

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092189 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.14(22) Дата подачи заявки
2019.03.11(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ
ЭЗЕТИМИБ И РОЗУВАСТАТИН

(31) 10-2018-0031536

(32) 2018.03.19

(33) KR

(86) PCT/KR2019/002769

(87) WO 2019/182276 2019.09.26

(71) Заявитель:

ХАНМИ ФАРМ. КО., ЛТД. (KR)

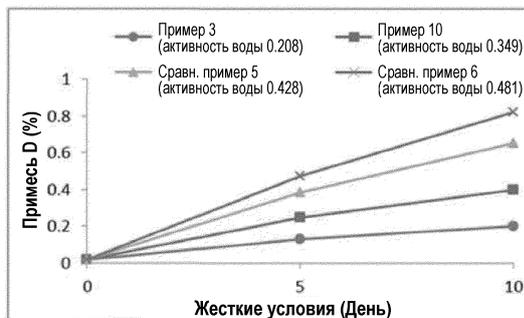
(72) Изобретатель:

Чо Хиук Дзун, Ким Дзеонг Хиеон, Им
Хо Таек, Ким Йонг Ил (KR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическому комбинированному препарату, содержащему эзетимиб и розувастатин. Фармацевтический комбинированный препарат имеет активность воды 0,40 или менее. Фармацевтический комбинированный препарат может дополнительно содержать один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из амлодипина, лозартана и их комбинаций, и эзетимиб присутствует в физически отделенном состоянии от розувастатина, амлодипина и лозартана соответственно.



A1

202092189

202092189

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 564424EA/072

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЭЗЕТИМИБ И РОЗУВАСТАТИН

Область техники, к которой относится изобретение

[1] Настоящее изобретение относится к фармацевтическому комбинированному препарату, содержащему эзетимиб и розувастатин. Более определенно, настоящее изобретение относится к фармацевтическому комбинированному препарату, содержащему эзетимиб и розувастатин, в котором активность воды составляет 0,40 или менее.

Уровень техники

[2] Розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой один из ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые ингибируют синтез холестерина для лечения дислипидемии. Крестор Таб. (кальциевая соль розувастатина, AstraZeneca), содержащий розувастатин в качестве основного ингредиента, широко используется для лечения дислипидемии и связанных с ней заболеваний в своей стране и за рубежом. В частности, исследования показали, что розувастатин не только обладает превосходным эффектом в отношении снижения уровней холестерина ЛПНП в крови по сравнению с аторвастатином или симвастатином, которые обычно используются в качестве лекарственного средства, имеющего тот же механизм, но также обладает превосходным эффектом в отношении повышения уровней холестерина ЛПВП, предпочтительных для организма. Таким образом, растет интерес к составам розувастатина.

[3] Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы обычно вводят в комбинации с терапевтическими средствами для лечения дислипидемии, имеющими другой механизм усиления терапевтического эффекта. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы прекрасно взаимодействуют с эзетимибом, лекарственным средством, которое ингибирует реабсорбцию холестерина в тонком кишечнике, и, таким образом, исследования комбинированного состава с двумя ингредиентами являются активными. Например, Виторин Таб., который представляет собой комбинированный состав симвастатина и эзетимиба, уже доказал свой превосходный фармакологический эффект и стабильность и, таким образом, находится в коммерческом использовании с отличными продажами.

[4] В случае розувастатина превосходство фармакологического эффекта при введении в комбинации с эзетимибом было доказано многими исследованиями (см. непатентную литературу 1 и 2). Таким образом, существует потребность в разработке комбинированных составов с превосходными фармацевтическими свойствами для комбинации розувастатина и эзетимиба, которые доказали фармакологический эффект в качестве комбинации. Кроме того, для эффективного лечения сердечно-сосудистых заболеваний требуется комбинированный препарат, который дополнительно включает амлодипин и/или лозартан в дополнение к розувастатину и эзетимибу. Также необходимо разработать комбинированный препарат, обладающий превосходными фармацевтическими свойствами для комбинированного препарата, включающего

комбинацию розувастатина, эзетимиба, амлодипина и лозартана.

[5] [Документы предшествующего уровня техники]

[6] [Непатентные документы]

[7] (Непатентный документ 1) Brandon Ason et al., J Lipid Res. Apr 2011; 52(4): 679-687

[8] (Непатентный документ 2) Torimoto et al., Lipids in Health and Disease 2013, 12:137

Раскрытие изобретения

Техническая задача

[9] Авторы настоящего изобретения намерены предоставить фармацевтический комбинированный препарат, обладающий улучшенной стабильностью активных ингредиентов вследствие ингибированного образования примесей, путем экспериментального подтверждения корреляции между активностью воды и примесями в фармацевтическом комбинированном препарате, содержащем эзетимиб и розувастатин в качестве активных ингредиентов, и предоставления фармацевтического комбинированного препарата, содержащего эзетимиб и розувастатин, в котором активность воды составляет 0,40 или менее.

Решение задачи

[10] В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения

[11] настоящее изобретение предоставляет фармацевтический комбинированный препарат, содержащий эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль, в котором активность воды составляет 0,40 или менее.

[12] В одном варианте осуществления настоящего изобретения эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в физически отделенном состоянии от розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли.

[13] В одном варианте осуществления настоящего изобретения эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в смеси с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью в гранулированной форме.

[14] В одном варианте осуществления настоящего изобретения гранула, содержащая эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит солубилизатор.

[15] В одном варианте осуществления настоящего изобретения солубилизатор представляет собой лаурилсульфат натрия.

[16] В одном варианте осуществления настоящего изобретения массовое соотношение лаурилсульфата натрия и эзетимиба в грануле, содержащей эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, составляет от 0,15:1 до 0,3:1.

[17] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический комбинированный препарат дополнительно содержит один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из амлодипина или его фармацевтически приемлемой

соли, лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций.

[18] В одном варианте осуществления настоящего изобретения эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в физически отделенном состоянии от розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли, амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли и лозартана или его фармацевтически приемлемой соли соответственно.

[19] В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический комбинированный препарат присутствует в форме двухслойной таблетки, состоящей из: первого слоя, содержащего эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль и амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; и второго слоя, содержащего лозартан или его фармацевтически приемлемую соль.

[20] В одном варианте осуществления настоящего изобретения эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль в первом слое присутствует в смеси с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью и амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью в гранулированной форме.

[21] В одном варианте осуществления настоящего изобретения лозартан или его фармацевтически приемлемая соль во втором слое присутствует в гранулированной форме.

[22] В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения

[23] настоящее изобретение предоставляет способ получения фармацевтического комбинированного препарата, включающий стадии: i) получение гранулы эзетимиба, содержащей эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль; ii) смешивание гранулы эзетимиба с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью с получением смеси; iii) выдерживание смеси при условиях от 15 до 25% относительной влажности для снижения активности воды до 0,40 или менее и iv) таблетирование смеси с пониженной активностью воды.

[24] В одном варианте осуществления настоящего изобретения розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль в стадии ii) смешивают с гранулой эзетимиба вместе с амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью.

[25] В одном варианте осуществления настоящего изобретения стадия iv) включает таблетирование в двухслойную таблетку, состоящую из смеси с пониженной активностью воды в качестве первого слоя и гранулы лозартана с пониженной активностью воды в качестве второго слоя.

[26] В одном варианте осуществления настоящего изобретения гранулу лозартана с пониженной активностью воды получают с помощью стадий: а) получение гранулы лозартана, содержащей лозартан или его фармацевтически приемлемую соль; и б) выдерживание полученной гранулы лозартана при условиях от 15 до 25% относительной влажности для снижения активности воды до 0,40 или менее.

Полезные эффекты изобретения

[27] Настоящее изобретение предоставляет фармацевтический комбинированный препарат, содержащий эзетимиб и розувастатин, в котором активность воды составляет 0,40 или менее, таким образом ингибируя образование примесей в фармацевтическом комбинированном препарате, чтобы иметь возможность улучшить стабильность активных ингредиентов в фармацевтическом комбинированном препарате.

[28] Кроме того, когда предоставляют фармацевтический комбинированный препарат, дополнительно содержащий амлодипин и лозартан в дополнение к эзетимибу и розувастатину, стабильность и скорость растворения активных ингредиентов в фармацевтическом комбинированном препарате могут быть улучшены с помощью физического отделения эзетимиба от амлодипина, лозартана и розувастатина соответственно.

Краткое описание чертежей

[29] На Фиг. 1 представлен график, показывающий объемные плотности и насыпные плотности, измеренные для продуктов, полученных непосредственно перед таблетированием, в примерах 1, 2, 8 и 9 и сравнительных примерах 1-4.

[30] На Фиг. 2 представлен график, показывающий твердость, измеренную в соответствии с давлением таблетирования для продуктов, полученных непосредственно перед таблетированием, в примерах 1-3 и 8-10 и в сравнительных примерах 1-6.

[31] На Фиг. 3 представлен график, показывающий количество примесей, измеренное в соответствии со временем очистки для продуктов, полученных из примеров 3 и 10 и сравнительных примеров 5 и 6, которые имеют различные активности воды.

[32] На Фиг. 4 представлен график, показывающий скорость растворения амлодипина, измеренную в соответствии со временем очистки для продуктов, полученных из примеров 3-5 и сравнительных примеров 7, 8 и 14.

[33] На Фиг. 5 представлен график, показывающий скорость растворения лозартана, измеренную в соответствии со временем очистки для продуктов, полученных из примеров 3-5 и сравнительных примеров 7, 8 и 15.

[34] На Фиг. 6 представлен график, показывающий скорость растворения розувастатина, измеренную в соответствии со временем очистки для продуктов, полученных из примеров 3-5 и сравнительных примеров 7, 8 и 16.

[35] На Фиг. 7 представлен график, показывающий скорость растворения эзетимиба, измеренную в соответствии со временем очистки для продуктов, полученных из примеров 3-5 и сравнительных примеров 7, 8 и 17.

[36] На Фиг. 8 представлен график, показывающий скорость растворения эзетимиба, измеренную в соответствии со временем очистки для продуктов, полученных из примеров 3, 6 и 7 и сравнительных примеров 12, 13 и 17.

Лучший вариант осуществления изобретения

[37] Варианты осуществления, представленные в соответствии с настоящим изобретением, могут быть все реализованы с помощью следующего описания. Следует понимать, что следующее описание описывает предпочтительные варианты

осуществления настоящего изобретения и настоящее изобретение не обязательно ограничивается ими.

[38] Настоящее изобретение предоставляет фармацевтический комбинированный препарат, содержащий эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

[39] Фармацевтический комбинированный препарат в соответствии с настоящим изобретением содержит эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль в качестве первого активного ингредиента. Эзетимиб играет роль в основном в ингибировании абсорбции холестерина для лечения и профилактики атеросклероза. Суточная доза эзетимиба или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг до 15 мг.

[40] Фармацевтический комбинированный препарат в соответствии с настоящим изобретением содержит розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве второго активного ингредиента. Примеры фармацевтически приемлемой соли розувастатина включают, но не ограничиваются ими, соль кальция, соль магния, соль стронция и т.д. и предпочтительно кальциевую соль розувастатина. Розувастатин ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, которая необходима для синтеза холестерина, для снижения уровней холестерина ЛПНП в крови, одновременно повышая уровни холестерина ЛПВП, таким образом способствуя лечению дислипидемии. Суточная доза розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 10 мг до 20 мг.

[41] В фармацевтическом комбинированном препарате, содержащем эзетимиб и розувастатин в качестве активных ингредиентов, активность воды может влиять на образование примесей во время хранения фармацевтического комбинированного препарата. Поскольку активность воды фармацевтического комбинированного препарата вообще не может быть подтверждена с помощью измерения содержания влаги или плотности фармацевтического комбинированного препарата, корреляция между активностью воды и примесями менее предсказуема из-за других физических свойств, и эта корреляция также может проявляться в совершенно разных формах в зависимости от типа активных ингредиентов. Принимая во внимание эти моменты, свойства активности воды и примесей могут быть более важными в фармацевтическом комбинированном препарате настоящего изобретения. Кроме того, поскольку общему способу изготовления фармацевтического комбинированного препарата трудно соответствовать критериям активности воды, требуемым в настоящем изобретении, необходим отдельный процесс для контроля активности воды. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения фармацевтический комбинированный препарат может иметь активность воды 0,40 или менее, предпочтительно 0,35 или менее, более предпочтительно 0,30 или менее. Активность воды относится к доступности воды (т. е. свободной воды) (доступность воды) в образце, которая может использоваться микроорганизмами для роста. Как описано выше, сложно подтвердить активность воды с помощью общего исследования содержания влаги. В случае общего исследования содержания влаги измеряется как свободная вода, так и связанная вода, тогда как в случае исследования

активности воды измеряется только свободная вода, которая непосредственно связана со стабильностью основных ингредиентов, кристаллической формой, миграцией влаги и т. д. Следовательно, в исследовании активности воды требуется более точное измерение, и корреляция с примесями может быть подтверждена только по измеренной таким образом активности воды. В частности, в настоящем описании активность воды измеряли с помощью измерителя активности воды (Labmaster, novasina). В фармацевтическом комбинированном препарате, содержащем эзетимиб и розувастатин в соответствии с настоящим изобретением, примеси из-за конкретного ингредиента увеличиваются по мере увеличения активности воды. Примесь, уровень которой значительно возрастает с увеличением активности воды в фармацевтическом комбинированном препарате, может представлять собой EP примесь D, полученную из розувастатина. Если фармацевтический комбинированный препарат имеет активность воды более 0,40, он может легко превысить критерии примесей, указанные в руководстве ICH, в соответствии с условиями хранения. Следовательно, для стабильности фармацевтического комбинированного препарата активность воды следует контролировать на уровне 0,40 или менее посредством оценки активности воды, а не общей оценки содержания влаги. Способ контролирования активности воды фармацевтического комбинированного препарата особо не ограничивается, но активность воды фармацевтического комбинированного препарата в соответствии с настоящим изобретением можно контролировать, обеспечивая возможность фармацевтическому комбинированному препарату находиться при условиях определенного уровня относительной влажности в течение периода времени. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, чтобы контролировать активность воды фармацевтического комбинированного препарата до 0,40 или менее, фармацевтический комбинированный препарат можно выдерживать при условиях от 15 до 25% относительной влажности в течение 6 часов или более, предпочтительно от 8 до 15 часов. Когда активность воды фармацевтического комбинированного препарата контролируют в соответствии с вышеуказанными условиями, активность воды можно эффективно контролировать при минимизации физических и химических изменений фармацевтического комбинированного препарата.

[42] Поскольку эзетимиб и розувастатин, которые являются активными ингредиентами в фармацевтическом комбинированном препарате, имеют различные стабильные условия pH, они могут вызывать проблемы со стабильностью активных ингредиентов, такие как повышенное содержание примесей эзетимиба и розувастатина при получении в виде фармацевтического комбинированного препарата. В случае розувастатина образование примесей, таких как (3R,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-2-(N-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3-гидрокси-5-оксо-гепт-6-еноат кальция (в дальнейшем именуемый как «примесь 5-оксо») или N-[4-(4-фторфенил)-6-(1-метилэтил)-5-[(1E)-2-[(2S,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этенил]-2-пиримидинил]-N-метилметансульфонамид (в дальнейшем именуемый как «лактонная примесь»), которые являются основными метаболитами, может быть увеличено.

Соответственно, может быть предпочтительно, чтобы эзетимиб и розувастатин присутствовали в физически отделенном состоянии. При этом физически отделенное состояние указывает на то, что контрольные активные ингредиенты сохраняются в состоянии, отличном от других активных ингредиентов в конечном фармацевтическом комбинированном препарате, полученном на стадии обработки, которая выполняется для отделения контрольных активных ингредиентов от других активных ингредиентов. Однако это не включает случай, когда сами ингредиенты смешиваются в процессе смешивания заранее без прохождения этой стадии обработки. Физически разделенное состояние может быть достигнуто, например, посредством физического разделения с использованием гранулирования, физического разделения путем многослойного таблетирования, физического разделения таблетками, каждая из которых таблетруется отдельно, физического разделения с использованием структуры ядро-оболочка и т. д. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, чтобы физически разделить эзетимиб и розувастатин, эзетимиб можно переработать в отдельную гранулированную форму и затем смешать с розувастатином. В это время, в случае, когда состояние, в котором активный ингредиент (розувастатин), отличный от эзетимиба, по существу не присутствует в гранулах, сохраняется, как на стадии обработки, даже после завершения фармацевтического комбинированного препарата, даже если находится на границе раздела, на которой эзетимиб взаимодействует с розувастатином на поверхности каждой из гранул эзетимиба в фармацевтическом комбинированном препарате, можно сказать, что эзетимиб присутствует в физически отделенном состоянии от розувастатина в фармацевтическом комбинированном препарате, как описано в настоящем изобретении. В другом варианте осуществления фармацевтический комбинированный препарат получают путем смешивания розувастатина и амлодипина с гранулой эзетимиба, полученной после процесса гранулирования эзетимиба. В настоящее время, в случае, когда другие активные ингредиенты (розувастатин и амлодипин) по существу не присутствуют в грануле эзетимиба, эзетимиб можно рассматривать как в физически отделенном состоянии от розувастатина и амлодипина.

[43] Способ получения гранулы эзетимиба особым образом не ограничивается, но может быть предпочтительным получение гранул во влажном состоянии. Эзетимиб представляет собой плохорастворимое лекарственное средство, имеющее низкую растворимость при насыщении, составляющую приблизительно 1 ч./млн. от кислых до слабоосновных условий, таких как жидкости организма. Растворимость при насыщении и скорость растворения от начала растворения до точки насыщения могут быть важным показателем для оценки биодоступности плохорастворимого лекарственного средства. Поскольку влажные гранулы могут достигать растворимости при насыщении с большей скоростью, высокая биодоступность может быть достигнута для плохорастворимого лекарственного средства эзетимиба. Однако, поскольку влажные гранулы могут обладать высокой активностью воды, общую активность воды фармацевтического комбинированного препарата можно контролировать путем снижения активности воды

других ингредиентов.

[44] Фармацевтический комбинированный препарат настоящего изобретения может дополнительно содержать одну или более фармацевтически приемлемых добавок, необходимых для получения, в дополнение к активным ингредиентам. В частности, часть влажной гранулы эзетимиба или часть смешивания розувастатина могут содержать одну или более фармацевтически приемлемых добавок, выбранных из группы, состоящей из эксципиентов, связующих веществ, дезинтегрантов и глидантов. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения каждая из частей гранул эзетимиба и частей смешивания розувастатина может дополнительно содержать от 0,5 до 50 частей по массе эксципиента, от 0,1 до 20 частей по массе связующего вещества, от 0,1 до 10 частей по массе дезинтегранта и от 0,1 до 3 частей по массе глиданта на 1 часть по массе эзетимиба.

[45] Вид и содержание такой добавки могут быть соответствующим образом выбраны в соответствии с типом определенного состава, который должен быть получен специалистом в данной области техники. Например, эксципиент выбран из группы, состоящей из, но не ограничиваясь ими, лактозы, крахмала, маннита, микрокристаллической целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и их комбинаций; связующее вещество выбрано из группы, состоящей из, но не ограничиваясь ими, повидона, гипромеллозы, гидроксипропилцеллюлозы, коповидона и их комбинаций; дезинтегрант выбран из группы, состоящей из, но не ограничиваясь ими, кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолята, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и их комбинаций; и глидант выбран из группы, состоящей из, но не ограничиваясь ими, стеарата магния, талька, легкой безводной кремниевой кислоты, стеарилфумарата натрия и их комбинаций.

[46] Поскольку эзетимиб представляет собой плохо растворимое лекарственное средство, как описано выше, гранулы эзетимиба могут дополнительно содержать солилизатор. Предпочтительно, лаурилсульфат натрия (SLS) можно использовать в качестве солилизатора. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения лаурилсульфат натрия можно использовать в пределах массового соотношения лаурилсульфата натрия и эзетимиба в гранулах эзетимиба в диапазоне от 0,15:1 до 0,3:1. Когда количество лаурилсульфата натрия используется в массовом соотношении менее 0,15, скорость растворения эзетимиба заметно снижается. С другой стороны, когда количество лаурилсульфата натрия используется в массовом соотношении более 0,3, эффект улучшения скорости растворения эзетимиба в соответствии с увеличением лаурилсульфата натрия является незначительным. Кроме того, когда солилизатор используется в чрезмерном количестве, стабильность гранул эзетимиба может быть снижена.

[47] Фармацевтический комбинированный препарат в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно содержать один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли,

лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций.

[48] Фармацевтический комбинированный препарат в соответствии с настоящим изобретением может содержать амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве третьего активного ингредиента. Примеры фармацевтически приемлемой соли амлодипина включают, но обязательно ограничиваются ими, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, ацетат, малат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, безилат и камсилат, предпочтительно соль безилата амлодипина и соль камсилата амлодипина. Кроме того, амлодипин настоящего изобретения включает рацематы амлодипина и (S)-амлодипин. Амлодипин блокирует кальциевые каналы, поэтому его используют при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как стенокардия, гипертония и застойная сердечная недостаточность. Суточная доза амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 5 мг до 20 мг.

[49] Фармацевтический комбинированный препарат в соответствии с настоящим изобретением может содержать лозартан или его фармацевтически приемлемую соль в качестве четвертого активного ингредиента. Примеры фармацевтически приемлемой соли лозартана включают, но необязательно ограничиваются ими, калиевую соль лозартана. Лозартан блокирует связывание ангиотензина II, который является сосудосуживающим веществом, с рецептором, таким образом способствуя лечению гипертонии и сердечной недостаточности, лечению ишемического нарушения периферического кровообращения и ишемии миокарда (стенокардии), профилактике прогрессирования сердечной недостаточности после инфаркта миокарда и лечению диабетической невропатии, глаукомы и т. д. Суточная доза лозартана или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 45 мг до 100 мг.

[50] Поскольку эзетимиб также может взаимодействовать с амлодипином или лозартаном, также как с розувастатином с образованием примесей, эзетимиб находится в физически отделенном состоянии от розувастатина, амлодипина и лозартана соответственно. При этом физически отделенное состояние следует вышеприведенному описанию. В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения, когда фармацевтический комбинированный препарат содержит лозартан, может быть предпочтительным приготовить двухслойную таблетку, состоящую из слоя, содержащего эзетимиб и розувастатин, и слоя, содержащего лозартан. Однако, когда фармацевтический комбинированный препарат не содержит лозартана, он может быть составлен в более различных формах.

[51] Когда фармацевтический комбинированный препарат содержит все из эзетимиба, розувастатина, амлодипина и лозартана в качестве активных ингредиентов, фармацевтический комбинированный препарат может быть представлен в форме двухслойной таблетки, состоящей из: первого слоя, содержащего эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль и амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; и второго слоя, содержащего лозартан или его фармацевтически приемлемую соль, эзетимиб или его

фармацевтически приемлемая соль в первом слое присутствует в смеси с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью и амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью в гранулированной форме. Лозартан или его фармацевтически приемлемая соль во втором слое присутствует в гранулированной форме. Первый и второй слои в двухслойной таблетке могут содержать одну или более фармацевтически приемлемых добавок, выбранных из группы, состоящей из эксципиентов, связующих веществ, дезинтегрантов и глидантов.

[52] Настоящее изобретение предоставляет способ получения фармацевтического комбинированного препарата, содержащего эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

[53] Способ получения фармацевтического комбинированного препарата в соответствии с настоящим изобретением включает стадии: i) получение гранулы эзетимиба, содержащей эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль; ii) смешивание гранулы эзетимиба с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью с получением смеси; iii) выдерживание смеси при условиях от 15 до 25% относительной влажности для снижения активности воды до 0,40 или менее и iv) таблетирование смеси с пониженной активностью воды. Розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль в стадии ii) может быть смешан с гранулой эзетимиба вместе с амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью. Стадия iv) может включать таблетирование в двухслойную таблетку, состоящую из смеси с пониженной активностью воды в качестве первого слоя и гранулы лозартана с пониженной активностью воды в качестве второго слоя. При этом гранула лозартана с пониженной активностью воды может быть получена с помощью стадий: а) получение гранулы лозартана, содержащей лозартан или его фармацевтически приемлемую соль; и б) выдерживание полученной гранулы лозартана при условиях от 15 до 25% относительной влажности для снижения активности воды до 0,40 или менее. Подробности способа получения дополнены вышеупомянутыми описаниями и следующими примерами.

Принцип изобретения

[54] В дальнейшем будут описаны предпочтительные примеры для облегчения понимания настоящего изобретения. Однако следующие примеры предоставлены не для ограничения настоящего изобретения, а для облегчения понимания настоящего изобретения.

[55]

[56] ПРИМЕРЫ

[57]

[58] **Пример 1: Получение таблетки, содержащей эзетимиб и розувастатин**

[59] Таблетку, содержащую эзетимиб и розувастатин в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 1 ниже.

[60] В частности, эзетимиб помещали в гранулятор с псевдооживленным слоем с гидратом лактозы, микрокристаллической целлюлозой, кроскармеллозой натрия и

лаурилсульфатом натрия и перемешивали в течение 3 минут. К смеси добавляли связующий раствор, в котором повидон растворяли в воде, и смесь объединяли для выполнения гранулирования в течение приблизительно 50 минут. Гранулированный продукт высушивали в сушилке с псевдооживленным слоем при 45°C и просеивали через сито размером 0,6 мм для получения гранулы эзетимиба.

[61] Полученную гранулу эзетимиба помещали в смеситель со смесью, имеющей композицию, описанную в части смешивания Таблицы 1, и перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли 4 мг стеарата магния в качестве глйданта и дополнительно перемешивали в течение 5 минут. Смешанный продукт выдерживали при условиях приблизительно 20% относительной влажности при 25°C в течение приблизительно 12 часов, и полученный продукт подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины (Autotab-200TR, ichihashi seiki) для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[62]

[63] **Пример 2: Получение таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин и амлодипин**

[64] Таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин и амлодипин в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 1 ниже.

[65] В частности, таблетку получали таким же образом, как в примере 1 за исключением того, что в часть смешивания добавляли безилат амлодипина по сравнению с примером 1. Твердость полученной таблетки составляла приблизительно 13 кп.

[66]

[67] **Пример 3: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[68] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 1 ниже.

[69] В частности, лозартан калия помещали в смеситель с гидратом лактозы, микрокристаллической целлюлозой и кросповидоном и перемешивали в течение 20 минут. Смешанный продукт прессовали при условиях давления масла 2 МПа, скорости подачи 5 об/мин и скорости ролика 1 об/мин с помощью роликового компрессора (TF-1-A60, Freund vector) с образованием хлопьев. Образованные хлопья просеивали через сито размером 0,8 мм для получения гранулы лозартана.

[70] К полученным гранулам лозартана добавляли 3 мг стеарата магния и дополнительно перемешивали в смесителе в течение 5 минут для получения смеси верхнего слоя двухслойной таблетки. Гранулу эзетимиба, полученную в примере 1, помещали в смеситель со смесью, имеющей композицию, описанную в части смешивания Таблицы 1, и перемешивали в течение 15 минут. К смешанному продукту добавляли 4 мг стеарата магния и дополнительно перемешивали в течение 5 минут для получения смеси

нижнего слоя двухслойной таблетки. Полученные смеси верхнего слоя и нижнего слоя подвергали воздействию условий температуры 25°C и приблизительно 20% относительной влажности в течение приблизительно 12 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 1200 кгс с помощью таблеточной машины для получения двухслойной таблетки, имеющей твердость приблизительно 20 кп.

[71]

[72] **Пример 4: Получение двухслойной таблетки, содержащей** эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан

[73] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 1 ниже.

[74] В частности, двухслойную таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что гранулы эзетимиба получали таким же образом, как в способе получения гранулы лозартана в примере 3 по сравнению с примером 3. Твердость полученной двухслойной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[75]

[76] **Пример 5: Получение капсулы, содержащей** эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан

[77] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 1 ниже.

[78] В частности, чтобы заполнить активные ингредиенты в капсулу капсулы № 0, применяли уменьшенное количество эксципиента в композиции примера 3. Гранулу эзетимиба и гранулу лозартана получали таким же образом, как в примере 3. Полученные гранулы лозартана и 1,5 мг стеарата магния помещали в смеситель и перемешивали в течение 5 минут. Таблетку, имеющую твердость приблизительно 13 кп, получали с помощью таблеточной машины. Кроме того, ингредиенты, имеющие композицию, описанную в части смешивания Таблицы 1 ниже, помещали в смеситель и перемешивали в течение 15 минут. 2 мг стеарата магния дополнительно помещали в смеситель, и перемешивали в течение 5 минут, и смешанный продукт выдерживали при условии приблизительно 20% относительной влажности в течение приблизительно 12 часов. Таблетку, имеющую твердость приблизительно 7 кп, получали с помощью таблеточной машины. Полученные две таблетки заполняли в капсулу капсулы № 0 вместе с гранулами эзетимиба для получения капсулы.

[79] Определенные композиции фармацевтических комбинированных препаратов в соответствии с примерами 1-5 показаны в Таблице 1 ниже.

[80]

[81] [Таблица 1]

Элементы	Пример 1 (мг)	Пример 2 (мг)	Пример 3 (мг)	Пример 4 (мг)	Пример 5 (мг)

Гранула лозартана	Лозартан калия	-	-	100,0	100,0	100,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	-	-	125,0	125,0	62,5
	Гидрат лактозы (#200)	-	-	60,0	60,0	30,0
	Кросповидон (XL-10)	-	-	15,0	15,0	7,5
	Общая масса гранулы	-	-	300,0	300,0	200,0
Гранула эзетимиба	Эзетимиб	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	90,0	90,0	90,0	90,0	44,0
	Гидрат лактозы (#200)	35,0	35,0	35,0	35,0	17,5
	Кроскармеллоза натрия	15,0	15,0	15,0	15,0	7,5
	Лаурилсульфат натрия	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
	Повидон (к-30)	5,0	5,0	5,0	5,0	2,5
	Очищенная вода	(70,0)	-	-	-	(50,0)
	Общая масса гранулы	157,0	157,0	157,0	157,0	83,5
Часть смешивания	Амлодипина безилат (в качестве амлодипина)	-	6,94 (5,0)	6,94 (5,0)	6,94 (5,0)	6,94 (5,0)
	Розувастатин кальция (в качестве розувастатина)	20,8 (20,0)	20,8 (20,0)	20,8 (20,0)	20,8 (20,0)	20,8 (20,0)
	Маннит (SD200)	120,0	120,0	120,0	120,0	60,0
	Гидрат лактозы (supertab)	120,0	120,0	120,0	120,0	60,0

	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	30,0	30,0	30,0	30,0	15,0
	Кросповидон (XL-10)	24,0	24,0	24,0	24,0	12,0
Конечное смешивание	Стеарат магния	4,0	4,0	3,0 (Верхний слой)	3,0 (Верхний слой)	1,5 (Верхний слой)
				4,0 (Нижний слой)	4,0 (Нижний слой)	2,0 (Нижний слой)
Общая масса таблетки		475,8	482,74	785,74	785,74	461,74

[82]

[83] **Пример 6: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[84] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин и амлодипин в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 2 ниже.

[85] В частности, таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что в грануле эзетимиба количество микрокристаллической целлюлозы довели до 90,5 мг и количество лаурилсульфата натрия довели до 1,5 мг по сравнению с примером 3. Твердость полученной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[86]

[87] **Пример 7: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[88] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин и амлодипин в качестве активных ингредиентов, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 2 ниже.

[89] В частности, таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что в грануле эзетимиба количество микрокристаллической целлюлозы довели до 89 мг и количество лаурилсульфата натрия довели до 3 мг по сравнению с примером 3. Твердость полученной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[90] Определенные композиции фармацевтических комбинированных препаратов в соответствии с примерами 6 и 7 показаны в Таблице 2 ниже.

[91]

[92] [Таблица 2]

Элементы		Пример 6 (мг)	Пример 7 (мг)
Гранула лозартана	Лозартан калия	100,0	100,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	125,0	125,0
	Гидрат лактозы (#200)	60,0	60,0
	Кросповидон (XL-10)	15,0	15,0
	Общая масса гранулы	300,0	300,0
Гранула эзетимиба	Эзетимиб	10,0	10,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	90,5	89,0
	Гидрат лактозы (#200)	35,0	35,0
	Кроскармеллоза натрия	15,0	15,0
	Лаурилсульфат натрия	1,5	3,0
	Повидон (к-30)	5,0	5,0
	Очищенная вода	(70,0)	-
	Общая масса гранулы	157,0	157,0
Часть смешивания	Амлодипина безилат (в качестве амлодипина)	6,94 (5,0)	6,94 (5,0)
	Розувастатин кальция (в качестве розувастатина)	20,8 (20,0)	20,8 (20,0)
	Маннит (SD200)	120,0	120,0
	Гидрат лактозы (supertab)	120,0	120,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	30,0	30,0
	Кросповидон (XL-10)	24,0	24,0
Конечное смешивание	Стеарат магния	3,0 (Верхний слой)	3,0 (Верхний слой)
		4,0 (Нижний слой)	4,0 (Нижний слой)
Общая масса таблетки		785,74	785,74

[94] **Пример 8: Получение таблетки, содержащей** эзетимиб и розувастатин, с высокой активностью воды

[95] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 1, подвергали воздействию условия приблизительно 20% относительной влажности в течение 8 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 1200 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 20 кп.

[96]

[97] **Пример 9: Получение таблетки, содержащей** эзетимиб, розувастатин и амлодипин, с высокой активностью воды

[98] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 2, подвергали воздействию условия приблизительно 20% относительной влажности в течение 8 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[99]

[100] **Пример 10: Получение двухслойной таблетки, содержащей** эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, с высокой активностью воды

[101] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 3, подвергали воздействию условия приблизительно 20% относительной влажности в течение 8 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[102]

[103] **Сравнительные примеры 1: Получение таблетки, содержащей** эзетимиб и розувастатин, с высокой активностью воды

[104] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 1, подвергали воздействию условия приблизительно 20% относительной влажности в течение 4 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 1200 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 20 кп.

[105]

[106] **Сравнительные примеры 2: Получение таблетки, содержащей** эзетимиб и розувастатин, с высокой активностью воды

[107] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 1, подвергали воздействию давления приблизительно 1200 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 20 кп.

[108]

[109] **Сравнительные примеры 3: Получение таблетки, содержащей** эзетимиб, розувастатин и амлодипин, с высокой активностью воды

[110] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 2, подвергали воздействию условия приблизительно 20% относительной влажности в течение 4 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[111]

[112] **Сравнительные примеры 4: Получение таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин и амлодипин, с высокой активностью воды**

[113] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 2, подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[114]

[115] **Сравнительные примеры 5: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, с высокой активностью воды**

[116] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 3, подвергали воздействию условия приблизительно 20% относительной влажности в течение 4 часов и затем подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[117]

[118] **Сравнительные примеры 6: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, с высокой активностью воды**

[119] Продукт после конечного смешивания, полученный в примере 3, подвергали воздействию давления приблизительно 950 кгс с помощью таблеточной машины для получения таблетки, имеющей твердость приблизительно 13 кп.

[120]

[121] **Сравнительные примеры 7: Получение однослойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[122] После получения гранулы эзетимиба и гранулы лозартана как в примере 3 полученную гранулу эзетимиба и гранулу лозартана смешивали в течение 15 минут в смесителе со смесью, имеющей композицию, описанную в части смешивания примера 3 в Таблице 1 выше. Дополнительно добавляли 7 мг стеарата магния, и перемешивали в течение 5 минут, и затем получали таблетку, имеющую твердость приблизительно 20 кп, с помощью таблеточной машины.

[123]

[124] **Сравнительные примеры 8: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[125] После получения гранулы эзетимиба и гранулы лозартана как в примере 3 полученную гранулу эзетимиба и гранулу лозартана смешивали в течение 15 минут в смесителе. Добавляли 3 мг стеарата магния и дополнительно перемешивали в смесителе в течение 5 минут для получения смеси верхнего слоя двухслойной таблетки. 4 мг стеарата магния добавляли к смеси, имеющей композицию, описанную в части смешивания примера 3 в Таблице 1 выше, и дополнительно перемешивали в смесителе в течение 5 минут для получения смеси нижнего слоя двухслойной таблетки. Полученные смеси

верхнего слоя и нижнего слоя подвергали воздействию давления приблизительно 1200 кгс с помощью таблеточной машины для получения двухслойной таблетки, имеющей твердость приблизительно 20 кп.

[126]

[127] Сравнительные примеры 9: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан

[128] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 3 ниже.

[129] В частности, двухслойную таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что безилат амлодипина и розувастатин кальция добавляли не в часть смешивания, а в гранулу эзетимиба по сравнению с примером 3. Твердость полученной двухслойной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[130]

[131] Сравнительные примеры 10: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан

[132] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 3 ниже.

[133] В частности, двухслойную таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что безилат амлодипина добавляли не в часть смешивания, а в гранулу эзетимиба по сравнению с примером 3. Твердость полученной двухслойной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[134]

[135] Сравнительные примеры 11: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан

[136] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 3 ниже.

[137] В частности, двухслойную таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что розувастатин кальция добавляли не в часть смешивания, а в гранулу эзетимиба по сравнению с примером 3. Твердость полученной двухслойной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[138] Определенные композиции фармацевтических комбинированных препаратов в соответствии со сравнительными примерами 9 и 11 показаны в Таблице 3 ниже.

[139]

[140] [Таблица 3]

Элементы		Сравнительный пример 9 (мг)	Сравнительный пример 10 (мг)	Сравнительный пример 11 (мг)
Гранула лозартана	Лозартан калия	100,0	100,0	100,0
	Микрокристаллическая	125,0	125,0	125,0

	целлюлоза (Avicel PH101)			
	Гидрат лактозы (#200)	60,0	60,0	60,0
	Кросповидон (XL-10)	15,0	15,0	15,0
	Общая масса гранулы	300,0	300,0	300,0
Гранула эзетимиба	Эзетимиб	10,0	10,0	10,0
	Амлодипина безилат (в качестве амлодипина)	6,94 (5,0)	6,94 (5,0)	-
	Розувастатин кальция (в качестве розувастатина)	20,8 (20,0)	-	20,8 (20,0)
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	90,0	90,0	90,0
	Гидрат лактозы (#200)	35,0	35,0	35,0
	Кроскармеллоза натрия	15,0	15,0	15,0
	Лаурилсульфат натрия	2,0	2,0	2,0
	Повидон (к-30)	5,0	5,0	5,0
	Очищенная вода	(70,0)	-	-
		Общая масса гранулы	184,74	163,94
Часть смешивания	Амлодипина безилат (в качестве амлодипина)	-	-	6,94 (5,0)
	Розувастатин кальция (в качестве розувастатина)	-	20,8 (20,0)	-
	Маннит (SD200)	120,0	120,0	120,0
	Гидрат лактозы (supertab)	120,0	120,0	120,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	30,0	30,0	30,0
Конечное смешивание	Стеарат магния	3,0 (Верхний слой)	3,0 (Верхний слой)	3,0 (Верхний слой)
		4,0 (Нижний слой)	4,0 (Нижний слой)	4,0 (Нижний слой)
Общая масса таблетки		785,74	785,74	785,74

[142] **Сравнительные примеры 12: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[143] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 4 ниже.

[144] В частности, таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что в грануле эзетимиба количество микрокристаллической целлюлозы довели до 92,0 мг и количество лаурилсульфата натрия довели до 0 мг по сравнению с примером 3. Твердость полученной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[145]

[146] **Сравнительные примеры 13: Получение двухслойной таблетки, содержащей эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан**

[147] Двухслойную таблетку, содержащую эзетимиб, розувастатин, амлодипин и лозартан, получали в соответствии с композицией, показанной в Таблице 4 ниже.

[148] В частности, таблетку получали таким же образом, как в примере 3 за исключением того, что в грануле эзетимиба количество микрокристаллической целлюлозы довели до 91,0 мг и количество лаурилсульфата натрия довели до 1,0 мг по сравнению с примером 3. Твердость полученной таблетки составляла приблизительно 20 кп.

[149] Определенные композиции фармацевтических комбинированных препаратов в соответствии со сравнительными примерами 12 и 13 показаны в Таблице 4 ниже.

[150] [Таблица 4]

Элементы		Сравнительные примеры 12 (мг)	Сравнительные примеры 13 (мг)
Гранула лозартана	Лозартан калия	100,0	100,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	125,0	125,0
	Гидрат лактозы (#200)	60,0	60,0
	Кросповидон (XL-10)	15,0	15,0
	Общая масса гранулы	300,0	300,0
Гранула эзетимиба	Эзетимиб	10,0	10,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	92,0	91,0
	Гидрат лактозы (#200)	35,0	35,0
	Кроскармеллоза натрия	15,0	15,0
	Лаурилсульфат натрия	0,0	1,0
	Повидон (к-30)	5,0	5,0

	Очищенная вода	(70,0)	-
	Общая масса гранулы	157,0	157,0
Часть смешивания	Амлодипина безилат (в качестве амлодипина)	6,94(5,0)	6,94(5,0)
	Розувастатин кальция (в качестве розувастатина)	20,8(20,0)	20,8(20,0)
	Маннит (SD200)	120,0	120,0
	Гидрат лактозы (supertab)	120,0	120,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	30,0	30,0
	Кросповидон (XL-10)	24,0	24,0
Конечное смешивание	Стеарат магния	3,0 (Верхний слой)	3,0 (Верхний слой)
		4,0 (Нижний слой)	4,0 (Нижний слой)
Общая масса таблетки		785,74	785,74

[151]

[152] **Сравнительные примеры 14: Контрольное лекарственное средство I**

[153] Норваск Таб., содержащий безилатную соль амлодипина, использовали в качестве контрольного лекарственного средства.

[154]

[155] **Сравнительные примеры 15: Контрольное лекарственное средство II**

[156] Козаар Таб., содержащий лозартан калия, использовали в качестве контрольного лекарственного средства.

[157]

[158] **Сравнительные примеры 16: Контрольное лекарственное средство III**

[159] Крестор Таб., содержащий розувастатин кальция, использовали в качестве контрольного лекарственного средства.

[160]

[161] **Сравнительные примеры 17: Контрольное лекарственное средство IV**

[162] Эзетрол Таб., содержащий эзетимиб, использовали в качестве контрольного лекарственного средства.

[163]

[164] **ПРИМЕРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

[165]

[166] **Пример исследования 1: Измерение содержания влаги в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6**

[167] Содержание влаги в таблетках, полученных в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6, измеряли с использованием анализатора влажности (МА45, sartorius). Результаты показаны в Таблице 5 ниже.

[168]

[169] [Таблица 5]

Образец	Содержание влаги (%)	Образец	Содержание влаги (%)	Образец	Содержание влаги (%)
Пример 1	2,81	Пример 2	2,63	Пример 3	2,94
Пример 8	3,19	Пример 9	2,63	Пример 10	3,16
Сравнительный пример 1	2,84	Сравнительный пример 3	2,76	Сравнительный пример 5	3,06
Сравнительный пример 2	3,26	Сравнительный пример 4	2,94	Сравнительный пример 6	2,92

[170]

[171] В вышеприведенной Таблице 5 сравнительные примеры 2, 4 и 6 не оставляли при условии приблизительно 20% относительной влажности. При том же условии сравнительные примеры 1, 3 и 5 оставляли на 4 часа каждый, примеры 8-10 оставляли на 8 часов каждый и примеры 1-3 оставляли на 12 часов каждый. В соответствии с вышеприведенной Таблицей 5 можно подтвердить, что содержание влаги составляет от 2,76% до 3,06% через 4 часа выдерживания, от 2,63% до 3,19% через 8 часов выдерживания и от 2,63% до 2,94% через 12 часов выдерживания.

[172] В результате, когда продукты после конечного смешивания оставляли при условии приблизительно 20% относительной влажности, время выдерживания существенно не влияло на содержание влаги в таблетках.

[173]

[174] Пример исследования 2: Измерение активности воды в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6

[175] Активность воды в таблетках, полученных в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6, измеряли с использованием измерителя активности воды (Labmaster, novasina). В частности, четыре таблетки измельчали в частицы, имеющие размер менее чем размер № 20 при 25°C, и помещали в цилиндрический контейнер, имеющий диаметр 4 см и высоту 13 мм. Затем изменение значения наблюдали с использованием измерителя активности воды. Значения, измеренные, когда изменение значения остается на уровне $\pm 0,001$ в течение приблизительно 1 минуты, показаны в Таблице 6 ниже.

[176]

[177] [Таблица 6]

Образец	Активность	Образец	Активность	Образец	Активность
---------	------------	---------	------------	---------	------------

	воды		воды		воды
Пример 1	0,196	Пример 2	0,204	Пример 3	0,208
Пример 8	0,338	Пример 9	0,341	Пример 10	0,349
Сравнительный пример 1	0,419	Сравнительный пример 3	0,411	Сравнительный пример 5	0,428
Сравнительный пример 2	0,471	Сравнительный пример 4	0,472	Сравнительный пример 6	0,481

[178]

[179] В вышеприведенной Таблице 6 сравнительные примеры 2, 4 и 6 не оставляли при условии приблизительно 20% относительной влажности. При том же условии сравнительные примеры 1, 3 и 5 оставляли на 4 часа каждый, примеры 8-10 оставляли на 8 часов каждый и примеры 1-3 оставляли на 12 часов каждый. В соответствии с вышеприведенной Таблицей 6 можно подтвердить, что активность воды составляет от 0,411 до 0,428 через 4 часа выдерживания, от 0,338 до 0,349 через 8 часов выдерживания и от 0,196 до 0,208 через 12 часов выдерживания.

[180] В результате, когда продукты после конечного смешивания оставляли при условии приблизительно 20% относительной влажности, активность воды в таблетках снижалась по мере увеличения времени выдерживания.

[181]

[182] Пример исследования 3: Измерение плотности в примерах 1, 2, 8 и 9 и сравнительных примерах 1-4

[183] Для сравнения свойств гранул каждого из продуктов непосредственно перед таблетированием в соответствии с активностью воды объемные плотности (г/мл) и насыпные плотности (г/мл), измеренные для продуктов, полученных непосредственно перед таблетированием в примерах 1, 2, 8, и 9 и сравнительных примерах 1-4, показаны на Фиг. 1. При этом объемную плотность рассчитывали путем измерения массы гранул приблизительно от 5 до 10 г, осторожного помещения гранул в мерный цилиндр объемом 50 мл и измерения насыпного объема. Кроме того, насыпную плотность рассчитывали путем измерения объема гранул в компактном состоянии путем утряски мерного цилиндра 100 раз.

[184] Оценку свойств гранул в примере исследования 3 проводят с целью подтверждения, возникает ли конкретная проблема во время получения промежуточного продукта (гранула или конечная смесь), который будет производиться в процессе, а не после завершения производства препарата в фармацевтической области. В соответствии с Фиг. 1, когда продукты оставляли при условии приблизительно 50% относительной влажности, время выдерживания существенно не влияло на плотность продуктов. Другими словами, можно подтвердить, что изменение активности воды во время процесса производства трудно подтвердить с помощью метода измерения плотности.

[185]

[186] Пример исследования 4: Измерение твердости в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6

[187] Для сравнения таблетированности гранул в соответствии с активностью воды, твердость продуктов, полученных непосредственно перед таблетированием в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6, измеренная в соответствии с давлением таблетирования с помощью прибора для определения твердости (ТВН 425, Erweka), показана на Фиг. 2.

[188] Оценку таблетированности в примере исследования 4 проводят с целью подтверждения того, возникает ли конкретная проблема во время получения таблеток. В соответствии с Фиг. 2, когда продукты оставляли при условии приблизительно 50% относительной влажности и затем таблетировали, время выдерживания существенно не влияло на твердость таблеток. Другими словами, можно подтвердить, что изменение активности воды во время процесса производства трудно подтвердить с помощью метода измерения твердости.

[189]

[190] Пример исследования 5: Измерение примесей в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6

[191] Таблетки, полученные в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6, упаковывали в бутылки ПЭНД соответственно и хранили в течение 5 дней и 10 дней при жестком условии 60°C. Затем примеси анализировали при следующих аналитических условиях, и результаты для ЕР примеси D розувастатина показаны в Таблице 7 ниже.

[192]

[193] - Аналитические условия -

[194] Колонка: трубку из нержавеющей стали, имеющую внутренний диаметр 4,6 мм и длину 25 см, заполняли 3 мкм октадецилсилилированного силикагеля для жидкостной хроматографии.

[195] Подвижная фаза: * 7 мМ гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота: ацетонитрил (66:34, об./об.)

[196] (*7 мМ гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота: Возьмите 1,45 г гексансульфоната натрия (моногидрат 1-гексансульфоната натрия) в 1 л колбу и осторожно добавьте 0,5 мл фосфорной кислоты. Добавьте очищенную воду для растворения, разбавьте и тщательно перемешайте.)

[197] Детектор: в ультрафиолетовой и видимой областях абсорбционный спектрофотометр (длина волны измерения 239 нм)

[198] Скорость потока: 1,0 мл/мин

[199] Объем вводимой пробы: 10 мкл

[200] Температура колонки: 40°C

[201]

[202] [Таблица 7]

Образец	Активность воды	Исходный	5 дней жестких	10	дней
---------	-----------------	----------	----------------	----	------

			условий	жестких условий
Пример 1	0,196	0,02	0,12	0,19
Пример 8	0,338	0,02	0,24	0,38
Сравнительный пример 1	0,419	0,02	0,36	0,64
Сравнительный пример 2	0,471	0,02	0,47	0,80
Пример 2	0,204	0,02	0,13	0,20
Пример 9	0,341	0,02	0,24	0,39
Сравнительный пример 3	0,411	0,02	0,37	0,62
Сравнительный пример 4	0,472	0,02	0,47	0,80
Пример 3	0,208	0,02	0,13	0,20
Пример 10	0,349	0,02	0,25	0,40
Сравнительный пример 5	0,428	0,02	0,38	0,65
Сравнительный пример 6	0,481	0,02	0,48	0,82

[203]

[204] Когда каждую из таблеток, полученных в примерах 1-3 и 8-10 и сравнительных примерах 1-6, хранили при жестких условиях, было подтверждено, что примеси, полученные от амлодипина, лозартана и эзетимиба, составляли менее LOQ (0,1%) во все моменты времени. Среди примесей, полученных из розувастатина, все оставшиеся примеси кроме EP примеси D также показали аналогичную картину независимо от типов примеров и сравнительных примеров. С другой стороны, EP примесь D, которая является примесью, полученной из розувастатина, показывала увеличение количества примеси по мере увеличения активности воды. Учитывая, что критерий примесей в соответствии с руководством ICH составляет 0,5%, сравнительные примеры 1, 3 и 5 с активностью воды приблизительно от 0,41 до 0,43, как было подтверждено, превышают критерий на 10-й день и сравнительные примеры 2, 4 и 6 с активностью воды приблизительно от 0,47 до 0,48, как было подтверждено, имеют результаты, соответствующие критерию на 5-й день жестких условий.

[205] Для определения корреляции между активностью воды и примесью D, результаты примеров 3 и 10 и сравнительных примеров 5 и 6 в Таблице 7 выше показаны

на Фиг. 3. Из Фиг. 3 было подтверждено, что количество примеси D увеличивается с крутым наклоном при жестких условиях, поскольку таблетка имеет высокую активность воды.

[206]

[207] **Пример исследования 6: Тест «Растворение» в примерах 3-5 и сравнительных примерах 7, 8 и 14-16** (амлодипин, лозартан, розувастатин)

[208] Для таблеток, полученных в примерах 3-5 и сравнительных примерах 7 и 8, и контрольных лекарственных средств сравнительных примеров 14 (контрольное лекарственное средство для амлодипина), 15 (контрольное лекарственное средство для лозартана) и 16 (контрольное лекарственное средство для розувастатина) скорости растворения амлодипина, лозартана и розувастатина с течением времени оценивали при следующих условиях растворения и аналитических условиях, и результаты показаны на Фиг. 4-6.

[209]

[210] - Условия растворения -

[211] Раствор для растворения: pH 6,8, 900 мл

[212] Устройство: способ с использованием лопастной мешалки USP, 50 об/мин

[213] Температура: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

[214]

[215] - Аналитические условия -

[216] Колонка: трубку из нержавеющей стали, имеющую внутренний диаметр 4,6 мм и длину 25 см, заполняли 3 мкм октадецилсилилированного силикагеля для жидкостной хроматографии.

[217] Подвижная фаза: *9 мМ гексансульфонат натрия/0,05% (об./об.) фосфорная кислота:ацетонитрил (52:48, об./об.)

[218] (*9 мМ гексансульфонат натрия/0,13% (об./об.) фосфорная кислота: Возьмите 1,86 г гексансульфоната натрия (моногидрат 1-гексансульфоната натрия) в 1 л колбу и осторожно добавьте 1,3 мл фосфорной кислоты. Добавьте очищенную воду для растворения, разбавьте и тщательно перемешайте.)

[219] Детектор: в ультрафиолетовой и видимой областях абсорбционный спектрофотометр (длина волны измерения 254 нм)

[220] Скорость потока: 1,3 мл/мин

[221] Объем вводимой пробы: 10 мкл

[222] Температура колонки: 45°C

[223]

[224] В соответствии с Фиг. 4-6 амлодипин и розувастатин в примерах 3-5 и сравнительном примере 8, как было подтверждено, имеют скорости растворения, отличные от лозартана. Однако амлодипин и розувастатин в сравнительном примере 7, в котором были смешаны все ингредиенты, показали профиль медленного растворения, аналогичный лозартану, вследствие действия лозартана, который также значительно

отличался от профиля растворения контрольных лекарственных средств для каждого из ингредиентов (сравнительные примеры 14 и 16).

[225]

[226] Пример исследования 7: Тест «Растворение» в примерах 3-7 и сравнительных примерах 7, 8, 12, 13 и 17 (ezetимиб)

[227] Поскольку эзетимиб представлял собой плохо растворимое лекарственное средство и показал скорость растворения приблизительно 10% или менее, растворение эзетимиба было подтверждено условиями растворения, отличными от условий в примере исследования 6.

[228] Для таблеток, полученных в примерах 3-7 и сравнительных примерах 7, 8, 12 и 13, и контрольных лекарственных средств сравнительного примера 17 (контрольное лекарственное средство для эзетимиба) скорость растворения эзетимиба с течением времени оценивали при следующих условиях растворения и аналитических условиях примера исследования 6, и результаты показаны на Фиг. 7 и 8.

[229]

[230] - Условия растворения -

[231] Раствор для растворения: 0,1% полисорбат 80, 900 мл

[232] Устройство: способ с использованием лопастной мешалки USP, 75 об/мин

[233] Температура: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

[234]

[235] Как показано в примере исследования 6, модели растворения эзетимиба в соответствии с наличием или отсутствием лозартана сравнивали на основании результатов, показанных на Фиг. 7. Было подтверждено, что эзетимиб в примерах 3-7 имеет модели растворения, отличные от лозартана. Однако эзетимиб в сравнительном примере 7, в котором были смешаны все ингредиенты, и эзетимиб в сравнительном примере 8, в котором был смешан лозартан, показали профиль медленного растворения, аналогичный лозартану, вследствие действия лозартана, который также значительно отличался от профиля растворения контрольного лекарственного средства (сравнительный пример 17).

[236] В результате примеров исследования 6 и 7 было подтверждено, что амлодипин, розувастатин и эзетимиб должны присутствовать в физически отделенном состоянии от лозартана при разработке фармацевтического комбинированного препарата, содержащего амлодипин, лозартан, розувастатин и эзетимиб.

[237] В результате теста «Растворение» эзетимиба в соответствии с количеством лаурилсульфата натрия, широко используемого в качестве солюбилизатора, было подтверждено, что эзетимиб демонстрирует профиль растворения, аналогичный профилю растворения сравнительного примера 17, который является контрольным лекарственным средством, когда количество лаурилсульфата натрия составляло от 1,5 до 3 мг. Полагают, что количество лаурилсульфата натрия в качестве солюбилизатора должно быть больше определенного количества для скорости растворения плохо растворимого лекарственного

средства эзетимиба.

[238]

[239] **Пример исследования 8: Измерение примесей в примерах 3-5 и сравнительных примерах 7-11**

[240] Таблетки, полученные в примерах 3-5 и сравнительных примерах 7-11, упаковывали в бутылки ПЭНД соответственно и хранили в течение 5 дней и 10 дней при жестком условии 60°C. Затем примеси анализировали при аналитических условиях примера исследования 5, и результаты показаны в Таблицах 8-11 ниже.

[241]

[242] [Таблица 8]

Амлодипин Примесь II	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Сравнит ельный пример 7	Сравнит ельный пример 8	Сравнит ельный пример 9	Сравнит ельный пример 10	Сравнит ельный пример 11
Исходный	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
5 дней жестких условий	н.о.	н.о.	н.о.	0,07	н.о.	0,07	0,06	н.о.
10 дней жестких условий	н.о.	н.о.	н.о.	0,18	н.о.	0,16	0,14	н.о.

[243]

[244] [Таблица 9]

Лозартан Общие примеси	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Сравнит ельный пример 7	Сравнит ельный пример 8	Сравнит ельный пример 9	Сравнит ельный пример 10	Сравнит ельный пример 11
Исходный	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
5 дней жестких условий	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	0,05	н.о.	н.о.	н.о.
10 дней жестких условий	н.о.	н.о.	н.о.	0,08	0,16	н.о.	н.о.	н.о.

[245]

[246] [Таблица 10]

Розувастатин Примесь D	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Сравнит ельный пример 7	Сравнит ельный пример 8	Сравнит ельный пример 9	Сравнит ельный пример 10	Сравнит ельный пример 11
Исходный	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
5 дней жестких условий	0,13	0,11	0,12	0,16	0,13	0,61	0,13	0,45
10 дней жестких условий	0,20	0,17	0,16	0,28	0,20	1,64	0,20	1,34

[247]

[248] [Таблица 11]

Эзетимиб Общие примеси	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Сравнит ельный пример 7	Сравнит ельный пример 8	Сравнит ельный пример 9	Сравнит ельный пример 10	Сравнит ельный пример 11
Исходный	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
5 дней жестких условий	н.о.	н.о.	н.о.	0,21	0,17	н.о.	н.о.	н.о.
10 дней жестких условий	н.о.	н.о.	н.о.	0,34	0,27	н.о.	н.о.	н.о.

[249]

[250] В случае амлодипина и розувастатина сравнивали наиболее часто образующиеся известные примеси. В случае лозартана и эзетимиба сравнивали общие примеси, поскольку образовывались неизвестные пики.

[251] В случае амлодипина сравнительный пример 7, который получали путем смешивания всех четырех ингредиентов вместе, и сравнительные примеры 9-10, которые получали путем гранулирования вместе с эзетимибом, являлись недостаточными по стабильности. В случае амлодипина, поскольку ожидается, что он будет взаимодействовать с эзетимибом, требуется отдельное получение для обеспечения стабильности.

[252] В случае лозартана сравнительный пример 7, который получали путем смешивания всех четырех ингредиентов вместе, и сравнительный пример 8, который

получали путем гранулирования вместе с эзетимибом, имели низкую стабильность. Поскольку также ожидается, что лозартан будет взаимодействовать с эзетимибом, требуется отдельное получение для обеспечения стабильности.

[253] В случае розувастатина увеличение примесей подтверждали в сравнительных примерах 7, 9 и 11. В частности, в сравнительных примерах 9 и 11, которые получали с помощью гранулирования вместе с эзетимибом, увеличение примесей было значительным. Поскольку также ожидается, что розувастатин будет взаимодействовать с эзетимибом, требуется отдельное получение для обеспечения стабильности.

[254] В случае эзетимиба увеличение примесей подтверждали в сравнительных примерах 7 и 8, и требуется отдельное получение от лозартана для обеспечения стабильности.

[255] Принимая во внимание все вышеперечисленные результаты, для обеспечения стабильности эзетимиб должен находиться в физически отделенном состоянии от амлодипина, лозартана и розувастатина.

[256] Следует понимать, что все простые модификации и вариации настоящего изобретения находятся в пределах объема настоящего изобретения, и конкретный объем настоящего изобретения, подлежащего защите, будет определяться прилагаемой формулой изобретения.

[257]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический комбинированный препарат, содержащий эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль и розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль,
в котором активность воды составляет 0,40 или менее.
2. Фармацевтический комбинированный препарат по п.1,
в котором эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в физически отделенном состоянии от розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Фармацевтический комбинированный препарат по п.2,
в котором эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в смеси с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью в гранулированной форме.
4. Фармацевтический комбинированный препарат по п.3,
в котором гранула, содержащая эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, дополнительно содержит солюбилизатор.
5. Фармацевтический комбинированный препарат по п.4,
в котором солюбилизатор представляет собой лаурилсульфат натрия.
6. Фармацевтический комбинированный препарат по п.5,
в котором массовое соотношение лаурилсульфата натрия и эзетимиба в грануле, содержащей эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, составляет от 0,15:1 до 0,3:1.
7. Фармацевтический комбинированный препарат по п.1,
в котором фармацевтический комбинированный препарат дополнительно содержит один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, лозартана или его фармацевтически приемлемой соли и их комбинаций.
8. Фармацевтический комбинированный препарат по п.7,
в котором эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в физически отделенном состоянии от розувастатина или его фармацевтически приемлемой соли, амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли и лозартана или его фармацевтически приемлемой соли соответственно.
9. Фармацевтический комбинированный препарат по п.8,
в котором фармацевтический комбинированный препарат представлен в форме двухслойной таблетки, состоящей из:
первого слоя, содержащего эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль, розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль и амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль; и
второго слоя, содержащего лозартан или его фармацевтически приемлемую соль.
10. Фармацевтический комбинированный препарат по п.9,

в котором эзетимиб или его фармацевтически приемлемая соль в первом слое присутствует в смеси с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью и амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью в гранулированной форме.

11. Фармацевтический комбинированный препарат по п.9,

в котором лозартан или его фармацевтически приемлемая соль во втором слое присутствует в гранулированной форме.

12. Способ получения фармацевтического комбинированного препарата по п.1, включающий стадии:

i) получение гранулы эзетимиба, содержащей эзетимиб или его фармацевтически приемлемую соль;

ii) смешивание гранулы эзетимиба с розувастатином или его фармацевтически приемлемой солью для получения смеси;

iii) выдерживание смеси при условиях от 15 до 25% относительной влажности для снижения активности воды до 0,40 или менее и

iv) таблетирование смеси с пониженной активностью воды.

13. Способ получения фармацевтического комбинированного препарата по п.12,

в котором розувастатин или его фармацевтически приемлемую соль в стадии ii) смешивают с гранулой эзетимиба вместе с амлодипином или его фармацевтически приемлемой солью.

14. Способ получения фармацевтического комбинированного препарата по п.12,

в котором стадия iv) включает таблетирование в двухслойную таблетку, состоящую из смеси с пониженной активностью воды в качестве первого слоя и гранулы лозартана с пониженной активностью воды в качестве второго слоя.

15. Способ получения фармацевтического комбинированного препарата по п.14,

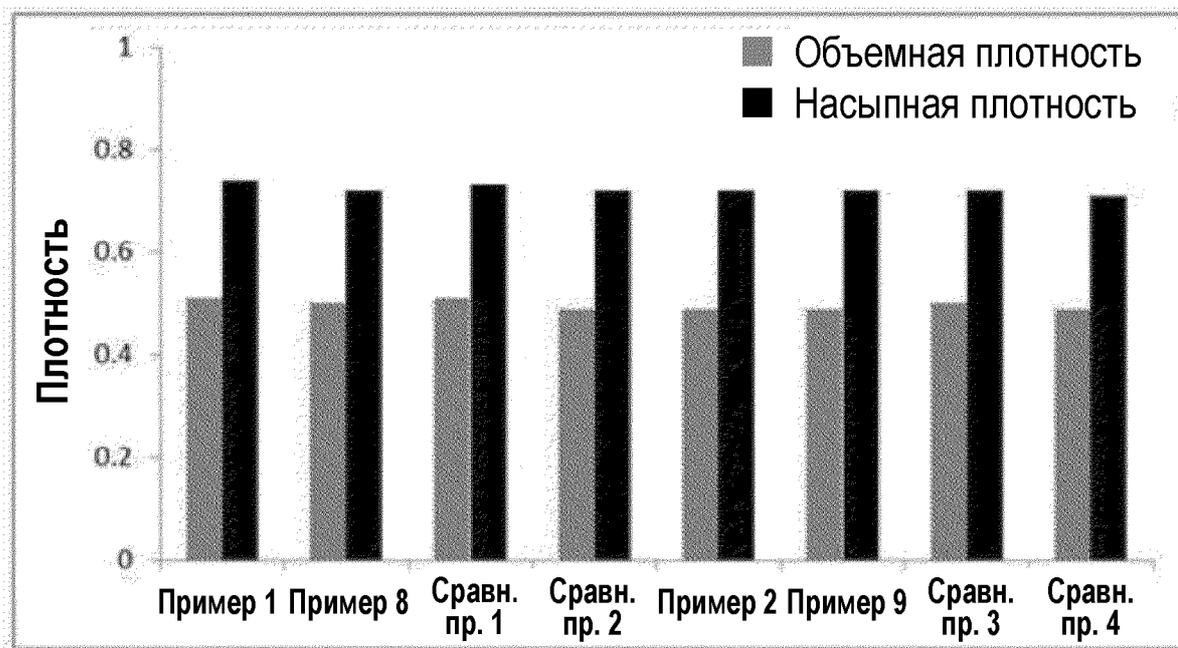
в котором гранулу лозартана с пониженной активностью воды получают в соответствии со стадиями:

a) получение гранулы лозартана, содержащей лозартан или его фармацевтически приемлемую соль; и

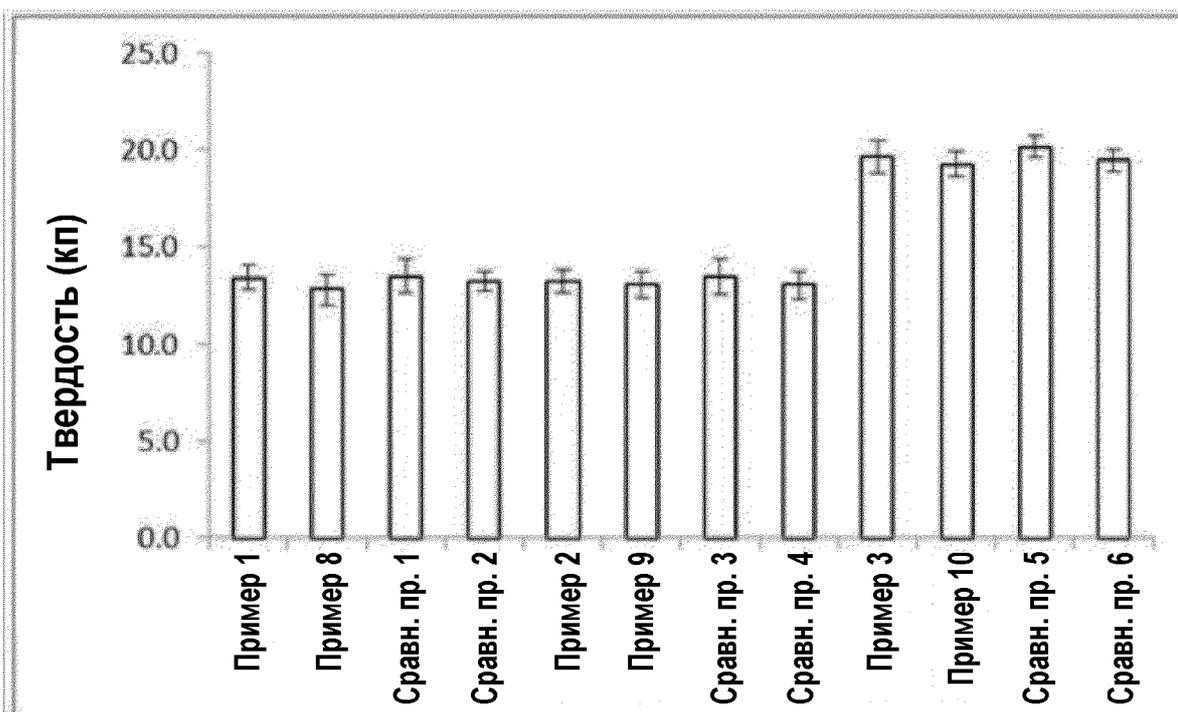
b) выдерживание полученной гранулы лозартана при условиях от 15 до 25% относительной влажности для снижения активности воды до 0,40 или менее.

По доверенности

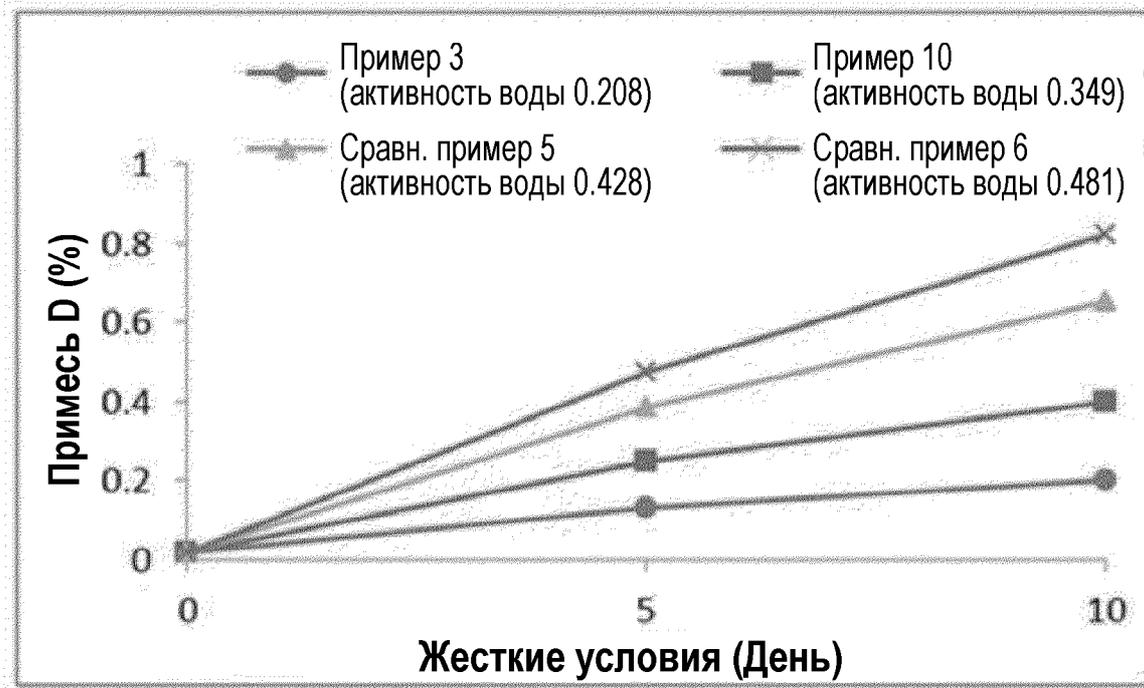
ФИГ.1



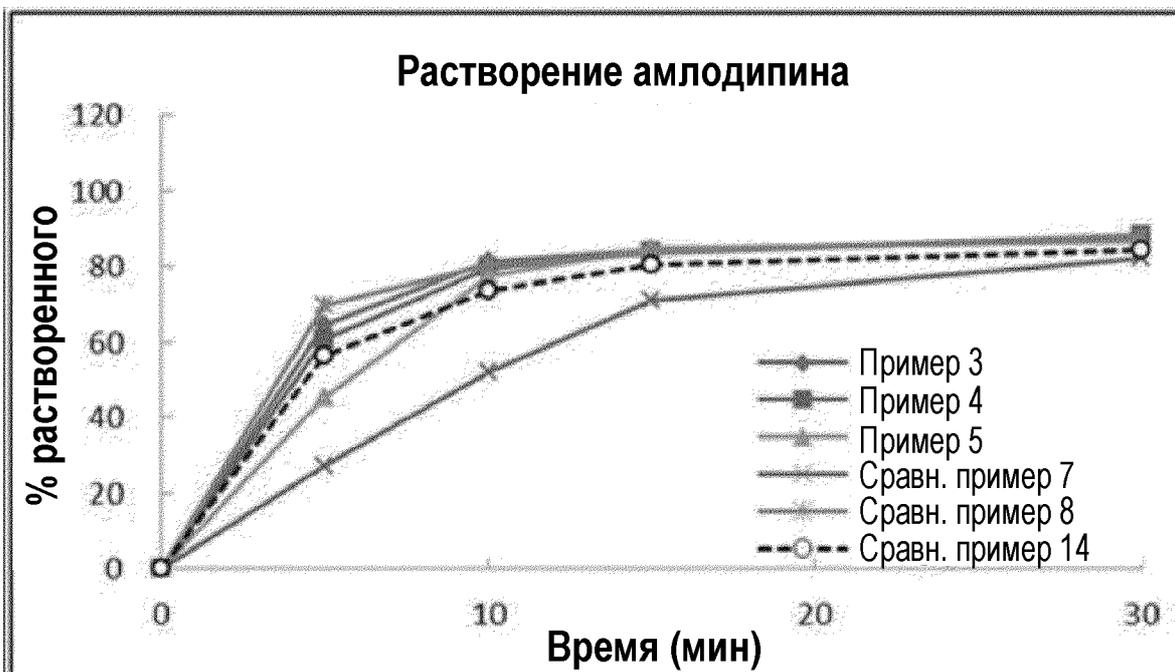
ФИГ.2



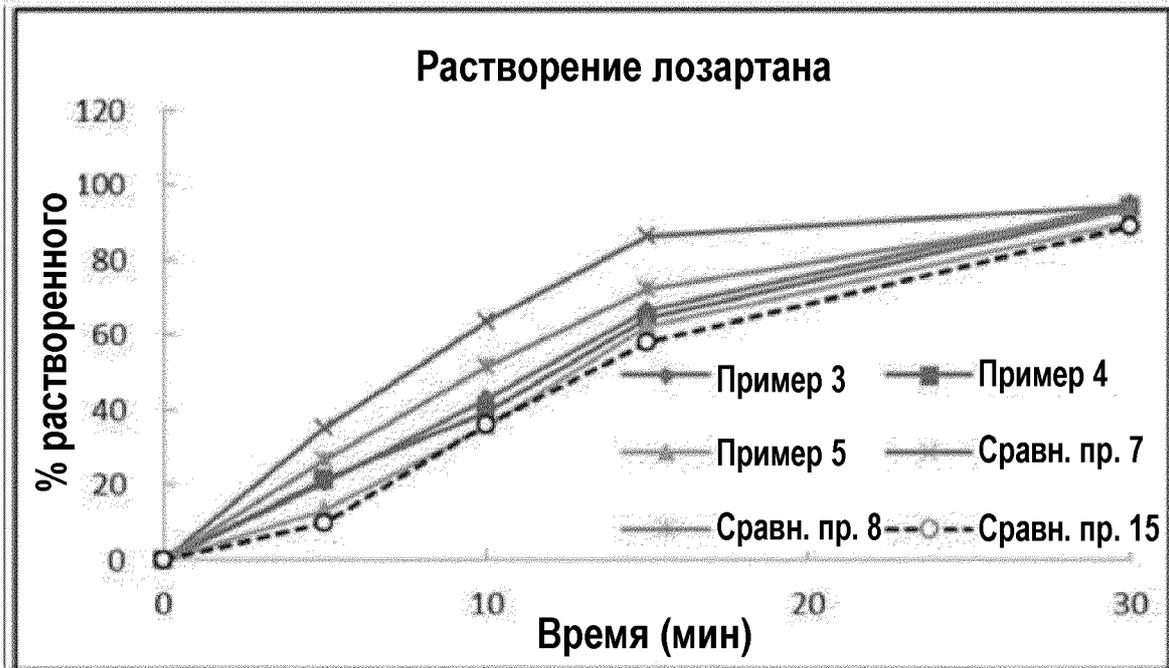
ФИГ.3



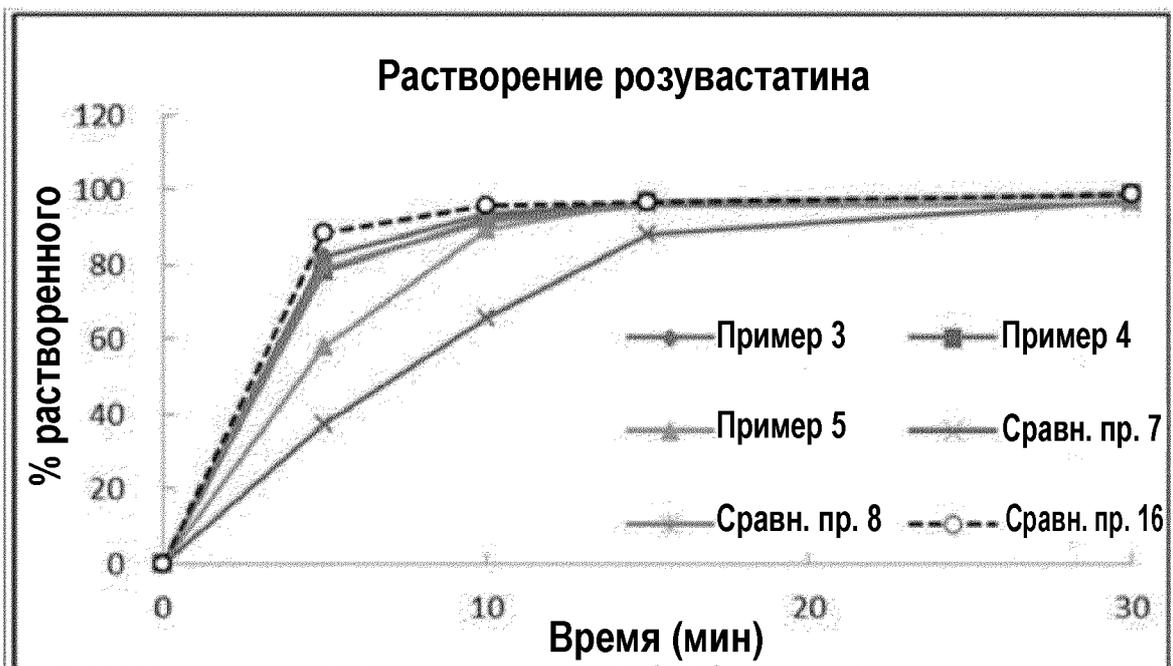
ФИГ.4



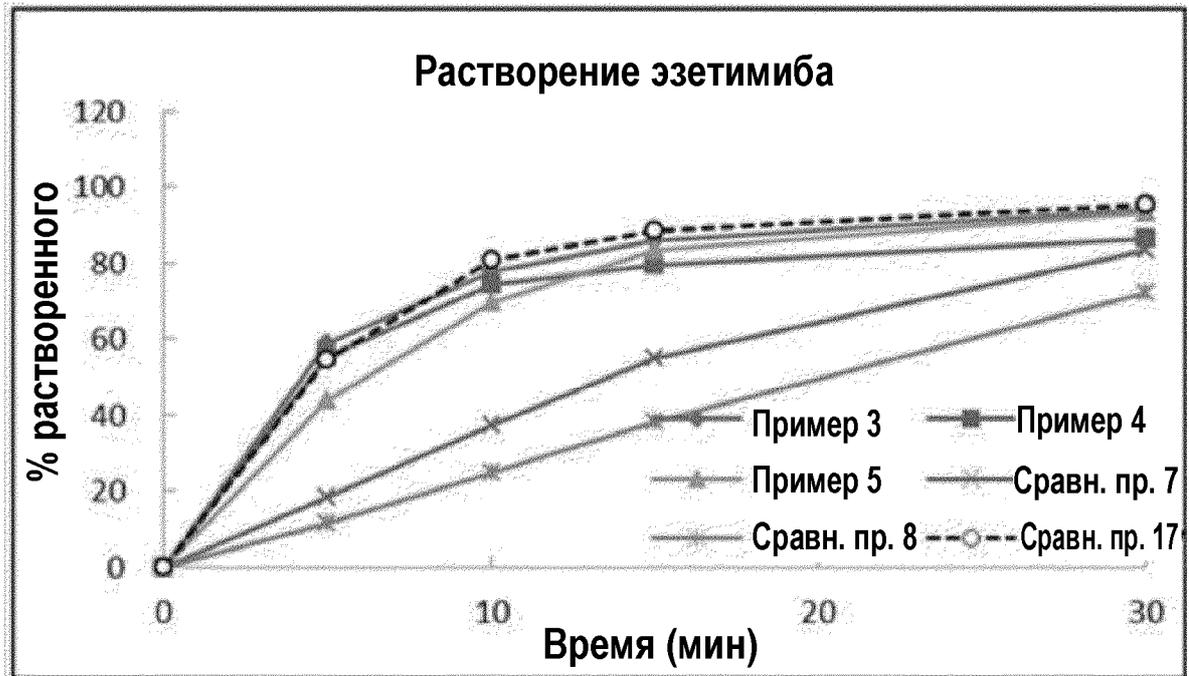
ФИГ.5



ФИГ.6



ФИГ.7



ФИГ.8

