, валсартана, для включения в композицию с фиксированной дозой, предпочтительно составляет от 40 до 80 мг. Предпочтительная стандартная доза валсартана или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, валсартана, составляет около 40, около 50, около 60, около 70 или около 80 мг. Более предпочтительная единичная доза валсартана или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, валсартана, составляет около 80 мг.

Таблетки можно получать прямым прессованием или другими обычно используемыми способами, такими как влажное гранулирование или сухое гранулирование (вальцевание). Добавление смазывающих веществ может быть полезным и известно в данной области техники. Типичными смазывающими веществами являются, например, стеарат магния, стеариновая кислота и гидрогенизированное растительное масло.

Можно добавлять дополнительные вспомогательные вещества, при условии, что общий размер таблетки сведен к минимуму. Например, гранулирующие средства, связующие вещества и добавки для улучшения текучести порошка, твердости таблетки и истираемости таблетки.

Используемый в настоящем документе термин «покрытие» означает слой, добавленный к двухслойной части композиции. Специалист в данной области поймет, что покрытие может быть добавлено для повышения фармацевтического внешнего вида, маскировки вкуса, улучшения стабильности, окрашивания, легкости глотания и тому подобного.

Используемый в настоящем документе термин «активное покрытие» означает слой покрытия, содержащий фармацевтически активный ингредиент, такой как аторвастатин. Фармацевтически активный ингредиент аторвастатин используется в суспензии или растворе для покрытия для формирования слоя «активного покрытия» поверх двухслойной части композиции.

При использовании в настоящем документе «бесцветное покрытие» означает покрытие таблетки, которое не меняет цвет исходной таблетки и не содержит активного фармацевтического агента. Бесцветное покрытие необязательно добавляют поверх активного покрытия.

Может быть предусмотрен слой между фармацевтически активными слоями или в качестве покрытия для улучшения стабильности, фармацевтического внешнего вида и/или ламинирования активного(-ых) слоя(слоев).

Используемый в настоящем документе термин «промежуточное покрытие» означает слой, который находится между двухслойной частью и активным покрытием.

Используемый в настоящем документе термин «верхний слой» означает самый наружный слой композиции. Верхний слой может быть цветным, непрозрачным или прозрачным.

Используемый в настоящем документе термин «ПВА» означает поливинилацетат.

Специалист в данной области легко поймет, что композиции с фиксированной дозой по настоящему изобретению можно получать с использованием различных методик, известных в данной области. Данный раздел содержит примеры методик и условий, которые можно использовать, но никоим образом не является ограничивающим.

5 Валсартан смешивают с целлюлозным вспомогательным веществом и другими подходящими вспомогательными веществами для таблетирования. Этот слой прессуют (как слой 2) на таблетку из матрицы гипромеллозы с метформином (слой 1) с формированием двухслойной таблетки. Слой замедленного высвобождения, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, уменьшают до наименьшего
10 возможного размера от 700 до не более 1000 мг, предпочтительно от 800 до 1000 мг, более предпочтительно от 900 до 1000 мг, который поддерживает профиль растворения, подобный таковому у утвержденного регулятивным органом монопродукта (Glucophage® XR). Аторвастатин затем наносят в виде компонента пленки с немедленным высвобождением на двухслойную таблетку. На таблетку можно необязательно наносить
15 промежуточное покрытие и/или верхнее покрытие для дополнительного улучшения стабильности и/или внешнего вида. Выбор системы покрытия для пленки с немедленным высвобождением, которая обеспечивает стабильную среду, в частности, соответствующий pH, необходим для обеспечения стабильности аторвастатина. Обычные системы пленочного покрытия включают системы на основе ГПМЦ и ПВА. Пленочное покрытие
20 на основе ГПМЦ может быть предпочтительным вариантом реализации. Добавление pH-модифицирующих средств, таких как карбонат кальция, может быть включено в систему покрытия для достижения желаемого pH и поддержания стабильности активного ингредиента.

1) Валсартан и соответствующие вспомогательные вещества для таблетирования
25 смешивают вместе, используя подходящее фармацевтическое оборудование для смешивания. Смесь валсартана можно гранулировать с использованием подходящего оборудования для грануляции с целью улучшения текучести. Можно также добавлять внегранулярные вспомогательные вещества в соответствии с обычной практикой грануляции.

30 2) Метформин, гипромеллозу и другие подходящие вспомогательные вещества для таблетирования смешивают вместе, используя подходящее фармацевтическое оборудование для смешивания. Метформин можно гранулировать или измельчать с использованием обычных способов для улучшения способа.

- 3) Конечную смесь валсартана и конечную смесь метформина объединяют в
желаемых соотношениях для получения двухслойной таблетки с использованием
подходящего фармацевтического оборудования для прессования двухслойной
таблетки.
- 5 4) Таблетки с двухслойным ядром могут иметь или не иметь подслоя
(промежуточного покрытия).
- 5) Лекарственную субстанцию аторвастатин диспергируют в системе для водного
пленочного покрытия с рН-нейтральными вспомогательными веществами и,
необязательно, основным вспомогательным веществом. В одном варианте
10 реализации пленочное покрытие может предпочтительно содержать
пленкообразователь, пластификатор и, необязательно, средство против прилипания
и модификатор рН. В одном варианте реализации пленочное покрытие может
предпочтительно содержать пленкообразователь и средство против прилипания.
Предпочтительный пленкообразователь выбран из гипромеллозы и
15 поливинилацетата. Предпочтительный пластификатор выбран из группы,
состоящей из PEG 3350, PEG 8000 и триацетина. Одним из предпочтительных
агентов против прилипания является тальк. Пленочное покрытие может
дополнительно содержать один или несколько модификаторов рН, таких как
карбонат кальция, для получения суспензии для нанесения покрытия.
- 20 6) Затем таблетки с двухслойным ядром покрывают суспензией или раствором
аторвастатина до желаемого прироста массы для достижения целевой дозы.
- 7) На таблетки можно наносить или не наносить верхнее покрытие.

Композиция с фиксированной дозой может также содержать один или несколько
25 дополнительных ингредиентов состава, выбранных из широкого спектра вспомогательных
веществ, известных в области фармацевтики. Такие ингредиенты могут включать, но не
ограничиваются ими, разбавители, добавки для прессования, связующие, глиданты,
разрыхлители, смазывающие вещества, красители, ароматизаторы, усилители вкуса,
подсластители и консерванты.

30 Предпочтительно, чтобы композицию с фиксированной дозой мог проглатывать
взрослый человек без измельчения или дробления. Пероральную композицию можно
вводить один раз в день или два раза в день, как определено врачом. Особенно
предпочтительно, чтобы пероральную композицию вводили один раз в день.

При получении фармацевтически приемлемого стабильного продукта может быть полезным соответствующий контроль процесса и упаковки для обеспечения контроля активности воды до определенных уровней.

- 5 Могут быть включены специфическая форма (например, форма модифицированного овала или капсулы) и дизайн таблетки (например, двухцветная таблетка) для уменьшения визуальной громоздкости, облегчения глотания и поддержания прочности таблетки.

Пример 1

- 10 **Комбинированная таблетка с фиксированной дозой, содержащая 500 мг метформина HCl, 80 мг валсартана, 10 мг тригидрата аторвастатина кальция**

- 15 Композицию готовят с использованием компонентов, указанных в таблице А ниже. Гипромеллозу, коллоидный диоксид кремния, гранулы метформина HCl (эффективность грануляции 95%) и микрокристаллическую целлюлозу предварительно смешивают в мешке в течение 1-2 минут, удаляют комки и снова смешивают в V-образном смесителе в течение 10 минут. После просеивания в тот же V-образный смеситель загружают стеарат магния и смесь перемешивают в течение 3 минут.

- 20 Для слоя 2 валсартан, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, красный оксид железа и кроскармеллозу натрия предварительно смешивают в мешке в течение 1-2 минут, удаляют комки и смешивают в V-образном смесителе в течение 10 минут. После просеивания в тот же V-образный смеситель загружают стеарат магния и смесь перемешивают в течение 3 минут.

- 25 Смеси загружают в отдельные бункеры в прессе для двухслойных таблеток. Используя инструмент для модифицированного овала (0,3605 × 0,7435 дюйма), получают двухслойные таблетки, планируя вес слоя метформина 900 мг и вес слоя валсартана 170 мг.

- 30 Суспензии для покрытия получают с использованием коммерчески доступной системы для покрытия (например, Opadry, 03K19229 Clear от Colorcon, Уэст-Пойнт, Пенсильвания, США). Суспензию для промежуточного покрытия и верхнего покрытия готовят путем диспергирования/растворения системы покрытия в деионизированной воде до общего содержания твердых веществ 5% и перемешивают в течение не менее 30 минут. Суспензию готовят до размера партии 1,28 кг, что включает в себя избыток. pH суспензии для нанесения покрытия составляет 6,44.

Активное покрытие получают практически так же, как промежуточное покрытие и верхнее покрытие; однако общее содержание твердых веществ состоит из 1,08% тригидрата аторвастатина кальция и 3,92% системы покрытия, что дает общее содержание твердых веществ, равное 5%. Систему для покрытия сначала диспергируют/растворяют в деионизированной воде и перемешивают на протяжении не менее 30 минут. Аторвастатина кальция тригидрат добавляют к смеси для покрытия и перемешивают в течение не менее 30 минут для полного диспергирования аторвастатина. pH суспензии для нанесения покрытия составляет 6,69.

Двухслойные сердцевины таблеток загружают в дражировочный котел с 11-дюймовым котлом для нанесения покрытия и установкой распылительных насадок распылительной системы. Таблетки предварительно нагревают до 40 °C в дражировочном котле. Измеряют среднюю массу 30 предварительно нагретых таблеток. Для необязательного нанесения промежуточного покрытия таблетки покрывают до теоретического прироста массы 1% при условии, что масса сердцевины таблетки составляет 1070 мг. Условия покрытия, скорость распыления, температура на входе и объемный расход регулируют так, чтобы поддерживать температуру 40 °C во время нанесения покрытия. Как только достигается увеличение массы промежуточного покрытия, после этого наносят активное покрытие по существу таким же образом, планируя теоретическое увеличение массы 4,6729%, при условии, что масса сердцевины таблетки составляет 1070 мг. Условия нанесения покрытия регулируют так, чтобы поддерживать температуру 40 °C во время нанесения покрытия. Как только достигается увеличение массы для активного покрытия, наносят необязательный верхний слой практически таким же образом, как и промежуточное покрытие, планируя теоретическое увеличение массы на 1% при условии, что масса сердцевины таблетки составляет 1070 мг. Условия нанесения покрытия регулируют так, чтобы поддерживать температуру 40 °C во время нанесения покрытия. Затем таблетки сушат в дражировочном котле в течение 4-6 минут при 60 °C и затем выгружают в пакет.

Таблица А

<u>Компонент</u>	<u>Количество (мг)</u>
Метформин - Слой-1	
Метформин HCl в гранулах	526,32
Метформин HCl	500
Повидон	23,68
Стеарат магния	2,64
Гипромеллоза 2208, вязкость 100000 мПа·с	315,00
Микрокристаллическая целлюлоза, силицированная	45,18
Стеарат магния	9,00
Коллоидный диоксид кремния	4,5
<u>Весь слой 1</u>	900
Валсартан - Слой-2	
Валсартан	80,00
Микрокристаллическая целлюлоза, силицированная	78,66
Кроскармеллоза натрия	7,00
Оксид железа красный	0,14
Стеарат магния	2,5
Коллоидный диоксид кремния	1,70
<u>Весь слой 2</u>	170
Промежуточное покрытие	
Гипромеллоза 2910, вязкость 6000 мПа·с	9,00
Триацетин	0,90
Тальк	0,80
<u>Все промежуточное покрытие</u>	10,70
Активное покрытие	
Аторвастатин кальция	10,85
Гипромеллоза 2910, вязкость 6000 мПа·с	32,92
Триацетин	3,29
Тальк	2,94
<u>Все активное покрытие</u>	50,00
Верхнее покрытие	
Гипромеллоза 2910, вязкость 6000 мПа·с	9,00
Триацетин	0,90
Тальк	0,80
<u>Все верхнее покрытие</u>	10,70
<u>Общая масса таблетки с покрытием</u>	1141,4

Конечная комбинированная таблетка с фиксированной дозой имеет овальную форму и размеры 9,2 мм x 18,9 мм.

Размер и масса таблетки приемлемы для пациента для перорального употребления без разрушения таблетки. Состав, содержащий комбинацию фиксированных доз из Примера 1, соответствует фармацевтически привлекательным составам, которые можно проглатывать без разрушения таблетки.

5

Пример 2

Композицию с фиксированной дозой готовят, по существу, как описано для Примера 1, за исключением того, что вместо триацетина в каждом случае используют PEG400.

10

Альтернативный Препарат 1

Влажная грануляция

Для сравнения готовят двухслойную таблетку с использованием композиции для влажной грануляции.

15

1) Аторвастатина кальция тригидрат влажно гранулируют с карбонатом кальция и гранулирующими вспомогательными веществами: гидроксипропилцеллюлозой, полисорбатом 80, микрокристаллической целлюлозой, лактозой и кроскармеллозой натрия с использованием воды в качестве гранулирующей жидкости.

20

2) Полученные влажные гранулы тщательно высушивают и сортируют по размеру с использованием соответствующего фармацевтического оборудования.

3) Валсартан и соответствующие вспомогательные вещества для таблетирования предварительно смешивают с использованием подходящего фармацевтического оборудования для смешивания.

25

4) Высушенные и отсортированные по размеру гранулы аторвастатина затем объединяют с предварительной смесью валсартана и смешивают вместе с использованием подходящего фармацевтического оборудования для смешивания. Затем эту смесь покрывают смазывающим веществом с помощью подходящего вспомогательного вещества, используя подходящее фармацевтическое оборудование для смешивания.

30

5) Метформин, гипромеллозу и другие подходящие вспомогательные вещества для таблетирования смешивают вместе, используя подходящее фармацевтическое оборудование для смешивания.

- 6) Затем две смеси объединяют в желаемых соотношениях, используя подходящее оборудование для прессования фармацевтических таблеток, чтобы получить двухслойную таблетку такой же дозы, как и комбинация фиксированных доз из Примера 1.

5

Альтернативный Препарат 2

Сухая смесь

10 Двухслойную таблетку готовят с использованием простой сухой смеси.

- a. Аторвастатина кальция тригидрат предварительно смешивают (в сухом виде) со стабилизирующим вспомогательным веществом, карбонатом кальция, с использованием подходящего фармацевтического оборудования для смешивания.

15 b. Предварительную смесь аторвастатина, валсартан и соответствующие вспомогательные вещества для таблетирования смешивают с использованием подходящего фармацевтического оборудования для смешивания. Эту смесь покрывают смазывающим веществом с помощью подходящего вспомогательного вещества, используя
20 подходящее фармацевтическое оборудование для смешивания

- c. Метформина гидрохлорид, гипромеллоза и другие подходящие эксципиенты для таблетирования смешивают вместе, используя подходящее фармацевтическое оборудование для смешивания.

d. Затем две смеси объединяют в желаемых соотношениях, используя
25 подходящее оборудование для прессования фармацевтических таблеток, чтобы получить двухслойную таблетку такой же дозы, как и композиция из Примера 1.

30 Таблетки помещают в ускоренное исследование стабильности и контролируют первичный продукт разложения, лактон аторвастатина, для оценки эффективности стабилизации аторвастатина в лекарственной форме. Образцы хранят в открытой посуде при повышенной контролируемой температуре и влажности. Образцы испытывают на примесь лактона аторвастатина с использованием ВЭЖХ с УФ-детектированием. Данные,

представленные в Таблице В и Таблице С, показывают стабильность композиций из Примера 1 и Примера 2. Данные, представленные в Таблице D и Таблице Е, показывают, что композиции из Примера 1 и Примера 2 обеспечивают профили растворения, которые сопоставимы с соответствующим монопродуктом, одобренным регулятивным органом.

5

Стабильность аторвастатина

Неожиданно композиция из примера 2 привела к большему образованию лактона аторвастатина, чем ожидалось.

10

Таблица Б

Представление	% лактона аторвастатина, измеренный по стабильности: 40 °C/50% отн. влажн.			
	Начальный	1 неделя	2 недели	4 недели
Альтернативный Препарат 2	0,36	0,40	0,45	0,44
Альтернативный Препарат 1	0,38	0,62	0,79	0,93
Пример 2	0,46	0,76	0,99	1,25

Также неожиданно, pH суспензии покрытия аторвастатина в Примере 2 измерено как pH = 4,53, несмотря на то, что все вспомогательные вещества в покрытии не имеют кислотной функциональности и являются нейтральными по природе.

15

Композицию из Примера 1 сравнили с Альтернативным Препаратом 2 в исследовании на устойчивость в открытой посуде. Обнаружено, что Пример 1 обладает превосходной стабильностью без заметного увеличения примеси лактона, обнаруженного в Примере 1. Это показывает, что отделение аторвастатина от валсартана и добавление его в слой покрытия оказывает благоприятное влияние на стабильность.

20

25

Таблица С

Представление	% лактона аторвастатина, измеренный по стабильности:				
	Начальный	50 °C/55% отн. влажн.		55 °C/45% отн. влажн.	
		1 день	2 дня	1 день	2 дня
Пример 1	0,28	0,26	0,27	0,26	0,26
Альтернативный Препарат 2	0,28	0,62	0,99	0,62	0,90

Растворение

Растворение двух активных веществ с немедленным высвобождением измеряли с использованием аппарата USP II и ВЭЖХ с УФ-детектированием и 50 мМ фосфатного буфера с pH 6,8 при 37 °C в качестве среды. Прототипы, покрытые пленочной оболочкой, выгодно отличаются от монопродуктов, утвержденных регулирующими органами, при испытаниях на растворение. Утвержденный регулирующими органами продукт аторвастатин представляет собой Lipitor®, а утвержденный регулирующими органами продукт Валсартан представляет собой Diovan®.

Таблица D

Представление	Средний (n=6) % высвобождения за 30 минут	
	Аторвастатин	Валсартан
Утвержденный регулирующими органами монопродукт	98	100
Пример 1	90	104
Пример 2	92	104

Растворение метформина измеряют в 50 мМ фосфатном буфере с pH 6,8 при 37 °C с использованием прибора USP II с помощью ВЭЖХ с УФ-детектированием. Процент высвобождения метформина в прототипах с пленочным покрытием выгодно отличается от

утвержденного регулирующими органами монопрепарата (Glucophage® XR) в течение 10 часов.

Таблица Е

Время (час)	Средний (n=6) % высвобождения метформина HCl	
	Пример 2	Утвержденный регулирующими органами моноподукт
1	24	26
3	47	48
6	70	68
10	90	85
Время (час)	Средний (n=6) % высвобождения метформина HCl	
	Пример 1	Утвержденный регулирующими органами моноподукт
1	24	26
3	48	48
6	73	68
10	91	85

5

Размер слоя метформина и скорость растворения

Скорость растворения метформина гидрохлорида в двух двухслойных таблетках метформин-валсартан, в которых общая масса метформинового слоя была уменьшена по сравнению с коммерчески доступным продуктом метформина Glucophage®XR, измерили и сравнили со скоростью растворения в Glucophage®XR.

Двухслойные таблетки получили, по существу, как описано в Примере 1. Состав двухслойной таблетки приведен ниже в Таблице F.

Таблица F

Компонент	Количество мг	% по массе слоя
Гранулы метформина HCl (95%) *	526	56,9
ГПМЦ	343	37,1
Микрокристаллическая целлюлоза	47	5,1
Стеарилфумарат натрия	9	1,0
ВЕСЬ слой	925	100,0
Валсартан	80	38,1
Микрокристаллическая целлюлоза	92	43,8
Кроскармеллоза натрия	31,5	15,0
Диоксид кремния	2,1	1,0
Оксид железа красный	0,2	0,1
Стеарилфумарат натрия	4,2	2,0
ВЕСЬ слой	210	100,0

Гранулы метформина HCl (95%) *	526	53,9
ГПМЦ	363,2	37,2
Микрокристаллическая целлюлоза	76,1	7,8
Стеарилфумарат натрия	9,8	1,0
ВЕСЬ слой	975,1	100,0
Валсартан	80	27,2
Микрокристаллическая целлюлоза	154,9	52,7
Кроскармеллоза натрия	44,1	15,0
Диоксид кремния	7,4	2,5
Оксид железа красный	0,3	0,1
Стеарилфумарат натрия	7,4	2,5
ВЕСЬ слой	294,1	100,0

*Гранулы состоят из: 95% масс. метформина HCl, 0,5% масс. стеарата магния и 4,5% масс. повидона.

Растворение метформина гидрохлорида измеряли в 50 мМ фосфатном буфере с pH 6,8 при 37 °C с использованием аппарата USP I. Результаты приведены ниже в Таблице G.

Таблица G

	% метформина HCl высвобождено					
	60 мин	120 мин	180 мин	360 мин	600 мин	720 мин
Таблетка Glucophage®XR 1025 мг	31,2	45,4	56,1	77,6	95,5	100
Двухслойная таблетка с общей массой метформинового слоя 925 мг	31,9	46,8	58,7	80,3	96,7	100
Двухслойная таблетка с общей массой метформинового слоя 975 мг	30,2	45,3	56,7	78,6	96,3	100

Хорошо известно, что отношение площади поверхности к объему (SA/Vol) таблетки матрицы XR влияет на скорость высвобождения лекарственного средства, при этом более высокое SA/Vol приводит к более быстрому высвобождению. Поскольку таблетка Glucophage®XR имеет овальную форму (единичная доза метформина HCl составляет 500 мг) и весит около 1025 мг, можно ожидать, что таблетка аналогичного состава и формы, только меньшая по массе, должна иметь более высокую скорость растворения. Однако эти данные неожиданно показывают, что размер метформинового слоя можно уменьшить, не приводя к измеримой разнице в скорости растворения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая пероральная композиция с фиксированной дозой, содержащая двухслойную часть, содержащую

5 а. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ; и

 б. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ;
10 и дополнительно содержащая

слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что метформин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой метформина гидрохлорид.

15 3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что метформина гидрохлорид присутствует в виде гранул, которые дополнительно содержат повидон и стеарат магния.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что слой с замедленным высвобождением дополнительно содержит стеарилфумарат натрия или стеарат магния; коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу.

20 5. Композиция по любому из пп. 2-4, отличающаяся тем, что метформина гидрохлорид присутствует в единичной дозе, выбранной из группы, состоящей из примерно 250, примерно 500 и примерно 750 мг.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что метформина гидрохлорид присутствует в единичной дозе, равной примерно 500 мг.

25 7. Композиция по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что валсартан или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой валсартан.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что валсартан присутствует в единичной дозе, выбранной из группы, состоящей из примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70 и примерно 80 мг.

30 9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что валсартан присутствует в единичной дозе около 80 мг.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой аторвастатина кальция тригидрат.

11. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что аторвастатина кальция тригидрат присутствует в единичной дозе, выбранной из группы, состоящей из примерно 5, примерно 10, примерно 15 и примерно 20 мг.

12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что аторвастатина кальция тригидрат присутствует в единичной дозе около 10 мг.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что она представляет собой таблетку.

14. Композиция по п.13, отличающаяся тем, что таблетка имеет фармацевтически приемлемый размер для того, чтобы взрослый человек мог проглотить ее целиком.

15. Твердая пероральная композиция с фиксированной дозой, содержащая двухслойную часть, содержащую

а. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформина гидрохлорид в виде единичной дозы около 500 мг, и одно или несколько вспомогательных веществ;

б. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан в единичной дозе около 80 мг; и одно или несколько вспомогательных веществ; и дополнительно содержащая

слой покрытия с немедленным высвобождением, содержащий аторвастатина кальция тригидрат в единичной дозе, составляющей около 10 мг, и одно или несколько вспомогательных веществ.

16. Способ получения твердой пероральной композиции с фиксированной дозой по любому из пп. 1-15, включающий формирование прессованной двухслойной части, содержащей:

а. слой с замедленным высвобождением, содержащий метформин или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ; и

б. слой с немедленным высвобождением, содержащий валсартан или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ;

и покрытие со слоем покрытия с немедленным высвобождением, содержащим аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что рН для слоя покрытия с немедленным высвобождением, содержащего аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль, поддерживают на уровне или выше рН 6.