

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038392**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.20

(21) Номер заявки
201691869

(22) Дата подачи заявки
2009.09.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(54) СТАБИЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) P0800591

(32) 2008.09.30

(33) HU

(43) 2017.04.28

(62) 201100430; 2009.09.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР
НЬИЛЬВАНОШАН МЮКЕДЕ
РЕСВЕНЬТАРШАШАГ (HU)**

(56) WO-A1-2005099699
WO-A1-2002053134
WO-A2-2005051350

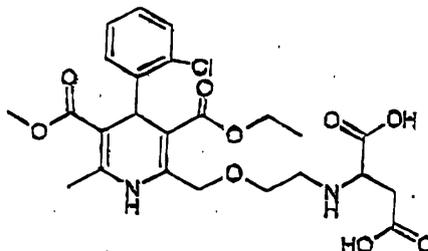
(72) Изобретатель:

**Вагнер Ласло, Жигмонд Жольт,
Уйфалушши Дьёрдь, Левентисне
Хусар Магдольна, Тонка-Надь Петер,
Барцаи Эржебет, Гора Ласлоне,
Селецки Эдит, Фюлёп Агнеш (HU)**

(74) Представитель:

Харин А.В. (RU)

(57) Предложена стабильная твердая фармацевтическая композиция, содержащая амлодипин или его фармацевтически приемлемые соли и бисопролола фумарат, а также фармацевтически приемлемые эксципиенты, упакованная во влагонепроницаемую упаковку, основание амлодипина или его фармацевтически приемлемая соль и бисопролола фумарат не разделены в композиции.



3.

B1

038392

038392

B1

бисопрололом.

В указанной заявке упомянуто несколько фармацевтических растворов для совместного приготовления этих ингредиентов, но умалчивается об основной проблеме практической применимости, а именно химической несовместимости обоих активных ингредиентов.

В так называемых "монокомпозициях", содержащих только один активный ингредиент, амлодипин находится в форме соли безилата, и бисопролол используется в виде соли фумарата.

Композиция амлодипина безилата и бисопролола фумарата в одной лекарственной форме, по-видимому, является выгодной, поскольку как бисопролола фумарат, так и амлодипина безилат подходят для изготовления стабильных фармацевтических лекарственных форм.

Как указано в заявке на патент Индии № 845/MUM/2004, амлодипина безилат и бисопролола фумарат взаимодействуют между собой. В результате проведенных авторами настоящего изобретения экспериментов было установлено, что продукт представляет собой соединение N-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидро-2-пиридинил]метокси}этил)аспарагиновую кислоту формулы (3). Это соединение образуется в результате химической реакции основания амлодипина и фумаровой кислоты. Образование этого продукта неожиданно, поскольку в заявке на патент США № 6518288 указано, что соль амлодипина, образующаяся с фумаровой кислотой, является стабильной и не превращается в соединение формулы (3).

Существующие в настоящее время требования международных фармацевтических регулирующих органов допускают только очень низкие - несколько десятых долей массового процента - пределы содержания продуктов деградации фармацевтических композиций.

Абсорбирующие свойства и фармакокинетические эффекты вышеупомянутых солей хорошо известны. Пациенты привыкли использовать композиции, содержащие эти соли, и они привыкли к их эффектам.

Существует потребность в стабильной твердой лекарственной форме, которая содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно амлодипина безилат и бисопролола фумарат. Композиция должна представлять собой таблетку или капсулу, в которой количество примеси, возникающей в результате несовместимости обоих активных ингредиентов, поддерживается на низком уровне также и во время хранения.

В соответствии с заявкой на патент Индии № 845/MUM/2004 комбинированная композиция амлодипина безилата и бисопролола фумарата может быть получена, только если активные ингредиенты разделены в различных гранулах. Гранулы смешивают с дополнительными эксципиентами и заполняют в капсулы или саше или прессуют в так называемые двухслойные таблетки. Сущность решения в индийском изобретении заключается в отделении обоих ингредиентов друг от друга. При этом физический контакт между активными ингредиентами, который может способствовать образованию продукта реакции формулы (3) во время смешивания гранул и в особенности во время процесса прессования таблеток, при интенсивном контакте больших поверхностей, по существу, предотвращается.

Способ в соответствии с заявкой на патент Индии обладает несколькими недостатками. Индивидуальное гранулирование и гомогенизация активных ингредиентов увеличивает количество требуемых технологических стадий. Изготовление двухслойных таблеток требует сложного специального оборудования.

Существует потребность в стабильной твердой лекарственной форме, которая содержит амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно амлодипина безилат и бисопролола фумарат. Композиция должна представлять собой таблетку или капсулу, в которой количество примеси, возникающей в результате несовместимости обоих активных ингредиентов, поддерживается на низком уровне даже во время хранения и которая не требует отдельной обработки активных ингредиентов во время процесса изготовления или в композиции.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что в случае правильного выбора упаковки и условий может быть приготовлена стабильная фармацевтическая композиция, которая, будучи удовлетворительно упакована, удовлетворяет требованиям жестких норм безопасности, касающихся лекарственных средств, и где количество N-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидро-2-пиридинил]метокси}этил)аспарагиновой кислоты формулы (3) в композиции во время приготовления или во время хранения до окончания срока годности композиции, по меньшей мере в течение двух лет, не превышает 0,5%.

Настоящее изобретение относится к стабильной твердой фармацевтической композиции, содержащей амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно амлодипина безилат, бисопролола фумарат и, кроме того, фармацевтически приемлемый органический или неорганический наполнитель, разрыхлитель, смазывающее вещество, антиадгезионные агенты и упакованной во влагонепроницаемую упаковку, где основание амлодипина или его фармацевтически приемлемая соль и бисопролола фумарат не разделены в композиции.

Подробное описание изобретения

В ходе экспериментов авторы изобретения обнаружили, что оба активных ингредиента взаимодействуют даже в простой порошковой смеси и продукт реакции образуется в значительном количестве.

Несовместимость более очевидна в том случае, если оба ингредиента помещают в лекарственную форму с низкой пористостью, например в таблетку, в которой их кристаллы контактируют друг с другом при высоком давлении на большой площади.

Взаимодействие сильно зависит от температуры: содержание амлодипина и бисопролола в смеси амлодипина безилата и бисопролола фумарата варьирует после хранения в течение одного месяца при различной температуре следующим образом.

Таблица 1

	25°C/ 1 месяц	40°C/ 1 месяц	70°C/ 1 месяц
Амлодипин	-100%	59%	25%
Бисопролол	-100%	85%	71%

Для специалиста в области фармацевтической технологии очевидно, что в случае образования композиции, содержащей два несовместимых ингредиента, эти ингредиенты должны быть разделены при помощи подходящего способа. Для решения этой задачи покрытие одного активного ингредиента полимерным эксципиентом может быть достаточным. Полимерный слой оболочки может образовывать подходящий изолирующий слой между кристаллическими поверхностями обоих активных ингредиентов.

Эксперименты с разработкой составов, проведенные авторами настоящего изобретения, оказались неудачными. Активные ингредиенты оказались термочувствительными. С одной стороны, термочувствительность активных ингредиентов вызывает проблемы не только в случае водных способов нанесения оболочки, но также и в случае способов нанесения оболочки с использованием органических растворителей, поскольку устранение растворителя вызывает температурный стресс. С другой стороны, во время процесса сушки в композиции остаются следы влаги, которые также способствуют взаимодействию активных ингредиентов.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что предотвращение несовместимости между обоими активными ингредиентами и температурная деградация активных ингредиентов недостаточны для того, чтобы исключить способы с использованием воды или органических растворителей, сопровождающиеся тепловым стрессом.

Для предотвращения неблагоприятных эффектов температурного стресса авторы изобретения изготовили комбинированные таблетки при помощи способа прямого прессования. Если таблетки хранили в стеклянном сосуде, закрытом полиэтиленовой крышкой, при 30°C при 65% относительной влажности в течение трех месяцев, то продукты деградации оставались ниже уровня детекции.

В случае когда те же самые таблетки хранили в термоформуемой блистерной фольге типа PVC/PVdC (тип поливинилхлорид/ поливинилиденхлорид), закрытой алюминиевой фольгой, при 30°C и 65% относительной влажности в течение трех месяцев, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что минимальная влажность, которая проникает через блистерную фольгу типа PVC/PVdC (которая известна как более влагонепроницаемая по сравнению с PVC), является достаточной для образования неприемлемо высокой степени контаминации.

Оказалось, что недостаточно защищать продукт от влажности во время процесса изготовления, но и во время хранения окружающую среду также следует поддерживать сухой.

Эти эксперименты указывают на то, что для начала взаимодействия между ингредиентами в твердой фазе достаточно присутствие чрезвычайно малого количества воды, абсорбированной на поверхностях кристаллов. В композиции в соответствии с настоящим изобретением реакции, которые приводят к образованию примеси, вовсе не происходят или происходят только в очень ограниченном диапазоне.

В соответствии с настоящим изобретением предложена стабильная твердая упакованная фармацевтическая композиция, где активными фармацевтическими ингредиентами являются амлодипин и бисопролол, которая содержит меньше чем 0,5%, предпочтительно меньше чем 0,3%, более предпочтительно меньше чем 0,2% соединения формулы (3), упакована во влагонепроницаемую упаковку и содержит основание амлодипина или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно амлодипина безилат, бисопролола фумарат, а также фармацевтически приемлемый наполнитель, разрыхлитель, смазывающее вещество, антиадгезионные агенты, возможно связывающие агенты.

В соответствии с открытием авторов изобретения амлодипин реагирует с фумаровой кислотой. Во время реакции, приводящей в результате к образованию примеси, другой солеобразующий компонент (например, анион бензолсульфоновой кислоты) не играет какой-либо роли. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением амлодипин может быть использован в форме основания или соли (например, амлодипина безилат).

Композиция в соответствии с настоящим изобретением обладает фундаментальной важностью с точки зрения стабильности фармацевтической композиции.

Для изготовления таблеток при помощи сухого способа должны быть использованы такие эксципиенты, которые обладают подходящими свойствами прессуемости и свободной текучести помимо их ос-

новой функции.

В соответствии с настоящим изобретением все соединения в композиции, за исключением активных ингредиентов, представляют собой эксципиенты.

Термины, ссылающиеся на эксципиент, такой как наполнитель, разрыхлитель, смазывающее вещество, антиадгезионный и связывающий агенты, означают категории эксципиентов. Таким образом, они также относятся к смесям соответствующих эксципиентов и их композициям, кроме того, к обычному применению эксципиентов той же самой категории в той же самой композиции. Такое происходит, например, в том случае, если в качестве наполнителя в композиции используются два различных наполнителя, применяемые в фармацевтической промышленности, такие как лактоза и микрокристаллическая целлюлоза, в виде композита.

Термины, относящиеся к вышеприведенным эксципиентам, также относятся к случаям, в которых композиция содержит несколько эксципиентов различных категорий. Это имеет место в том случае, если, например, помимо разрыхлителя используется наполнитель, например лактоза в виде композиции с повидоном и коповидоном, или если смазывающее вещество или антиадгезионный агент обычно используется с наполнителем, например в виде композиции микрокристаллической целлюлозы с коллоидным диоксидом кремния.

В соответствии с настоящим изобретением применение таких композиций эквивалентно обычному применению различных компонентов, таким образом, эти технические решения также составляют часть настоящего изобретения.

В качестве агентов-наполнителей композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать наполнители, используемые в фармацевтической промышленности, или их смеси, предпочтительно микрокристаллическую целлюлозу, безводный гидрофосфат кальция, высушенную распылением лактозу или маннит или их смесь, наиболее предпочтительно сорта микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги.

В случае проведенных авторами изобретения экспериментов по таблетированию обнаружили, что наименьшая скорость деградации обнаружена в случае применения микрокристаллической целлюлозы (предпочтительно использовали сорта микрокристаллической целлюлозы с низким содержанием влаги; см. табл.2).

Таблица 2. Эффекты наполнителей в отношении деградации и скорости взаимодействия после одного месяца хранения при 50°C (смеси амлодипина безилат/биспролола fumarата/агента наполнителя а отношении: 0,1:0,1:5) являются следующими

	Fillers			
	Микрокристаллическая целлюлоза (Vivapur)	Безводный гидрофосфат калия (Emcompress)	Лактоза DC 11 (Tabletose)	DC маннит (Perlitol)
Соединение формулы (3)	0,06%	0,46%	0,24%	0,09%
Все примеси	0,29%	0,77%	0,56%	0,31%

Уровни агентов-наполнителей, подходящих для способа прямого прессования в таблетках в соответствии с настоящим изобретением, составляют 60-90%, предпочтительно 70-90%, более предпочтительно 80-90%.

Применение наполнителя в случае продуктов-капсул не является необходимым. Для обеспечения однородного распределения активных ингредиентов в одной производственной партии и того, чтобы в каждую капсулу в процессе инкапсуляции всегда заполнялось требуемое количество обоих активных ингредиентов, предпочтительно использовать подходящее количество наполнителя, имеющего высокую удельную площадь поверхности, что предотвращает разделение ингредиентов в способе.

Такие наполнители, имеющие высокую удельную площадь поверхности, представляют собой, например, порошкообразную целлюлозу или микрокристаллическую целлюлозу. Микрокристаллическая целлюлоза предпочтительна уже с той точки зрения, что заполняющая капсулу композиция удерживается вместе при относительно низком давлении загустителя вследствие механически блокирующего связывания, что соответственно предотвращает дисперсию веществ композиции во время процесса инкапсуляции.

Вследствие вышеуказанных причин оптимальное количество наполнителя в инкапсулируемом продукте составляет 10-75%, предпочтительно 45-75%, более предпочтительно 55-65% на основе массы вещества-наполнителя в композиции.

Применение наполнителей с низким содержанием влаги в соответствии с настоящим изобретением более предпочтительно.

Дополнительно к основным функциональным характеристикам эксципиенты, используемые для приготовления таблетлируемых композиций при помощи сухого способа, должны также обладать приемлемыми свойствами прессуемости и свойствами свободной текучести.

Разрыхлитель следует использовать как в случае таблетлируемых, так и в случае инкапсулируемых композиций, что обеспечивает быстрое разрыхление таблетки или капсулы под действием желудочного сока, таким образом, растворение и абсорбция активных ингредиентов происходят быстро и полностью. Любой разрыхлитель, обычно используемый в фармацевтической промышленности, может быть использован в качестве разрыхлителя. Большой выбор разрыхлителей, особенно подходящих для способа таблетирования путем прямого прессования, имеется в распоряжении специалиста в данной области техники.

Таким образом, композиция согласно настоящему изобретению может включать в качестве разрыхлителя любой из разрыхлителей, обычно используемых в фармацевтической промышленности, или их смесь, предпочтительно кросповидон, натрий крахмал гликолят, кроскармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения или их смесь, наиболее предпочтительно натрий крахмал гликолят. В соответствии с настоящим изобретением оптимальное количество разрыхлителей в композициях составляет 1-10%, предпочтительно 4-6%, на основе массы таблетки или заполняющего капсулы вещества.

Применение антиадгезионных агентов и смазывающих агентов необходимо в таблетлируемых и инкапсулируемых композициях, в которых антиадгезионные агенты предотвращают увлажнение агентов-наполнителей, подверженных гигроскопичности, и адгезию их частиц друг с другом вследствие интенсивных гигроскопических свойств.

Таким образом, в качестве антиадгезионного агента композиция по настоящему изобретению может содержать любые типы антиадгезионных агентов, обычно используемых в фармацевтической промышленности, или их смесь. Предпочтительно, она содержит силоиды или коллоидные диоксиды кремния или их смесь. Наиболее предпочтительно она содержит коллоидный диоксид кремния. Оптимальное количество антиадгезионных агентов в композициях по настоящему изобретению составляет 0,3-2%, предпочтительно 0,5-1%.

Применение так называемых смазывающих агентов, которые уменьшают свойства прилипания и трения, необходимо в случае приготовления таблетлируемых и инкапсулируемых композиций для облегчения экструзии таблеток или заполнения вещества в капсулы из формы (устройства) и предотвращения приклеивания компонентов к формирующим или заполняющим устройствам.

В качестве смазывающего вещества композиции в соответствии с настоящим изобретением могут содержать любые типы смазывающих веществ, используемых в фармацевтической промышленности, или их смесь. Предпочтительно они содержат стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат или их смесь. Наиболее предпочтительно они содержат стеарат магния. В соответствии с настоящим изобретением оптимальное количество смазывающих веществ в композициях составляет 0,5-3%, предпочтительно 1-2%.

Твердая лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляет собой таблетку или капсулу.

Неожиданно оказалось, что в предпочтительном случае для изготовления таблеток не требуются никакие из связывающих агентов, используемых в фармацевтической промышленности. Если вследствие изменения свойств таблетки, например увеличения ее твердости, необходимо использовать связывающие агенты, то любой связывающий агент, например поливинилпирролидон, крахмал и т.д., может быть использован в качестве связывающего агента.

В том случае, когда твердая лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой таблетку, в соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения таблетки, упакованные во влагонепроницаемую защитную упаковку, содержат 2-20%, предпочтительно 2-10%, наиболее предпочтительно 1-6% основания амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно амлодипина безилата, 2-20%, предпочтительно 2-10%, наиболее предпочтительно 1-6% биспролола фумарата, дополнительно 60-90%, предпочтительно 70-90%, более предпочтительно 80-90% наполнителя, 1-10%, предпочтительно 4-6% разрыхлителя, 0,5-3%, предпочтительно 1-2% смазывающего вещества, 0,3-2%, предпочтительно 0,5-1% антиадгезионного агента и, если необходимо, то 0,1-10%, предпочтительно 0,1-5% связывающего агента, в пересчете на массу таблеток.

В случае когда твердая лекарственная форма по настоящему изобретению представляет собой капсулу, в соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения капсулы, упакованные во влагонепроницаемую защитную упаковку, содержат 5-80%, предпочтительно 5-18%, наиболее предпочтительно 10-15% основания амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно амлодипина безилата, 5-80%, предпочтительно 5-15%, наиболее предпочтительно 1-10% биспролола фумарата, дополнительно 1-10%, предпочтительно 4-6% разрыхлителя, 0,5-3%, предпочтительно 1-2% смазывающего вещества, 0,3-2%, предпочтительно 0,5-1% антиадгезионного агента и при необходимости 10-75%, предпочтительно 45-75%, более предпочтительно 55-65% наполнителя, в пересчете на массу вещества-наполнителя капсулы.

В упакованных лекарственных формах в соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция, содержащая активные ингредиенты, например таблетки или капсулы, находится в упаковке, которая отделяет лекарственные формы от окружающей среды, таким образом, защищая лекарственные формы от действия окружающей среды до введения.

В качестве примеров упомянуты различные упаковочные материалы, для которых используются

следующие сокращения:

CFF- фольга для холодного формования;
 фольга OPA/AL/PVC (фольга из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида);
 фольга PVC/PE/PVdC (фольга из поливинилхлорида/полиэтилена/поливинилиденхлорида);
 фольга PVC/PCTFE (фольга поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен);
 слой/фольга PVdC (поливинилиденхлорид);
 фольга PVC (поливинилхлорид).

Влагонепроницаемая упаковка твердой лекарственной формы по настоящему изобретению представляет собой герметично закрытый сосуд или влагонепроницаемую, так называемую блистерную упаковку для холодного формования (CFF) или термоформируемую блистерную упаковку.

В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения влагонепроницаемая упаковка может представлять собой сосуд, имеющий закрывающий компонент (например, флакон, пластиковый контейнер, стеклянный сосуд, имеющий герметичную полиэтиленовую или полипропиленовую крышку, полипропиленовую банку и т.д.), в который помещают одну или более чем одну таблетку или капсулу.

Сосуды, содержащие таблетки или капсулы, при необходимости могут содержать, помимо капсул и таблеток, вспомогательные агенты, которые способны связывать влагу из внутренней атмосферы сосуда, такие соединения для связывания влаги представляют собой, например, цеолиты или силикагель. Вспомогательные агенты для связывания влаги могут быть помещены непосредственно среди капсул или таблеток, но они также могут быть помещены в отдельный сосуд или в контейнер, проникаемый для воздуха и располагающийся среди лекарственных форм. Такие сосуды также подходят для упаковывания твердых лекарственных форм в соответствии с настоящим изобретением, в которых лекарственная форма и соединение, связывающее влагу, располагаются в двух отдельных частях, и при этом обеспечивается воздухообмен.

В атмосфере упаковки может находиться воздух, инертные газы или, если подходит, то вакуум.

В соответствии с воплощением настоящего изобретения влагонепроницаемая защитная упаковка представляет собой так называемую блистерную упаковку для холодного формования. Блистерная упаковка холодного формования представляет собой форму упаковки, в которой блистерная упаковка подвергается холодному формованию из композитной фольги и покрывается алюминиевой мембранной фольгой. Такая композитная фольга может представлять собой OPA/AL/PVC (фольга из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида). В соответствии с воплощением настоящего изобретения лекарственные формы, содержащие активные ингредиенты, например таблетки или капсулы, упакованы в так называемую блистерную упаковку для холодного формования.

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения влагонепроницаемая упаковка представляет собой, например, блистерную упаковку, изготовленную из термоформируемой, влагонепроницаемой композитной фольги, которую покрывают алюминиевой мембранной фольгой.

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения лекарственная форма, содержащая активные ингредиенты, например таблетки или капсулы, упакована в блистерную упаковку, изготовленную из термоформируемой влагонепроницаемой фольги, которую покрывают алюминиевой мембранной фольгой. Такая влагонепроницаемая композитная фольга может представлять собой, например, PVC/PE/PVdC, так называемую "тройную фольгу" или фольгу PVC/PCTFE.

В соответствии с наиболее предпочтительным воплощением настоящего изобретения лекарственная форма представляет собой таблетку, упакованную в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC и покрытую алюминиевой мембранной фольгой (так называемая блистерная упаковка холодного формования/CFF/) или упакованную в блистерную упаковку из термоформируемой влагонепроницаемой композитной фольги (например тройной фольги PVC/PE/PVdC, или фольги PVC/PCTFE), покрытую алюминиевой мембранной фольгой, или в стеклянный или полипропиленовый сосуд, имеющий герметичную крышку для контейнера из полиэтилена или полипропилена, где таблетка содержит 1-6% амлодипина безилата, 1-6% биспролола фумарата, 80-90% микрокристаллической целлюлозы, 4-6% натрий крахмалгликолята, 1-2% стеарата магния, 0,5-1% коллоидного диоксида кремния по отношению к общей массе таблетки.

В соответствии с еще одним очень предпочтительным воплощением настоящего изобретения предложена капсула, упакованная в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC и покрытая алюминиевой мембранной фольгой (так называемая блистерная упаковка холодного формования/CFF/), или упакованная в блистерную упаковку из термоформируемой влагонепроницаемой композитной фольги (например, тройной фольги PVC/PE/PVdC или фольги PVC/PCTFE), покрытую алюминиевой мембранной фольгой, или в стеклянный или полипропиленовый сосуд, имеющий герметичную крышку из полиэтилена или полипропилена, где капсула содержит 10-15% амлодипина безилата, 10-15% биспролола фумарата, 55-65% микрокристаллической целлюлозы, 4-6% натрий крахмалгликолята, 1-2% стеарата магния, 0,5-1% коллоидного диоксида кремния, от общей массы заполняющего капсулу вещества.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит меньше чем 0,5%, предпочтительно от 0,01 до 0,5% N-(2-{[4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-

дигидро-2-пиридинил]метокси}этил)аспарагиновой кислоты. В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения количество производного аспарагиновой кислоты составляет меньше чем 0,3%, более предпочтительно количество составляет 0,01-0,3%. В соответствии с более предпочтительным воплощением настоящего изобретения количество производного аспарагиновой кислоты составляет меньше чем 0,2%, более предпочтительно 0,01-0,2%. Специалист в данной области техники может приготовить продукт, содержащий соединение формулы (3) в недетектируемом количестве, с использованием существенных характеристик настоящего изобретения. Таким образом, объем защиты настоящего изобретения включает продукты, в которых используются существенные характеристики настоящего изобретения, и продукт содержит недетектируемое количество соединения формулы (3).

В процессе приготовления композиций в соответствии с настоящим изобретением основание амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль, предпочтительно амлодипина безилат, биспролола фумарат, дополнительный органический или неорганический наполнитель, разрыхлитель, смазывающее вещество и, возможно, связывающий агент, используемый в фармацевтической промышленности, гомогенизируют известным образом, затем добавляют адгезионный агент и гомогенизируют.

А) Полуценный гомогенизат прессуют в таблетки известным образом или

Б) заполняют в твердые желатиновые капсулы известным образом, затем полученные таблетки или капсулы упаковывают во влагонепроницаемую упаковку известным образом.

При необходимости гомогенизации может предшествовать просеивание для достижения однородного размера гранул компонентов. Для просеивания предпочтительно может быть использовано сито размером 250 мкм. Гомогенизация может быть осуществлена в любом оборудовании, подходящем для гомогенизации, предпочтительно в смесителе барабанного типа. Таблетки могут быть прессованы с использованием любого типа оборудования для изготовления таблеток путем прямого прессования известным образом. Капсулы могут быть изготовлены известным образом с использованием любого подходящего для процесса инкапсуляции оборудования.

Таблетки или капсулы упаковывают в подходящие блистерные упаковки или сосуды известным образом.

Таблетки готовят, используя 2-20%, предпочтительно 2-10%, наиболее предпочтительно 1-6% основания амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно амлодипина безилата, 2-20%, предпочтительно 2-10%, наиболее предпочтительно 1-6% биспролола фумарата, кроме того 60-90%, предпочтительно 70-90%, наиболее предпочтительно 80-90% наполнителя, 1-10%, предпочтительно 4-6% разрыхлителя, 0,5-3%, предпочтительно 1-2% смазывающего вещества, 0,3-2%, предпочтительно 0,5-1% антиадгезионного агента и при необходимости 0,1-10%, предпочтительно 0,1-5% связывающего агента.

Капсулы готовят, используя 5-80%, предпочтительно 5-18%, наиболее предпочтительно 10-15% основания амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно амлодипина безилата, 5-80%, предпочтительно 5-15%, наиболее предпочтительно 10-15% биспролола фумарата, кроме того, 1-10%, предпочтительно 4-6% разрыхлителя, 0,5-3%, предпочтительно 1-2% смазывающего вещества, 0,3-2%, предпочтительно 0,5-1% антиадгезионного агента и при необходимости 10-90%, предпочтительно 45-75%, наиболее предпочтительно 55-65% наполнителя на основе массы наполняющего вещества капсулы.

Микрокристаллическая целлюлоза, безводный гидрофосфат кальция, высушенная распылением лактоза или маннит, предпочтительно микрокристаллическая целлюлоза или их смесь, более предпочтительно микрокристаллическая целлюлоза, имеющая низкую влажность, могут быть использованы в качестве наполнителя, кросповидон, натрий крахмалгликолят, кроскармеллоза, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза или их смесь, предпочтительно натрий крахмалгликолят, могут быть использованы в качестве разрыхлителя, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицерилбегенат или их смесь, предпочтительно стеарат магния, могут быть использованы в качестве смазывающего вещества для изготовления таблеток или капсул в соответствии с настоящим изобретением. Силоиды или коллоидный диоксид кремния или их смесь, предпочтительно коллоидный диоксид кремния, используют в качестве антиадгезионных агентов и при необходимости поливинилпирролидон или крахмал используют в качестве связывающего агента.

Таблетки или капсулы упаковывают предпочтительно в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги ОРА/АL/PVC толщиной 130 мкм, покрытую алюминиевой мембранной фольгой толщиной 20 мкм (так называемая блистерная упаковка холодного формования/CFF/), или в блистерную упаковку, полученную из термоформируемой влагонепроницаемой композитной фольги, покрытой алюминиевой мембранной фольгой толщиной 20 мкм, или в сосуды, оборудованные герметичной крышкой для контейнера из полиэтилена или полипропилена. Наиболее предпочтительно композицию упаковывают в так называемую блистерную упаковку для холодного формования (CFF).

Еще одно воплощение влагонепроницаемой упаковки, как упомянуто выше, состоит в упаковке таблеток или капсул вместе с осушителями, которые связывают влагу. Эти формы упаковки и вспомогательные агенты подробно описаны выше.

В соответствии с наиболее предпочтительным способом приготовления твердой фармацевтической

лекарственной формы таблеток 1-6% амлодипина безилата, 1-6% бисопролола фумарата, 80-90% микрокристаллической целлюлозы, 4-6% натрия крахмалгликолята, 1-2% стеарата магния гомогенизируют, затем добавляют 0,5-1% коллоидного диоксида кремния и гомогенизируют, затем гомогенат прессуют в таблетки с использованием способа прямого прессования известным образом, полученные таблетки упаковывают в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC и покрывают алюминиевой мембранной фольгой (так называемая блистерная упаковка холодного формования/CFF/) или в блистерную упаковку из термоформируемой влагонепроницаемой композитной фольги, например тройной фольги PVC/PE/PVdC, или фольги PVC/PCFTE, покрытой алюминиевой мембранной фольгой, или упаковывают в стеклянный или полипропиленовый сосуд, имеющий герметичную крышку из полиэтилена или полипропилена, предпочтительно таблетки упаковывают в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC, покрытой алюминиевой мембранной фольгой (так называемая блистерная упаковка холодного формования/CFF/).

В соответствии с наиболее предпочтительным способом приготовления твердой фармацевтически приемлемой лекарственной формы капсул 10-15% амлодипина безилата, 10-15% бисопролола фумарата, 55-65% микрокристаллической целлюлозы, 4-6% натрия крахмалгликолята, 1-2% стеарата магния на основе общей массы наполняющего вещества гомогенизируют, затем добавляют 0,5-1% коллоидного диоксида кремния и гомогенизируют, затем гомогенат инкапсулируют в твердые желатиновые капсулы известным образом и упаковывают в блистерную упаковку холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC и покрывают алюминиевой мембранной фольгой (так называемая блистерная упаковка холодного формования/CFF/), или в блистерную упаковку из термоформируемой влагонепроницаемой композитной фольги, например тройной фольги PVC/PE/PVdC, или фольги PVC/PCFTE, покрытой алюминиевой мембранной фольгой, или в стеклянный или полипропиленовый сосуд, имеющий герметичную крышку контейнера из полиэтилена или полипропилена, предпочтительно таблетки упаковывают в блистерную упаковку холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC, покрытой алюминиевой мембранной фольгой (так называемая блистерная упаковка для холодного формования/CFF/).

Преимущество настоящего изобретения заключается в том, что оно делает возможным применение простого и дешевого способа прямого таблетирования, даже в случае композиции в соответствии с настоящим изобретением, содержащей несовместимые активные ингредиенты. Содержание соединения (3) в композиции в соответствии с настоящим изобретением не превышает 0,5% в течение по меньшей мере 2 лет.

В случае применения комбинированной композиции пациентом лучше соблюдается схема лечения, таким образом, эти композиции более благоприятны, чем композиции, используемые в виде монотерапии.

Настоящее изобретение продемонстрировано нижеприведенными примерами, без ограничения примерами объема защиты.

Пример 1.

Композиция для 1000 таблеток:

Амлодипина безилат	13,9 г
Бисопролола фумарат	10,0 г
Микрокристаллическая целлюлоза	265,1 г
Натрий крахмалгликолят	10,0 г
Стеарат магния	4,0 г
Коллоидный диоксид кремния	2,0 г

Способ.

Оба активных ингредиента просеивают с использованием сита 250 мкм меш, затем гомогенизируют с микрокристаллической целлюлозой, натрия крахмалгликолятом и коллоидным диоксидом кремния в смесителе барабанного типа в течение 10 мин. Затем стеарат магния добавляют к смеси и получающуюся смесь гомогенизируют в течение еще 2 мин.

Гомогенат прессуют в таблетки, имеющие массу 305 мг, при помощи аппарата для прессования таблеток.

Таблетки упаковывают в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC толщиной 130 мкм и покрытую алюминиевой мембранной фольгой толщиной 20 мкм.

Результаты проверки содержания примесей в таблетках, приготовленных в соответствии с примером 1, на дату изготовления и после хранения в течение 3 месяцев при 40°C/75% относительной влажности приведены ниже.

Примесь	На дату изготовления	Через 3 месяца (40°C/75% относительная влажность)	Через 6 месяцев (40°C/75% относительная влажность)
N-(2-[[4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидро-2-пиридинил]-метокси]-этил)-аспарагиновая кислота	< 0,02%	0,15%	0,26%

Дополнительные данные о качестве продукта согласно примеру 1 приведены ниже.

	На дату изготовления	Через 3 месяца (40°C/75% относительная влажность)
Время распада:	1'	1'
Растворение активного ингредиента (15 минут)		
Амлодипина безилат:	103,1%	97,9%
Бисопролола фумарат:	102,6%	98,9%
Сопротивление разрушению	104 Н	113 Н
Потери при трении:	0%	0%
Влажность (По Карлу Фишеру):	3,3%	3,5%

Пример 2.

Композиция для 1000 капсул.

Амлодипина безилат	6,95 г
Бисопролола фумарат	5,0 г
Макрокристаллическая целлюлоза	30,05 г
Натрий крахмалгликолят	2,0 г
Стеарат магния	2,0 г
Коллоидный диоксид кремния	1,0 г

Способ.

Оба активных ингредиента просеивают с использованием сита 250 мкм меш, затем гомогенизируют с микрокристаллической целлюлозой, натрий крахмалгликолятом и коллоидным диоксидом кремния в смесителе барабанного типа в течение 10 мин. Затем стеарат магния добавляют к смеси и получающуюся смесь гомогенизируют в течение еще 2 мин.

Гомогенат заполняют в капсулы, содержащие 47 мг заполняющего вещества, с использованием аппарата для прессования таблеток.

Капсулы упаковывают в блистерную упаковку для холодного формования из композитной фольги ОРА/АL/PVC толщиной 130 мкм и покрывают алюминиевой мембранной фольгой толщиной 20 мкм.

Результаты проверки содержания примесей в капсулах, приготовленных и упакованных в соответствии с примером 2, на дату изготовления и после хранения в течение 3 месяцев при 40°C/75% относительной влажности приведены ниже.

Примесь	На дату изготовления	Через 3 месяца (40°C/75% относительная влажность)	Через 6 месяцев (40°C/75% относительная влажность)
N-(2-[[4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидро-2-пиридинил]-метокси]-этил)-аспарагиновая кислота	< 0,02%	0,11%	0,23%

Референсный пример.

Композиция для 1000 таблеток.

Амлодипина безилат	13,9 г
Бисопролола фумарат	10,0 г
Гидрофосфат калия x 2H ₂ O (Emcompress)	189,0 г
Кукурузный крахмал (STA RX-1500)	40,1 г
Повидон К-25	14,0 г
Кросповидон	10,0 г
Стеарат магния	2,0 г
Коллоидный диоксид кремния	1,0 г

Способ.

Оба активных ингредиента просеивают с использованием сита 250 мкм меш, затем гомогенизируют с Emcompress, кукурузным крахмалом, повидоном, кросповидоном и коллоидным диоксидом кремния в смесителе барабанного типа в течение 10 мин. Затем стеарат магния добавляют к смеси и получающуюся смесь гомогенизируют в течение еще 2 мин.

Гомогенат прессуют в таблетки, имеющие массу 280 мг, при помощи аппарата для прессования таблеток.

Таблетки упаковывают в блистерную упаковку для термоформирования из фольги PVC толщиной 250 мкм и наносят слой покрытия 60 г/м² PVdC, блистер покрывают алюминиевой мембранной фольгой толщиной 20 мкм.

Результаты проверки содержания примесей в таблетках, приготовленных в соответствии с референсным примером, на дату изготовления и после хранения в течение 3 месяцев при 40°C/75% относительной влажности приведены ниже.

Примесь	На дату изготовления	Через 3 месяца (40°C/75% относительная влажность)
N-(2-[[4-(2-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)-5-(метоксикарбонил)-6-метил-1,4-дигидро-2-пиридинил]-метокси]-этил)-аспарагиновая кислота	< 0,02%	0,47%

Примеси в таблетках в соответствии с референсным примером значительно выше после хранения в течение 3 месяцев, что является частично следствием химических свойств используемых эксципиентов (влажность и химическая несовместимость), частично следствием недостаточных свойств влагонепроницаемости системы упаковки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Упакованная лекарственная форма, содержащая стабильную твердую фармацевтическую композицию, содержащую гомогенную порошковую смесь основания амлодипина или амлодипина безилата и бисопролола фумарата и фармацевтически приемлемых эксципиентов, и упакованная во влагонепрони-

цаемую упаковку, где указанная влагонепроницаемая упаковка представляет собой блистерную упаковку холодного формования из композитной фольги OPA/AL/PVC (фольга из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида), покрытой алюминиевой мембранной фольгой.

2. Лекарственная форма по п.1, отличающаяся тем, что лекарственная форма содержит амлодипина безилат.

3. Лекарственная форма по п.1 или 2, представляющая собой таблетку или капсулу.

4. Лекарственная форма по п.3, представляющая собой таблетку, содержащую 2-20%, предпочтительно 2-10%, более предпочтительно 2-6% амлодипина безилата, 2-20%, предпочтительно 2-10%, более предпочтительно 2-6% бисопролола фумарата, дополнительно содержащую 60-90%, предпочтительно 70-90%, более предпочтительно 80-90% наполнителя, 1-10%, предпочтительно 4-6% разрыхлителя, 0,5-3%, предпочтительно 1-2% смазывающего вещества, 0,1-10%, предпочтительно 0,1-5% связывающего агента по отношению к массе таблетки.

5. Лекарственная форма по п.3, представляющая собой таблетку, содержащую 2-6% амлодипина безилата, 2-6% бисопролола фумарата, 80-90% микрокристаллической целлюлозы, 4-6% натрий крахмалгликолята, 1-2% стеарата магния, 0,5-1% коллоидного диоксида кремния по отношению к массе таблетки.

6. Лекарственная форма по п.3, представляющая собой капсулу, содержащую 10-15% амлодипина безилата, 10-15% бисопролола фумарата, дополнительно 55-65% микрокристаллической целлюлозы, 4-6% натрий крахмалгликолята, 1-2% стеарата магния, 0,5-1% коллоидного диоксида кремния по отношению к массе заполняющего капсулу вещества.

