

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038261**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.07.30**

(21) Номер заявки  
**201890591**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.08.26**

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61K 31/616* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ИНГИБИТОР ГМГ-КоА РЕДУКТАЗЫ И ИНГИБИТОР АПФ**

---

(31) **1570030**

(32) **2015.08.27**

(33) **FR**

(43) **2018.09.28**

(86) **PCT/FR2016/052126**

(87) **WO 2017/032953 2017.03.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)**

(72) Изобретатель:  
**Фонкнехтен Жиль (FR)**

(74) Представитель:  
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A2- 2004080488  
WO-A1-9911260  
CN-A-101612403  
WO-A2-2009093264

---

(57) Фиксированные фармацевтические композиции, содержащие ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, аторвастатин и гипотензивное средство, периндоприл, и применение указанных композиций для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и в особенности коронарных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе в сочетании с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией.

---

**B1**

**038261**

**038261**

**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А) редуктазы и гипотензивное средство, и к применению указанной композиции для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Предшествующий уровень техники/предпосылки к созданию изобретения**

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах, на них приходится около одной трети всех смертей в мире. Ожидается, что к 2030 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний возрастет до 23,3 миллионов.

В Европе сердечно-сосудистые заболевания являются первой причиной преждевременной смертности и ожидаемой продолжительности жизни, обусловленной инвалидностью у мужчин и женщин, что приводит к почти 4,1 миллиону смертельных случаев в год или 46% всех смертей. Почти 1,8 миллионов из этих смертей (20% всех смертей) связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС). Каждый шестой мужчина и каждая седьмая женщина в Европе умрут от инфаркта миокарда (ИМ).

Развитие коронарных заболеваний сердца связано с глобальным воздействием изменяемых и неизменяемых факторов риска. Эти факторы риска включают гипертензию, дислипидемию, избыточный вес и ожирение, диабет, сидячий образ жизни, злоупотребление курением, употребление алкоголя, в большей или меньшей степени высокое потребление соли, наличие гипертензии в семейном анамнезе и предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, возраст, пол и психологические факторы, такие как тревога и депрессия. Сосуществование этих факторов риска значительно повышает уровень заболеваемости и показатели смертности.

Люди с ИМ и нарушением мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе наиболее подвержены риску других коронарных и церебральных событий. Имеются огромные научные данные о том, что конкретные вмешательства могут снизить риск возникновения других сосудистых событий у пациентов с ИМ. В частности, ацетилсалициловая кислота или аспирин в низких дозах от 75 до 150 мг считается фундаментальным элементом фармакологической профилактики артериального тромбоза.

Стабилизированные заболевания коронарных артерий, связанные с дислипидемией, а также другие факторы риска, могут увеличить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Дислипидемия является изменяемым сердечно-сосудистым фактором риска, имеющим большое значение в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) получил наибольшее внимание, особенно потому, что их можно модифицировать с помощью изменений в образе жизни и приема лекарственных средств.

Клинические исследования в области первичной профилактики и вторичной профилактики показывают, что снижение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП) при помощи статинов может предотвратить возникновение сердечно-сосудистых заболеваний.

Интересно, что лечение одного фактора риска может снизить сердечно-сосудистые осложнения примерно на 30%, тогда как лечение нескольких факторов риска может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний более чем на 50%.

Хронические заболевания, как правило, требуют многокомпонентной терапии в течение длительного периода времени, что повышает риск несоблюдения режима лечения, а также связанных с этим проблем безопасности. Пациентов классифицируют как не являющимися приверженцами на основании соотношения дней лечения, на которые распространяется менее 0,80.

Несоблюдение режима приема кардиопротекторных средств распространено у амбулаторных пациентов с коронаропатией и связано с широким спектром неблагоприятных эффектов, включая все причины и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализацию в отделение сердечно-сосудистой патологии и процедуры реваскуляризации. Таким же образом, прекращение приема ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе увеличивает риск нефатального ИМ или смерти от ишемической болезни сердца до 50% у пациентов при первой медицинской помощи, у которых уже были ишемические приступы в анамнезе. Несоблюдение приема лекарственных средств было наиболее распространенной причиной прекращения лечения.

Был проведен метаанализ девяти исследований, сравнивающих введение фиксированной комбинации и отдельных компонентов. Была изучена эффективность комбинированной терапии по сравнению с терапией приема отдельных компонентов. Посредством этого метаанализа было оценено применение фиксированной комбинированной терапии при различных клинических обстоятельствах, включая гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, гиперхолестеринемию, диабет, туберкулез и инфицирование вирусом иммунодефицита человека. Результаты данного метаанализа показали гораздо более лучшее соответствие фиксированных комбинаций по сравнению с приемом отдельных компонентов. Коэффициент соответствия был улучшен на 26% у пациентов, получавших фиксированные комбинации.

Применение полипипилоли для лечения вторичных сердечно-сосудистых заболеваний получило все большее внимание, а также поддержку со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирной федерации сердца (ВФС).

Именно в этом контексте в настоящем изобретении предлагается разработка новой фиксированной

комбинации, содержащей статин и по меньшей мере одно гипотензивное средство, выбранное из ингибитора АПФ, такого как периндоприл, или мочегонное средство, такое как индапамид, возможно, с другим активным веществом, выбранным из нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), такого как ацетилсалициловая кислота.

В предшествующем уровне техники имеется ряд документов, которые описывают ассоциации между статинами, антигипертензивными средствами и/или аспирином.

В патентной заявке WO 99/11259 описана терапевтическая комбинация, включающая амлодипин и аторвастатин для лечения гипертензии, гиперлипидемии, стенокардии, атеросклероза и контроля сердечного риска.

В патентной заявке WO 99/11260 описана комбинированная терапия, включающая аторвастатин и гипотензивное средство для лечения гипертензии, гиперлипидемии, стенокардии, атеросклероза и контроля сердечного риска. Среди гипотензивных средств, которые упоминаются, можно найти блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты А-II, диуретики, блокаторы бета-адренергических рецепторов, вазодилататоры и блокаторы альфа-адренергических рецепторов.

В этих двух заявках не упоминаются проблемы взаимодействия или распада, которые могут существовать в фиксированной фармацевтической композиции из двух или большего количества активных веществ.

В патентной заявке WO 03/092729 стабильный фармацевтический состав, содержащий статин в комбинации с ингибитором АПФ, включающий по меньшей мере один стабилизирующий статин агент и по меньшей мере один стабилизирующий агент ингибитора АПФ, и в котором статин и ингибитор АПФ разделены слоем или мембраной, выполненными из физиологически совместимого инертного вещества, имеющего нейтральное значение pH.

Ингибиторы АПФ представляют собой соединения, чувствительные к реакциям распада, которые предпочтительны в присутствии кислот или оснований. В этой заявке решают проблему разложения или распада ингибиторов АПФ в присутствии статинов путем разработки стабильной фармацевтической композиции, количество активных веществ которой не изменяется с течением времени и активные вещества которой не разлагаются или разлагаются совсем немного.

В патентной заявке WO 99/47123 описана фармацевтическая композиция, содержащая агент снижения холестерина на основе статинов и аспирина в составе, предназначенном для минимизации взаимодействия статин:аспирин, где (I) статин и аспирин составлены в одной двухслойной таблетке и где аспирин находится в первом слое и статин находится во втором слое; или (II) фармацевтическая композиция находится в виде капсулы, содержащей гранулы аспирина и гранулы статина. В этой заявке решают проблему взаимодействия между активными веществами.

В патентной заявке WO 2011/096665 описан комплексный состав для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащий а) аспирин, покрытый барьером гидрофобной добавки, и б) ингибитор ГМГ-КоА редуктазы. В этой заявке решают проблему нестабильности ГМГ-КоА редуктазы, неустойчивой в кислой среде.

В патентной заявке WO 2012/002919 описана фармацевтическая композиция в виде таблетки или желатиновой капсулы, содержащей аторвастатин и аспирин, причем каждое из этих активных веществ может находиться в виде таблеток, мини-таблеток, микрогранул, микрокапсул, гранул и/или порошка и которые могут быть применены для профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Дозы аспирина варьируются от 1 до 500 мг, предпочтительно от 1 до 300 мг и более предпочтительно от 1 до 150 мг. Дозы аторвастатина составляют от 1 до 200 мг, предпочтительно от 1 до 150 мг и более предпочтительно от 1 до 100 мг/дозу. При помощи состава в соответствии с этой заявкой решают проблему взаимодействий активных веществ между собой. Описанные примеры представляют собой фармацевтические составы, содержащие или таблетки аспирина и гранулы аторвастатина, или таблетки аспирина и порошок аторвастатина в желатиновых капсулах.

В патентной заявке WO 2012/011882 описана фармацевтическая композиция, содержащая аторвастатин и аспирин, причем каждое из этих активных веществ находится в виде порошка, и которая может быть применена для профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Задача этой заявки заключается в том, чтобы обеспечить фармацевтический состав, который сочетает в себе как аспирин, так и аторвастатин, и который обладает хорошей биодоступностью и не проявляет химического распада. А также состав, в котором аторвастатин является достаточно растворимым в воде.

В патентной заявке WO 2012/081905 описан фармацевтический состав для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий, с одной стороны, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы и основную добавку, а с другой стороны - аспирин со слоем энтеросолюбильного покрытия. Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы может быть приготовлен в виде порошка, гранул, шариков или мини-таблеток, и аспирин может быть приготовлен в виде гранул, шариков или мини-таблеток.

В патентной заявке WO 2012/124973 описана фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая аторвастатин в виде мини-таблеток и аспирин в виде мини-таблеток или мини-гранул с энтеросолюбильным покрытием, что уменьшает взаимодействие между двумя активными веществами, при этом оптимизирует терапевтический эффект и стабильность при хране-

нии.

В патентной заявке WO 03/020243 описана фармацевтическая композиция, которая может быть представлена в виде желатиновой капсулы, содержащей понижающее уровень холестерина средство, которое представляет собой статин, иАПФ и аспирин, из которых по меньшей мере один из компонентов отделен от двух других компонентов. Компоненты могут находиться в виде шариков или гранул. В этой заявке раскрыта фармацевтическая композиция, которая представляет собой многослойную таблетку, содержащую первый слой ловастатина с пролонгированным высвобождением, второй слой эналаприла с пролонгированным высвобождением, разделяющий слой, образованный из вспомогательных веществ и слой аспирина с немедленным высвобождением. Эта заявка также раскрывает фармацевтическую композицию, содержащую гранулы ловастатина, гранулы эналаприла и матрицу с немедленным высвобождением аспирина, которые смешивают для формирования прессованной таблетки.

Наконец, в этой заявке описана фармацевтическая композиция в виде таблеток или желатиновых капсул, содержащих несколько активных веществ, включая ловастатин, эналаприл и аспирин, все в форме немедленного высвобождения, которые получают путем смешивания порошков, которые затем помещают в желатиновую капсулу.

В этой заявке также рассматривается проблема взаимодействия между различными активными веществами в фиксированной фармацевтической композиции, а также возможных взаимодействий между активными веществами и вспомогательными веществами. Однако различные активные вещества имеют профиль высвобождения, отличающийся друг от друга.

В патентной заявке WO 2004/080488 описаны фармацевтические композиции, содержащие ацетилсалициловую кислоту, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы и при необходимости гипотензивное средство для профилактики первичных сердечно-сосудистых заболеваний. В этой заявке описаны примеры, содержащие

аспирин, аторвастатин и при необходимости амлопидин и аспирин, симвастатин и периндоприл.

В патентной заявке WO 2009/118359 описана фармацевтическая композиция в виде желатиновой капсулы для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которая содержит таблетки с покрытием из ацетилсалициловой кислоты, таблетки с покрытием из симвастатина или правастатина и таблетки с покрытием из лизиноприла, рамиприла или периндоприла. Описанные в этой заявке примеры содержат 100 мг ацетилсалициловой кислоты, 20 мг симвастатина и рамиприла (2,5; 5 или 10 мг) или рамиприла (20 мг).

В патентной заявке WO 2014/195421 описан пероральный состав для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащий ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, представляющий собой статин, и ацетилсалициловую кислоту, причем взаимодействие между двумя активными веществами минимизировано. В этом составе два активных вещества находятся в виде однократной дозированной единицы, покрытой оболочкой. Пероральный состав может дополнительно содержать ингибитор ренин-ангиотензиновой системы, который является ингибитором АПФ, таким как, например, периндоприл.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ГМГ-КоА редуктазы и гипотензивное средство.

В частности, настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ГМГ-КоА и по меньшей мере одно гипотензивное средство, выбранное из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), мочегонное средство и при необходимости одно НПВС.

В особенности, настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей ингибитор ГМГ-КоА и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в которой ингибитор ГМГ-КоА представляет собой аторвастатин или одну из его фармацевтически приемлемых солей присоединения к кислоте, их гидраты и кристаллические формы, и иАПФ представляет собой периндоприл или одну из его фармацевтически приемлемых солей присоединения к кислоте или к основанию, их гидраты и кристаллические формы.

Также настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей вдобавок к ингибитору ГМГ-КоА редуктазы и ингибитора АПФ другое активное вещество, выбранное из

НПВС или мочегонного средства.

К тому же настоящее изобретение относится к применению указанных фиксированных фармацевтических композиций для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и в особенности профилактики коронарных событий у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и/или реваскуляризацией в сочетании с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией.

Предпочтительно применяемым ингибитором ГМГ-КоА редуктазы является аторвастатин или одна из его фармацевтически приемлемых солей присоединения к кислоте или к основанию и в особенности его соли кальция или натрия, их гидраты и кристаллические формы.

Предпочтительно применяемым ингибитором ангиотензинпревращающего фермента предпочтительно является периндоприл или одна из его фармацевтически приемлемых солей присоединения к кислоте или к основанию и в особенности его соли трет-бутиламина, тозилата или аргинина, их гидраты и кристаллические формы.

Предпочтительно применяемым НПВС является ацетилсалициловая кислота или аспирин или одна из его фармацевтически приемлемых солей присоединения к кислоте или к основанию, их гидраты и кристаллические формы.

Применяемое мочегонное средство предпочтительно представляет собой индапамид или одну из его фармацевтически приемлемых солей присоединения к кислоте или к основанию, их гидраты и кристаллические формы.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей аторвастатин или его фармацевтически приемлемые соли, их гидраты и кристаллические формы и периндоприл или его фармацевтически приемлемые соли, их гидраты и кристаллические формы, и к применению указанной композиции для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Также настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей в дополнение к аторвастатину и периндоприлу ацетилсалициловую кислоту, также называемую аспирином, или ее фармацевтически приемлемые соли, их гидраты и кристаллические формы, и к применению указанной композиции для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Также настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции, содержащей в дополнение к аторвастатину и периндоприлу индапамид или его фармацевтически приемлемые соли, их гидраты и кристаллические формы, и к применению указанной композиции для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Под сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, понимают профилактику коронарных событий у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и/или реваскуляризацией в сочетании с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией.

Фиксированная фармацевтическая композиция обладает преимуществом, позволяющим как снизить затраты на изготовление, так и, прежде всего, улучшить строгое соблюдение лечения со стороны пациентов и, следовательно, лучше контролировать их патологию.

Таким образом, в настоящем изобретении фиксированная фармацевтическая композиция по меньшей мере из двух активных веществ, которые представляют собой 1) аторвастатин и 2) периндоприл, принадлежащих к разным терапевтическим классам, обладающих дополнительными эффектами, имеет преимущество в отношении нескольких факторов риска, ответственных за сердечно-сосудистые заболевания, за один прием.

Настоящее изобретение также относится к фиксированной терапевтической комбинации по меньшей мере из трех активных веществ, принадлежащих к разным терапевтическим классам, обладающих дополнительными эффектами, которые представляют собой 1) аторвастатин, 2) периндоприл, а также:

- а) ацетилсалициловую кислоту или
- б) индапамид.

Применение этих фиксированных терапевтических комбинаций

аторвастатин+периндоприл,  
аторвастатин+периндоприл+ацетилсалициловая кислота и  
аторвастатин+периндоприл+индапамид

представляет собой профилактику коронарных событий у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и/или реваскуляризацией в сочетании с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, одновременно контролируемых в монотерапии с аторвастатином, периндоприлом и/или активными веществами а)-г) в тех же дозах, в которых они находятся в фиксированной фармацевтической композиции.

Фиксированную фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением следует принимать один раз в сутки утром.

Таким образом, можно упростить лечение пациентов, принимающих лекарственные средства отдельно и, таким образом, улучшить соблюдение режима лечения, ограничивая количество таблеток.

Все упомянутые выше активные вещества являются лекарственными средствами, которые получили разрешение на продажу и продавались во всем мире в течение многих лет. Все эти компоненты являются хорошо известными активными веществами с хорошо выраженной эффективностью и переносимостью.

Аторвастатин является частью группы лекарственных средств, называемых ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или статинами. Аторвастатин снижает концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в крови, а также повышает концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Аторвастатин в виде соли тригидрата кальция имеется в продаже под названием Tahor® или Lipitor®, и соответствующая фармацевтическая композиция описана в патентной заявке WO 94/16693.

Аторвастатин показан для

лечения гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина (Chol-T), холестерина ЛПНП (LDL-C), аполипопротеина В и триглицеридов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию или смешанную гиперлипидемию,

профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском возникновения первого сердечно-сосудистого события, в дополнение к коррекции других факторов риска.

Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент АПФ). Этот превращающий фермент или киназа является экзопептидазой, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, вызывая распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Периндоприл в виде соли аргинина коммерчески доступен под названием Coversyl® и показан для

лечения артериальной гипертензии,

снижения риска сердечных событий у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе и

лечения симптоматической сердечной недостаточности.

Ацетилсалициловая кислота является ингибитором активации тромбоцитов: блокируя ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы, она ингибирует синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, активирующего физиологического вещества, высвобождаемого тромбоцитами, которое является причиной осложнений при атеросклеротических поражениях. Ацетилсалициловая кислота 100 мг имеется в продаже под названием Aspirine Protect® и показана для

профилактики вторичных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с ишемическим атеросклерозом (например, инфаркт миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, обширное или транзиторное, ишемического происхождения),

профилактики тромбоэмболических событий после хирургического вмешательства или операции на сосудах, и

уменьшения окклюзии трансплантатов после аортокоронарного шунтирования.

Индапамид является сульфонамидным диуретиком, фармакологически родственным с тиазидными диуретиками. Полугидрат индапамида имеется в продаже под названием Fludex® и показан для лечения высокого кровяного давления.

Одним из основных рисков фиксированных фармацевтических комбинаций является возможное взаимодействие между различными активными веществами, присутствующими в этой комбинации. Кроме того, активные ингредиенты могут быть несовместимы с некоторыми вспомогательными веществами, которые, тем не менее, необходимы для стабилизации одного или другого из этих активных веществ.

Применение ацетилсалициловой кислоты для снижения риска инфаркта миокарда и применение статинов для снижения уровня холестерина и профилактики или лечения сердечно-сосудистых и церебрально-васкулярных заболеваний очень хорошо подтверждено документально. Действительно, нет ничего необычного в том, что пациенты с высоким уровнем холестерина, которые считаются подверженными риску "получить" инфаркт миокарда, принимают как статин, так и ацетилсалициловую кислоту. Между тем использование как статинов, так и ацетилсалициловой кислоты требует специальных мер предосторожности для сведения к минимуму взаимодействия между этими двумя лекарственными средствами, поскольку, как известно из предшествующего уровня техники, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы распадаются в присутствии ацетилсалициловой кислоты. Взаимодействия включают физическую и химическую несовместимость, а также и побочные эффекты.

К тому же статины чувствительны к таким факторам, как тепло, влажность, низкий уровень pH и свет. В частности, аторвастатин превращается в лактон, который является результатом реакции внутримолекулярной этерификации. Основными продуктами распада, образующимися при разложении статинов, являются лактоны и продукты окисления, которые снижают стабильность аторвастатина и, следовательно, его период полураспада.

Аторвастатин представляет собой молекулу, которая легко распадается и необходимо использование стабилизирующего агента, который в препарате Tahog® является карбонатом кальция. Этот препарат Tahog® как раз описан в патенте EP 0680320.

Неожиданным образом, смешивая периндоприл с аторвастатином и приготавливая смесь на основе состава Tahog®, следовательно, в присутствии карбоната кальция, заявителем было обнаружено, что карбонат кальция изменяет фармакокинетику периндоприла у человека, затрудняя биоэквивалентность состава периндоприла в фиксированной комбинации "периндоприл+аторвастатин".

В самом деле при изучении взаимодействия фиксированной комбинации "аторвастатин 40 мг+периндоприла аргинин 10 мг" по сравнению с аторвастатином 40 мг отдельно и периндоприла аргинином 10 мг отдельно заявитель показал, что Кмакс (которая представляет собой максимальную концентрацию присутствующего в крови продукта после введения) периндоприла в двойной терапии была изменена.

Параметры (нг/мл)	Аторвастатин	
	Аторвастатин + периндоприл	Аторвастатин
К <sub>макс</sub>	14	14
	Периндоприл	
	Аторвастатин + периндоприл	Периндоприл
К <sub>макс</sub>	102	76

Таким образом, соотношение между периндоприлом, вводимым в фиксированной комбинации "аторвастатин + периндоприл", и отдельно периндоприла, составляет более 130%.

Поэтому необходимо физически разделить эти два активных вещества, чтобы получить стабильную фиксированную фармацевтическую композицию аторвастатина и периндоприла.

В настоящем изобретении эту проблему решают путем обеспечения фиксированной фармацевтической композиции в виде желатиновой капсулы, содержащей мини-гранулы аторвастатина и мини-гранулы периндоприла.

Из предшествующего уровня техники хорошо известно, что аспирин разлагает ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. В исследовании совместимости различных активных веществ заявитель смог продемонстрировать что, когда 3 активных вещества находятся изолированно, то нет распада, в том числе, если аторвастатин и периндоприл составлены вместе. Однако когда аспирин добавляют к смеси "аторвастатин+периндоприл", то 3 активных вещества распадаются, как представлено в табл. А ниже.

Таблица А

## Исследование совместимости активных веществ

Активные вещества	Известные примеси периндоприла	Известные примеси аспирина	Известные примеси аторвастатина
Аспирин	-	1,4364	-
Аторвастатин	-	-	1,170
Периндоприл	1,120	-	-
Аторвастатин + периндоприл	0,830	-	0,560
Активные вещества	Известные примеси периндоприла	Известные примеси аспирина	Известные примеси аторвастатина
Аторвастатин + периндоприл + аспирин	38,881	15,668	5,784

Таким образом, в фиксированной фармацевтической композиции согласно изобретению, которая включает аторвастатин, периндоприл и аспирин, необходимо отделить аспирин от аторвастатина и периндоприла. Следовательно, заявителем была разработана фиксированная фармацевтическая композиция в виде желатиновой капсулы, содержащей мини-гранулы аторвастатина, мини-гранулы периндоприла и мини-гранулы устойчивого к действию желудочного сока аспирина.

Однако в этой фиксированной фармацевтической композиции устойчивые к действию желудочного сока мини-гранулы аспирина не являются биоэквивалентными устойчивым к действию желудочного сока таблеткам аспирина, которые имеются в продаже, как продемонстрировано заявителем (см. фигуру - лечение 4).

В этом исследовании можно видеть, что профиль лечения 4 отличается от профилей лечения 1-3, тем самым демонстрируя разницу между устойчивой к действию желудочного сока таблеткой аспирина и устойчивыми к действию желудочного сока мини-гранулами аспирина.

Лечение 1:

- 1 желатиновая капсула из мини-гранул аторвастатина кальция без карбоната кальция,
- 1 желатиновая капсула из мини-гранул периндоприла аргинина,
- 1 желатиновая капсула из мини-гранул устойчивого к действию желудочного сока аспирина.

Лечение 2:

- 1 желатиновая капсула из мини-гранул аторвастатина кальция с карбонатом кальция - способ смешивания карбоната кальция без измельчения,
- 1 желатиновая капсула из мини-гранул периндоприла аргинина,
- 1 желатиновая капсула из мини-гранул устойчивого к действию желудочного сока аспирина.

Лечение 3:

- 1 желатиновая капсула из мини-гранул аторвастатина кальция с карбонатом кальция - способ смешивания карбоната кальция без измельчения,
- 1 желатиновая капсула из мини-гранул периндоприла аргинина,
- 1 желатиновая капсула из мини-гранул устойчивого к действию желудочного сока аспирина.

Лечение 4:

- 1 таблетка Tahor®,
- 1 таблетка Coversyl®,
- 1 таблетка устойчивого к действию желудочного сока аспирина.

В настоящем изобретении эту проблему решают при помощи обеспечения фиксированной фармацевтической композиции, содержащей аторвастатин, периндоприл и аспирин, композиции, в которой отсутствуют взаимодействия между различными активными веществами и взаимодействия со вспомогательными веществами. К тому же в этой композиции активные вещества являются биоэквивалентными индивидуальным соединениям, которые представляют собой отдельные таблетки, имеющиеся в продаже.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фиксированной фармацевтической композиции в виде желатиновой капсулы, содержащей мини-гранулы аторвастатина, мини-гранулы периндоприла и устойчивые к действию желудочного сока таблетки аспирина. Следовательно, эта композиция обладает таким преимуществом, что она является биоэквивалентной отдельной устойчивой к действию желудочного сока таблетке аспирина и не проявляет взаимодействия ни между 3 активными веществами, ни со вспомогательными веществами.

Таким же образом и по тем же причинам, которые были приведены выше, в настоящем изобретении предлагается фиксированная фармацевтическая композиция, содержащая:

А) мини-гранулы аторвастатина, мини-гранулы периндоприла и мини-гранулы индапамида.

Все фиксированные фармацевтические композиции в соответствии с изобретением содержат фармацевтически приемлемые соли в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, их гидраты и их кристаллические формы.

Равным образом настоящее изобретение относится к фиксированным фармацевтическим композициям, содержащим аторвастатин и его фармацевтически приемлемые соли и периндоприл и его фармацевтически приемлемые соли в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, их гидраты и их кристаллические формы, в которых

дозы аторвастатина варьируются от 10 до 80 мг в пересчете на основание аторвастатина или варьируются от 10,80 до 86,80 мг в пересчете на кальция тригидрат аторвастатина, и

дозы периндоприла варьируются от 1,65 до 9,512 мг в пересчете на основание периндоприла или варьируются от 2,5 г до 14 мг в пересчете на периндоприла аргинин.

В равной степени настоящее изобретение относится к фиксированным фармацевтическим композициям, дополнительно содержащим аспирин и его фармацевтически приемлемые соли, или амлодипин и его фармацевтически приемлемые соли, или индапамид и его фармацевтически приемлемые соли, или бисопролол и его фармацевтически приемлемые соли, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, их гидраты и их кристаллические формы, в которых

дозы аспирина составляют от 75 до 150 мг в пересчете на основание аспирина,

дозы индапамида варьируются от 0,625 г до 2,5 мг в пересчете на основание индапамида.

Предпочтительно в фиксированных фармацевтических композициях в соответствии с изобретением дозы

аторвастатина кальция составляют 10, 20, 40 и 80 мг,

периндоприла аргинина составляют 2,5, 3,5, 5, 7, 10 и 14 мг,

аспирина составляют 75, 100 и 150 мг и

индапамида составляют 0,625, 1,25, 1,5 и 2,5 мг.

Наиболее предпочтительными фиксированными фармацевтическими композициями в соответствии с изобретением являются фармацевтические композиции, содержащие:

а) 10 мг аторвастатина кальция и 2,5, 5 или 10 мг периндоприла аргинина,

б) 20 мг аторвастатина кальция и 2,5, 5 или 10 мг периндоприла аргинина,

в) 40 мг аторвастатина кальция и 2,5, 5 или 10 мг периндоприла аргинина.

Фиксированные фармацевтические композиции в соответствии с изобретением, описанные в пунктах а), б) или в), дополнительно могут содержать 75, 100 или 150 мг аспирина.

Фиксированные фармацевтические композиции в соответствии с изобретением, описанные в пунктах а), б) или в), дополнительно могут содержать 1,5 или 2,5 мг индапамида.

Еще более предпочтительными фиксированными фармацевтическими композициями в соответствии с изобретением являются фармацевтические композиции, содержащие:

I) 10 мг аторвастатина кальция и 5 или 10 мг периндоприла аргинина,

II) 20 мг аторвастатина кальция и 5 или 10 мг периндоприла аргинина,

III) 40 мг аторвастатина кальция и 5 или 10 мг периндоприла аргинина,

IV) 100 мг аспирина и

а) 20 мг аторвастатина кальция и 5 или 10 мг периндоприла аргинина;

б) 40 мг аторвастатина кальция и 5 или 10 мг периндоприла аргинина,

V) 1,25 мг индапамида, 5 мг периндоприла аргинина и 10, 20 или 40 мг аторвастатина кальция,

VI) 2,5 мг индапамида и 10 мг периндоприла аргинина и 10, 20 или 40 мг аторвастатина кальция.

Вышеупомянутые фиксированные фармацевтические композиции в соответствии с изобретением содержат одно или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, их гидраты и их кристаллические формы.

Кроме аторвастатина, периндоприла, аспирина и индапамида указанные фармацевтические компо-

зии содержат одно или большее количество вспомогательных веществ или лекарственных носителей, выбранных из разбавителей, смазывающих веществ, связующих веществ, дезинтегрирующих агентов, поверхностно-активных веществ, энтеросолюбильных покрытий, абсорбентов, красителей, подсластителей и т.д.

В качестве примера и без ограничения можно назвать

для разбавителей: лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, глицерин,

для смазывающих веществ: диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту и ее соли магния и кальция, полиэтиленгликоль,

для связующих веществ: алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакант, целлюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и поливинилпирролидон,

для дезинтегрирующих агентов: агар, крахмал, альгиновую кислоту и ее натриевую соль, шипучие смеси, соли карбоксиметилцеллюлозы, соли карбоксиметилкрахмала, производные поливинилпирролидона.

Эффективная дозировка варьируется в зависимости от возраста пациента, характера болезни и патологий и, возможно, связанных с ними лечений. Это всегда 1 таблетка в сутки и может регулироваться в зависимости от состояния пациента с целью стабилизировать сердечно-сосудистые параметры до хороших показателей.

Следующие примеры поясняют изобретение и никоим образом не ограничивают его.

### Примеры

Способ получения фармацевтических композиций в соответствии с изобретением.

В приведенных ниже примерах получение мини-гранул в соответствии с изобретением осуществляют в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Пример 1. Получение мини-гранул аторвастатина.

Смешивают аторвастатин кальция и карбонат кальция в очищенной воде. Затем добавляют кроскармелозу натрия и полисорбат 80. Предварительно полученную суспензию затем распыляют на сахарные шарики для образования мини-гранулы аторвастатина.

Таблица 1

Мини-гранулы аторвастатина с немедленным высвобождением по 20 и 40 мг

Компоненты	20 мг Количество (мг)	40 мг Количество (мг)
Аторвастатин кальция	21,64	43,28
Соответствующий в основании	20	40
Карбонат кальция	21,64	43,28
Гидроксипропилцеллюлоза	4,32	8,64
Полисорбат 80	2,48	4,96
Кроскармелоза натрия	1,915	3,83
Сахарные шарики	28,01	56,02
Общая масса	80	160

Пример 2. Получение мини-гранул периндоприла.

Смешивают периндоприла аргинин и гидроксипропилцеллюлозу в очищенной воде. Предварительно полученную суспензию затем распыляют на сахарные шарики для образования мини-гранул периндоприла.

Таблица 2

Мини-гранулы периндоприла с немедленным высвобождением по 5 и 10 мг

Дозировки (мг)	5	10
Компоненты	Количество (мг)	Количество (мг)
Периндоприла аргинин	5	10
Гидроксипропилцеллюлоза	2,145	4,29
Сахарные шарики	22,855	45,71
Тальк	2,2	2,2
Общая масса	30	60

Пример 3. Получение таблеток аспирина, устойчивых к действию желудочного сока.

Получают первую смесь из ацетилсалициловой кислоты, микрокристаллической целлюлозы и кукурузного крахмала, которую после этого просеивают в первый раз, а затем снова смешивают. Во второй стадии смешивают микрокристаллическую целлюлозу с коллоидным ангидридом кремния и стеарилфумаратом натрия, которые потом просеивают. Затем добавляют первую смесь, все перемешивают и формируют таблетки в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Суспензию для покрытия получают путем смешивания талька, Ariavit Ponceau, триэтилцитрата, сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) и очищенной воды. Затем таблетку покрывают суспензией для покрытия в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Таблица 3  
Устойчивая к действию желудочного сока таблетка  
ацетилсалициловой кислоты 100 мг

Компоненты	Количество (мг)
Таблетка	
Ацетилсалициловая кислота	100
Микрокристаллическая целлюлоза	14,1
Кукурузный крахмал	12
Стеарилфумарат натрия	2,6
Коллоидный ангидрид кремния	1,3
Оболочка	
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	11,76
Триэтилцитрат	1,76
Тальк	1,47
Atiavit Ponceau 36002 Edicol Ponceau 4R	0,003
Общая масса	145

Пример 4: Получение мини-гранул индапамида.

Смешивают индапамид и гипромеллозу в очищенной воде. Предварительно полученную суспензию затем распыляют на микрокристаллическую целлюлозу для образования мини-гранулы индапамида.

Таблица 4  
Мини-гранулы индапамида с немедленным  
высвобождением 1,25 и 2,5 мг

Дозировки (мг)	1,25	2,5
Компоненты	Количество (мг)	Количество (мг)
Индапамид	1,25	2,5
Гипромеллоза, тип 2910	0,138	0,276
Микрокристаллическая целлюлоза, тип CP-305	28,61	57,22
Общая масса	30	60

В соответствии с изобретением были изготовлены нижеследующие желатиновые капсулы.

Пример 5. Желатиновые капсулы, содержащие аторвастатин и периндоприл.

Мини-гранулы аторвастатина с немедленным высвобождением, полученные в соответствии с примером 1, и мини-гранулы периндоприла с немедленным высвобождением, полученные в соответствии с примером 2, каждую смазывают в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники. После этого желатиновые капсулы наполняют мини-капсулами, смазанными в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Таблица 5  
Композиции желатиновых капсул, содержащих  
аторвастатин и периндоприл

Дозировки (мг)	Аторвастатин / периндоприл			
	20/5	20/10	40/5	40/10
Компоненты	Количество на желатиновую капсулу (мг)			
<u>Минигранулы аторвастатина с немедленным высвобождением</u>	80	80	160	160
Аторвастатин кальция	21,64	21,64	43,28	43,28
	Аторвастатин / периндоприл			
Дозировки (мг)	20/5	20/10	40/5	40/10
Компоненты	Количество на желатиновую капсулу (мг)			
Соответствующий в основании	20	20	40	40
Карбонат кальция	21,64	21,64	43,28	43,28
Гидроксипропилцеллюлоза	4,32	4,32	8,64	8,64
Полисорбат 80	2,48	2,48	4,96	4,96
Кроскармеллоза натрия	1,915	1,915	3,83	3,83
Сахарные шарики	28,01	28,01	56,02	56,02
<u>Минигранулы периндоприла с немедленным высвобождением</u>	30	60	30	60
Периндоприла аргинин	5	10	5	10
Гидроксипропилцеллюлоза	2,145	4,29	2,15	4,29
Сахарные шарики	22,855	45,71	22,86	45,71
Тальк	2,2	2,2	2,2	2,2
Общая масса	112,2	142,2	192,2	222,2
Желатиновая капсула (количество)	1	1	1	1

Пример 6. Желатиновые капсулы, содержащие аторвастатин, периндоприл и аспирин.

В соответствии с тем же способом, что и в примере 5, желатиновую капсулу наполняют мини-гранулами аторвастатина с немедленным высвобождением, мини-гранулами периндоприла с немедленным высвобождением и устойчивыми к действию желудочного сока таблетками ацетилсалициловой кислоты, полученными согласно примеру 3.

Таблица 6  
Композиции желатиновых капсул, содержащие аторвастатин, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту

Дозировки (мг)	Аторвастатин / периндоприл / ацетилсалициловая кислота			
	20/5/100	20/10/100	40/5/100	40/10/100
Компоненты	Количество на желатиновую капсулу (мг)			
<u>Минигранулы аторвастатина с немедленным высвобождением</u>	80	80	160	160
Аторвастатин кальция	21,64	21,64	43,28	43,28
Соответствующий в основании	20	20	40	40
Карбонат кальция	21,64	21,64	43,28	43,28
Дозировки (мг)	20/5/100	20/10/100	40/5/100	40/10/100
Компоненты	Количество на желатиновую капсулу (мг)			
Гидроксипропилцеллюлоза	4,32	4,32	8,64	8,64
Полисорбат 80	2,48	2,48	4,96	4,96
Кроскармелоза натрия	1,915	1,915	3,83	3,83
Сахарные шарики	28,01	28,01	56,02	56,02
<u>Минигранулы периндоприла с немедленным высвобождением</u>	30	60	30	60
Периндоприла аргинин	5	10	5	10
Гидроксипропилцеллюлоза	2,145	4,29	2,15	4,29
Сахарные шарики	22,855	45,71	22,86	45,71
Тальк	2,2	2,2	2,2	2,2
<u>Устойчивая к действию желудочного сока таблетка ацетилсалициловой кислоты</u>	145	145	145	145
Таблетка				
Ацетилсалициловая кислота	100	100	100	100
Микрористаллическая целлюлоза	14,1	14,1	14,1	14,1
Кукурузный крахмал	12	12	12	12
Стеарилфумарат натрия	2,6	2,6	2,6	2,6
Коллоидный ангидрид кремния	1,3	1,3	1,3	1,3
Оболочка				
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1)	11,76	11,76	11,76	11,76
Триэтилцитрат	1,76	1,76	1,76	1,76
Тальк	1,47	1,47	1,47	1,47
Agavit Ponceau 36002 Edicol Ponceau 4R	0,003	0,003	0,003	0,003
Общая масса	257,2	287,2	337,2	367,2
Желатиновая капсула (количество)	1	1	1	1

Пример 7. Желатиновые капсулы, содержащие аторвастатин, периндоприл и индапамид.

Желатиновые капсулы из примера 7 получают тем же самым способом, что и желатиновые капсулы из примера 5, добавив еще мини-гранулы индапамида с немедленным высвобождением, полученные согласно примеру 4.

Таблица 7

## Композиции желатиновых капсул, содержащие аторвастатин, периндоприл и индапамид

Дозировки (мг)	Аторвастатин / периндоприл / индапамид					
	10/5/1,25	10/10/2,5	20/5/1,25	20/10/2,5	40/5/1,25	40/10/2,5
Компоненты	Количество на желатиновую капсулу (мг)					
<u>Минигранулы аторвастатина с немедленным высвобождением</u>	40	40	80	80	160	160
Аторвастатин кальция	10,82	10,82	21,64	21,64	43,28	43,28
Соответствующий в основании	10	10	20	20	40	40
Карбонат кальция	10,82	10,82	21,64	21,64	43,28	43,28
Гидроксипропилцеллюлоза	2,16	2,16	4,32	4,32	8,64	8,64
Полисорбат 80	1,25	1,25	2,48	2,48	4,96	4,96
Кроскармелоза натрия	0,9575	0,9575	1,915	1,915	3,83	3,83
Сахарные шарики	14,005	14,005	28,01	28,01	56,02	56,02
<u>Минигранулы периндоприла с немедленным высвобождением</u>	30	60	30	60	30	60
Периндоприла аргинин	5	10	5	10	5	10
Гидроксипропилцеллюлоза	2,145	4,29	2,145	4,29	2,145	4,29
Сахарные шарики	22,855	45,71	22,855	45,71	22,855	45,71
Тальк	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
<u>Минигранулы индапамида с немедленным высвобождением</u>	30	60	30	60	30	60
Индапамид	1,25	2,5	1,25	2,5	1,25	2,5
Гипромеллоза, тип 2910	0,138	0,276	0,138	0,276	0,138	0,276
Микрокристаллическая целлюлоза, тип CP-305	28,61	57,22	28,61	57,22	28,61	57,22
Общая масса	102,2	162,2	142,2	202,2	222,2	282,2
Желатиновая капсула (количество)	1	1	1	1	1	1

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде желатиновой капсулы для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая аторвастатин и его фармацевтически приемлемую соль и периндоприл и его фармацевтически приемлемую соль, где каждый находится в виде мини-гранул, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, их гидраты и их кристаллические формы.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая аспирин и его фармацевтически приемлемую соль или индапамид и его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, их гидраты и их кристаллические формы.

3. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1 и 2, в которой аторвастатин и его фармацевтически приемлемая соль, или периндоприл и его фармацевтически приемлемая соль, или индапамид и его фармацевтически приемлемая соль каждый находится в виде мини-гранул.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, в которой аспирин и его фармацевтически приемлемая соль находятся в виде устойчивой к действию желудочного сока таблетки.

5. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-4, в которой аторвастатин находится в виде аторвастатина кальция.

6. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-4, в которой периндоприл находится в виде периндоприла трет-бутиламина или периндоприла аргинина, более предпочтительно в виде периндоприла аргинина.

7. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-6, которая содержит от 10 до 80 мг аторвастатина в пересчете на основание аторвастатина или от 10,80 до 86,80 мг в пересчете на аторвастатина кальция тригидрат,

от 1,65 до 9,512 мг периндоприла в пересчете на основание периндоприла или от 2,5 до 14 мг в пересчете на периндоприла аргинин,

от 75 до 150 мг аспирина в пересчете на основание аспирина,  
от 0,625 до 2,5 мг индапамида в пересчете на основание индапамида.

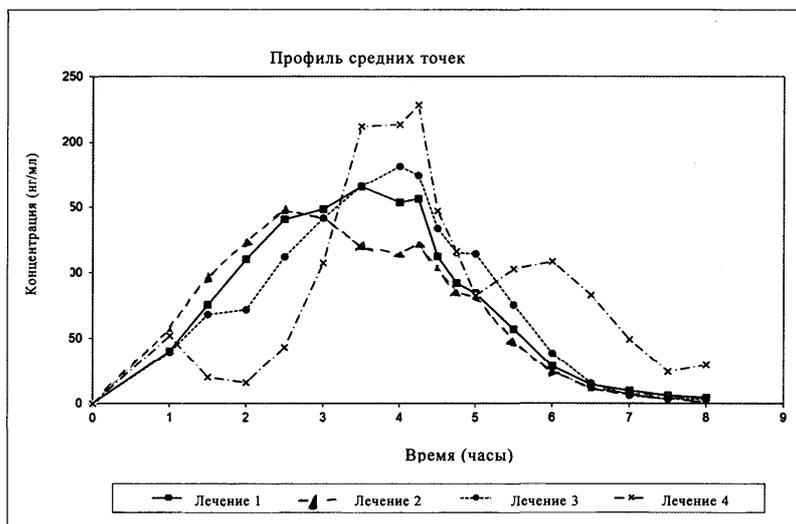
8. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-7, которая содержит 10, 20, 40 или 80 мг аторвастатина кальция,

2,5, 3,5, 5, 7, 10 или 14 мг периндоприла аргинина,

75, 100 или 150 мг аспирина,  
0,625, 1,25, 1,5 или 2,5 мг индапамида.

9. Применение фармацевтической композиции по одному из пп.1-8 для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

10. Применение по п.9, где сердечно-сосудистые заболевания выбирают из коронарных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и/или реваскуляризацией в сочетании с первичной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2