

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291141** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.09

(22) Дата подачи заявки
2020.10.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/4422* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
C07D 211/90 (2006.01)
C07C 303/44 (2006.01)
C07C 309/29 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ГИДРАТ БЕЗИЛАТА ЛЕВАМЛОДИПИНА, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **201911137739.6**

(32) **2019.11.08**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2020/123670**

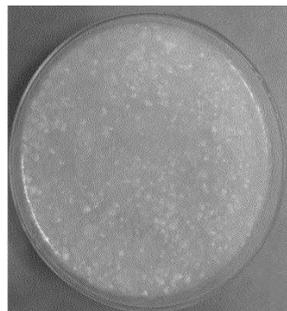
(87) **WO 2021/088672 2021.05.14**

(71) Заявитель:
**ШИХУЭЙДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ГРУП (ЦЗИЛИНЬ) ЛТД.; БЕЙДЗИН
УВЭЙ ЭРЧУАН ТЕКНОЛОДЖИ КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Ли Хуань, Яо Фуцин, Чжан Ситян
(CN)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, и способ ее получения, ее препарат и применение, особенно композиция гидрата бензолсульфоната 3-этилового эфира, 5-метилового эфира (S)-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты, способ ее получения и применение. Композиция гидрата безилата левамлодипина, которая кристаллизована в чистой воде и высушена, является простой для промышленного производства, не содержит остатков органических растворителей, обладает хорошей термической стабильностью и хорошей степенью растворения твердого препарата.



A1

202291141

202291141

A1

PCT/CN2020/123670

МПК: *A61K 31/4422* (2006/01) *A61K 47/36* (2006/01)
A61K 31/519 (2006/01) *A61K 47/02* (2006/01)
A61K 31/138 (2006/01) *A61K 9/22* (2006/01)
C07D 211/90 (2006/01) *A61K 9/52* (2006/01)
C07C 303/44 (2006/01) *A61K 9/08* (2006/01)
C07C 309/29 (2006/01) *A61P 9/12* (2006/01)
A61K 47/38 (2006/01) *A61P 9/10* (2006/01)
A61K 47/32 (2006/01)

**Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, и способ ее
получения**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области техники левамлодипина безилата, в частности к композиции, содержащей гидрат левамлодипина безилата, к способу ее получения, к фармацевтическим препаратам и применению.

Предшествующий уровень техники

Амлодипин был разработан компанией Pfizer в Соединенных Штатах и вошел на китайский рынок под торговой маркой "Norvasc" в 1994 в качестве лекарственного средства для лечения гипертензии и стенокардии. Амлодипин представляет собой рацемат, состоящий из левамлодипина и декстроамлодипина, и их фармакологические функции отличаются. Декстроамлодипин не обладает активностью блокатора кальциевых каналов и представляет собой сильный ингибитор миграции гладкомышечных клеток; левамлодипин представляет собой антагонист кальциевых каналов длительного действия и обладает эффектом лечения гипертензии и стенокардии. Таким образом, в уровне техники известны технологии, при которых разделяют амлодипин с получением левамлодипина для лечения гипертензии и стенокардии на основе его длительного действующего антагонизма в отношении ионов кальция (например, WO9525722A1, WO0160799A1, WO9310779A1).

Амлодипин в форме его свободного основания показывает низкую стабильность и, таким образом, вводится предпочтительно в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты. Таким образом, для левамлодипина были разработаны разные соли присоединения кислот, такие как безилат левамлодипина, малеат левамлодипин, никотинат левамлодипин, аспартат левамлодипина и подобные.

При получении соответствующих гидратов солей амлодипина или левамлодипина

часто необходимо использовать органические растворители. Например, в WO03089414A1 раскрыт дигидрат никотината амлодипина, который был получен путем перекристаллизации амлодипина и никотиновой кислоты в смешанном растворителе из метанола и изопропанола или из воды и изопропанола. В CN101495451A раскрыто получение гидрата камфорсульфоната левамлодипина, которое заключалось в добавлении свободного основания левамлодипина к смеси изопропанола и дистиллированной воды, добавлении к ним камфорсульфоновой кислоты, перемешивании, фильтровании и промывании изопропанолом и дистиллированной водой. В CN102342937A раскрыто получение гидрата малеата амлодипина, и растворители, используемые в нем, представляли собой этанол, диметилсульфоксид и деионизированную воду. В WO2007017538A2 раскрыт способ обработки безилата амлодипина изопропанолом с получением его кристаллов. В JP2007015978A раскрыто, что безилат амлодипина получали посредством приведения амлодипина в форме основания во взаимодействие с моногидратом бензолсульфоновой кислоты в этилацетате. В KR20120066691A раскрыто добавление этанольного раствора бензолсульфоновой кислоты к этанольному раствору левамлодипина, добавление воды после перемешивания в течение 2 часов, фильтрование и промывание водой с получением гидрата бензолсульфоната левамлодипина. В способах получения гидрата безилата левамлодипина, раскрытых в CN10511137B и CN102659672B, оба процесса кристаллизации вовлекали применение органических растворителей.

Можно видеть, что большая часть технологий из уровня техники для получения гидрата безилата левамлодипина использует органические растворители. Имеются также некоторые технологии получения гидрата безилата левамлодипина или гидрата безилата амлодипина с использованием водной среды. В WO03/043635A1 раскрыто применение воды для получения гидрата соли безилата амлодипина в воде. Но использовали безилат амлодипина или амлодипин и гидрат бензолсульфоновой кислоты, но не левамлодипин и бензолсульфоновая кислота. В CN1152013C раскрыто внесение левамлодипина в воду, добавление бензолсульфоновой кислоты и перемешивание, нагревание в защитной атмосфере азота, затем охлаждение, кристаллизация в течение ночи и затем фильтрование и промывание с получением гидрата безилата левамлодипина. Параметры эффективности этого продукта в фармацевтическом препарате не были изучены и не была предложена конкретная композиция гидрата безилата левамлодипина с подходящими свойствами. В WO2006/043148A1 раскрыт

способ выделения левовращающей и правовращающей форм из рацематов амлодипина и описано применение смеси диметилформаamidного сольвата левамлодипин-L-гемитартрата и воды, в которую добавляли водный раствор бензолсульфоновой кислоты, перемешивали в атмосфере азота во время повышения температуры, охлаждали до комнатной температуры и кристаллизовали в течение ночи с получением дигидрата безилата левамлодипина. Способ требует получения в первую очередь диметилформаamidного сольвата левамлодипин-L-гемитартрата. Эти технические решения описывают только соль левоамлодипина или ее гидратную форму в процессе выделения левовращающего изомера, относятся к сульфонату амлодипина, а не сульфонату левамлодипина, или описывают только способ получения гидратов. Однако ни одно из этих технических решений не оптимизировало способ получения гидрата безилата левамлодипина в чистой воде. Также, ни в одном из них не изучены растворение и стабильность полученных композиций, содержащих гидрат безилата левамлодипина, а также различные свойства фармацевтических препаратов, полученных путем изготовления гидратных композиций. Можно видеть, что в уровне техники отсутствуют исследования способа получения композиции гидрата безилата левамлодипина в чистой воде и соответствующие параметры и эффект гидратной композиции в лекарственной композиции. Кроме того, основываясь на результатах этих исследований, ни в одном из них не предлагается композиционный продукт гидрата безилата левамлодипина с более благоприятными эффектами в лекарственной композиции.

Кроме того, из уровня техники известно, что безилат амлодипина имеет плохую растворимость и низкую скорость растворения в фармацевтических препаратах, что не способствует быстрому началу действия. Это часто требует специальных стадий процесса получения, таких как микронизация, процесс получения гранулированием распылением безилата амлодипина и раствора лактозы при с помощью сушке распылительной сушилки с двухлоточной форсункой (например, CN103006600A), или добавление разрыхлителя, но такие процессы получения часто снижают стабильность фармацевтических препаратов из-за таких процессов, как разрыхление и микронизация и т.д.

Содержание изобретения

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении обнаружено, что содержание кристаллизационной воды

в композиции гидрата безилата левамлодипина и его растворение в фармацевтическом препарате связаны. В настоящем изобретении проводили скрининг и определяли диапазон содержания кристаллизационной воды в композиции гидрата безилата левамлодипина, подходящий для промышленного применения, и диапазон содержания кристаллизационной воды в композиции гидрата безилата левамлодипина с большей стабильностью. В настоящем изобретении также предлагается безопасный, простой, экологически безопасный и малозатратный способ получения вышеуказанных композиций гидрата безилата левамлодипина с этими желательными техническими эффектами.

Задача настоящего изобретения заключается в предложении композиции гидрата безилата левамлодипина. Указанную композицию получают в чистой воде. Фармацевтические препараты, полученные с использованием этой композиции, имеют высокую степень растворения и хорошую стабильность.

Конкретно, композиция гидрата безилата левамлодипина, полученного согласно настоящему изобретению, обладает следующими благоприятными эффектами: гидратная композиция, полученная согласно настоящему изобретению, не имеет остаточных компонентов органических растворителей; композиция гидрата безилата левамлодипина имеет лучшую термостабильность; препараты в твердой форме, изготовленные из гидратной композиции, имеют лучшую степень растворения; и она является подходящей для крупномасштабного промышленного производства.

В задачу настоящего изобретения также входило предложение способа получения указанной композиции гидрата безилата левамлодипина.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ получения оптимизированной композиции гидрата безилата левамлодипина.

В задачу настоящего изобретения также входило предложение фармацевтического препарата композиции гидрата безилата левамлодипина.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается комбинированный препарат, содержащий композицию гидрата безилата левамлодипина. Предпочтительный комбинированный препарат содержит композицию гидрата безилата левамлодипина и фолиевую кислоту. Другой предпочтительный комбинированный препарат содержит композицию гидрата безилата левамлодипина и фумарат бисопролола, или содержит композицию гидрата безилата левамлодипина, фумарат бисопролола и фолиевую кислоту.

В задачу настоящего изобретения также входило предложение перорального

жидкого препарата композиции гидрата безилата левамлодипина.

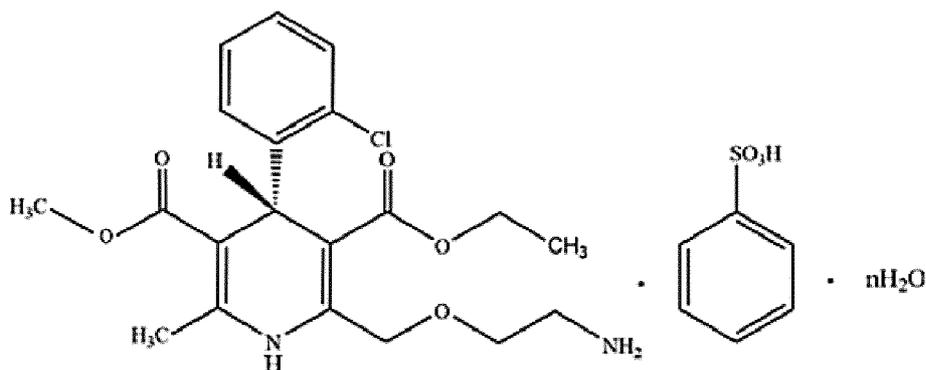
В задачу настоящего изобретения также входило предложение фармацевтического применения указанной выше композиции гидрата безилата левамлодипина и препаратов с одним активным ингредиентом и комбинированных, содержащих эту композицию. Указанное применение относится к применению в качестве антагониста ионов кальция длительного действия для лечения гипертензии, стенокардии и родственных заболеваний.

Подробное описание изобретения

Композиция гидрата безилата левамлодипина по настоящему изобретению представляет собой композицию гидрата безилата левамлодипина с разным содержанием кристаллизационной воды. Получение композиции основано на осаждении гидрата безилата левамлодипина в чистой воде без какого-либо органического растворителя и затем сушке при нормальной температуре и нормальном давлении.

Композиция гидрата безилата левамлодипина по настоящему изобретению имеет химическое название композиции гидрата бензолсульфоната 3-этилового эфира, 5-метилового эфира (4s)-2-[(2-аминоэтокс)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты.

Каждое соединение в указанной композиции гидрата безилата левамлодипина может быть представлено следующей структурной формулой:



Молекулярная формула соединения, содержащегося в указанной композиции, представляет собой: $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S \cdot nH_2O$, $1 < n < 2$.

Композицию получают в чистой воде. В настоящем изобретении обнаружено, что частицы композиции гидрата безилата левамлодипина, имеющей относительно высокое содержание кристаллизационной воды, становятся мягкими, и активный(е) фармацевтический(е) ингредиент(ы) и вспомогательные вещества легко слипаются вместе, что не может соответствовать требованиям изготовления фармацевтических

препаратов. Гидратная композиция с содержанием кристаллизационной воды менее 5,8% может соответствовать требованиям изготовления фармацевтических препаратов. Предпочтительно содержание кристаллизационной воды в гидратной композиции составляет менее 5,5%.

Также в настоящем изобретении обнаружено, что термостабильность композиции гидрата безилата левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды более 4,5% лучше, чем у продуктов с другим содержанием кристаллизационной воды.

Также в настоящем изобретении обнаружено, что степень растворения композиции гидрата безилата левамлодипина положительным образом коррелирует с содержанием кристаллизационной воды в композиции. Таким образом, изготовление фармацевтических композиций из композиции гидрата безилата левамлодипина может приводить к лучшей степени растворения препарата в твердой форме.

Исходя из приведенных выше сведений, композиция гидрата безилата левамлодипина, полученная согласно настоящему изобретению, имеет следующие благоприятные эффекты: гидратная композиция, полученная согласно настоящему изобретению, не содержит гидрат безилата левамлодипина с этанолом или ацетоном и не производит генотоксичные вещества бензолсульфонатных эфиров; композиция гидрата безилата левамлодипина обладает лучшей термостабильностью; препараты в твердой форме, изготовленные из гидратной композиции, имеют лучшую степень растворения; подходящую для промышленного производства и применения.

В композиции гидрата левамлодипина безилата с указанными выше благоприятными эффектами, где содержащиеся гидратные соединения содержат разные количества молекул кристаллизационной воды, это количество молекул кристаллизационной воды для каждого соединения варьирует от 1 до 2, и содержание кристаллизационной воды находится в диапазоне 3-6%. Предпочтительное содержание кристаллизационной воды равно 3-5,8%, более предпочтительное содержание кристаллизационной воды равно 4,0-5,5%, еще более предпочтительное содержание кристаллизационной воды равно 4,4-5,5% еще даже более предпочтительное содержание кристаллизационной воды равно 4,5 -5,4%.

Способ получения композиции гидрата безилата левамлодипина по настоящему изобретению состоит в перемешивании и нагревании бензолсульфоновой кислоты и левамлодипина в водном растворе с образованием соли и растворением, и осаждении продукта путем охлаждения и кристаллизации. Избыток бензолсульфоновой кислоты

остается в растворе с получением чистого гидрата бензолсульфоната левамлодипина, который промывают центрифугированием с соответствующим количеством воды и сушат при нормальной температуре с получением продукта с разным содержанием кристаллизационной воды. Порошок представляет собой не чистое соединение, а композицию. Это композиция гидрата безилата левамлодипина, которую получают посредством этого способа.

Выбирая в качестве смешанного растворителя этанол и воду, можно получить этанольный гидрат безилата левамлодипина, содержащий 2,5 молекулы кристаллизационной воды. Кетоновый/спиртовой гидрат безилата левамлодипина, содержащий 1,5 молекулы кристаллизационной воды, может быть получен в смешанных растворителях из ацетона и воды, изопропанола и воды и пропиленгликоля и воды, соответственно. Однако все указанные выше способы включают некоторое количество органических растворителей. Бензолсульфоновая кислота и спирты могут образовывать сульфонатные эфирные соединения, которые являются генотоксичными. Ацетон токсичен сам по себе.

В чистой воде при температуре от -5°C до приблизительно 10°C кристаллизуется гидрат безилата левамлодипина. Эти кристаллы представляют собой чешуйчатые кристаллы, которые являются хрупкими. При помещении кристаллизационного раствора в стеклянную чашку можно увидеть, что кристаллы находятся в состоянии, похожем на кашу. Во время процесса центрифугирования кристаллы слипаются вместе, и инкапсулированная вода после сушки может составлять до 25% массы. Эта часть воды не может быть удалена центрифугированием, что указывает на низкую механическую прочность кристаллов, мягкость и липкость. Соединения, которые все еще содержат кристаллизационную воду после сушки, постепенно нагревают, и образец размягчается до тех пор, пока он не станет вязкой массой, а не жидкостью.

Способ получения оптимизированной композиции гидрата безилата левамлодипина по настоящему изобретению включает: отвешивание бензолсульфоновой кислоты и левамлодипина, молярное соотношение бензолсульфоновая кислота: левамлодипин равно 1-1,05, отвешивание очищенной воды и добавление в емкость для нейтрализации через загрузочное отверстие, повышение температуры до 46°C и добавление фармацевтического сырья, бензолсульфоновой кислоты и левамлодипина, до тех пор, пока твердый левамлодипин не растворится и не исчезнет. Водный раствор помещают в резервуар для кристаллизации и температуру поддерживают в пределах

диапазона от -5°C до 10°C , предпочтительная температура составляет от -5°C до 1°C , а время составляет не менее 12 часов, с последующими фильтрованием посредством центрифугирования и центрифужной промывкой небольшим количеством почти очищенной воды. Затем сушат при комнатной температуре с получением композиции гидрата безилата левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды, контролируемым в диапазоне 3-6%, предпочтительно примерно 5%, более предпочтительно 4-5,8%, еще более предпочтительно 4,5-5,5%, и еще более предпочтительно 4,5%-5,4%. Безилат левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды 3-6%, 4-5,8%, 4,5-5,5% и 4,5-5,4% содержит 1-2 молекулы кристаллизационной воды.

Даже усилиями специалистов в настоящее время все еще невозможно вырастить монокристаллы гидрата безилата левамлодипина в чистой воде.

Настоящее изобретение также относится к композиции гидрата безилата левамлодипина, полученной посредством выше указанного способа.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому препарату композиции гидрата безилата левамлодипина. Указанный фармацевтический препарат композиции гидрата безилата левамлодипина может представлять собой любой фармацевтически приемлемый препарат, такой как таблетка, капсула, препарат с замедленным высвобождением, жидкость для перорального приема, препарат с быстрым-замедленным высвобождением, препарат с контролируемым высвобождением, микрокапсула, микросфера, липосома, и т.д., полученный с использованием в качестве сырья указанной гидратной композиции и вспомогательных веществ, известных в данной области техники,.

Композицию гидрата безилата левамлодипина по настоящему изобретению можно использовать для изготовления различных препаратов, с одним активным ингредиентом и комбинированных, подходящих для перорального приема.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному препарату, содержащему композицию гидрата безилата левамлодипина и фолиевую кислоту. В комбинированном препарате массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина к фолиевой кислоте составляет: 2-3 (гидрат безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин, как указано ниже): 0,1-1,2, предпочтительно 2,5:0,4.

Комбинированный препарат с композицией гидрата безилата левамлодипина и фолиевой кислоты в качестве активных ингредиентов может значительно снижать

артериальное давление и одновременно уровень гомоцистеина при использовании для лечения пациентов с гипертензией I и II Н-типа, а также значительно улучшать толщину интима-медиа сонных артерий, замедлять скорость прогрессирования атеросклероза и эффективно уменьшать частоту цереброваскулярных событий. Комбинированный препарат может не только лечить гипертензию, то также снижает частоту цереброваскулярных событий, благодаря чему пациенты с гипертензией могут улучшить качество жизни и увеличить продолжительность жизни.

Настоящее изобретение также относится к комбинированному препарату, содержащему композицию гидрата безилата левамлодипина, фумарат бисопролола и/или фолиевую кислоту. В таком комбинированном препарате массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина к фумарату бисопролола к фолиевой кислоте составляет: 2-3 (гидрат безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин, как указано ниже): 2-3: 0,1-1,2, предпочтительно 2,5: 2,5: 0,4.

В настоящем изобретении также предлагается пероральный жидкий препарат композиции гидрата безилата левамлодипина. Композиция гидрата безилата левамлодипина, полученная в чистой воде в настоящем изобретении, не содержит никаких остатков органических растворителей для получения пероральной жидкости и не нуждается в добавлении какого-либо вспомогательного вещества. Композицию гидрата безилата левамлодипина растворяют в чистой воде, массовое отношение безилата левамлодипина к чистой воде составляет 1-10 (гидрат безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин, как указано ниже): 1-15, предпочтительно 1-5:1,2-7, более предпочтительно 2-3:3-4, более предпочтительно 2,5:3,5. Например: используя композицию гидрата безилата левамлодипина, в пересчете как 2,5 мг левамлодипина, растворяли в 3,5 мг чистой воды. Из-за горького вкуса безилата левамлодипина можно соответствующим образом добавлять корригенты, например хлорид метилового эфира аспартилфенилаланина, который представляет собой дипептидный подсластитель с высокой степенью безопасности, не требует инсулина для своего метаболизма, не вызывает кариеса зубов и эффективно снижает потребляемую калорийность, который включен в Фармакопею США, XXIII издание, диапазон массовой концентрации дозировки составляет от 0,1% до 0,6%, подходит для пациентов с диабетом и ожирением. При приеме лекарства детьми соответствующее количество жидкости можно набирать через соломинку для перорального приема.

Конкретно, настоящее изобретение относится к препарату безилата

левамлодипина с быстрым-замедленным высвобождением, состав которого в массовом отношении является следующим: слой с замедленным высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4-5, поливинилпирролидон 30-40, гидроксипропилцелллюлоза 55-65, микрокристаллическую целллюлозу 17-30 и стеарат магния 0,1-1; слой с быстрым высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1-2, микрокристаллическую целллюлозу 40-45, прежелатинизированный крахмал 35-45, поперечносшитый поливинилпирролидон 1-8, поливинилпирролидон 5-15 и стеарат магния 0,1-1.

Предпочтительно состав указанного препарата безилата левамлодипина с быстрым-замедленным высвобождением в массовом отношении является следующим: слой с замедленным высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4,5, поливинилпирролидон 35, гидроксипропилцелллюлозу 60, микрокристаллическую целллюлозу 23,9, стеарат магния 0,5; слой с быстрым высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1,5, микрокристаллическую целллюлозу 40,5, прежелатинизированный крахмал 40, поперечносшитый поливинилпирролидон 5, поливинилпирролидон 10 и стеарат магния 0,5.

Настоящее изобретение также относится к препарату с быстрым-замедленным высвобождением комбинированного препарата безилата левамлодипина и фолиевой кислоты, состав которого в массовом отношении является следующим: комбинированный слой с замедленным высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4-5, поливинилпирролидон 30-40, гидроксипропилцелллюлоза 55-65, микрокристаллическую целллюлозу 17-30 и стеарат магния 0,1-1; комбинированный слой с быстрым высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1-2, фолиевую кислоту 0,1-1, микрокристаллическую целллюлозу 40-45, прежелатинизированный крахмал 35-45, поперечносшитый поливинилпирролидон 1-8, поливинилпирролидон 5-15 и стеарат магния 0,1-1.

Предпочтительно состав указанного препарата безилата левамлодипина с быстрым-замедленным высвобождением в массовом отношении является следующим: комбинированный слой с замедленным высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4,5, поливинилпирролидон 35, гидроксипропилцелллюлоза 60, микрокристаллическую целллюлозу 23,9 и стеарат

магния 0,5; комбинированный слой с быстрым высвобождением, содержащий: безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1,5, фолиевую кислоту 0,4, микрокристаллическую целлюлозу 40,5, прежелатинизированный крахмал 40, поперечносшитый поливинилпирролидон 5, поливинилпирролидон 10 и стеарат магния 0,5.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому применению вышеупомянутой композиции гидрата безилата левамлодипина и препаратов с одним активным ингредиентом и комбинированных препаратов, содержащих эту композицию. Указанное фармацевтическое применение относится к ее применению в качестве антагониста кальция длительного действия для лечения гипертензии, стенокардии и других родственных заболеваний.

Краткое описание графических материалов

ФИГ. 1: фото кашеобразных кристаллов гидрата безилата левамлодипина в воде.

ФИГ. 2: рентгеновские порошковые дифрактограммы композиций гидрата безилата левамлодипина, на фигуре сверху вниз представлена смоделированная порошковая дифрактограмма эталонного стандарта безилата левамлодипина с 1,5 молекулами кристаллизационной воды (кристаллизационный растворитель ацетон+вода), порошковая дифрактограмма композиции гидрата безилата левамлодипина, полученной в соответствии с настоящим изобретением, смоделированная порошковая дифрактограмма эталонного стандарта левамлодипина безилата с 2,5 молекулами кристаллизационной воды (кристаллизационный растворитель этанол + вода).

ФИГ. 3: хроматограмма образца 1 (содержание кристаллизационной воды 2,0%), помещенного в печь при 45°C на 0 суток.

ФИГ. 4: хроматограмма образца 1 (содержание кристаллизационной воды 2,0%), помещенного в печь при 45°C на 5 суток.

ФИГ. 5: хроматограмма образца 2 (содержание кристаллизационной воды 4,5%), помещенного в печь при 45°C на 0 суток.

ФИГ. 6: хроматограмма образца 2 (содержание кристаллизационной воды 4,5%), помещенного в печь при 45°C на 5 суток.

ФИГ. 7: хроматограмма образца 3 (содержание кристаллизационной воды 5,4%), помещенного в печь при 45°C на 0 суток.

ФИГ. 8: хроматограмма образца 3 (5,4% кристаллизационной воды), помещенного

в печь при 45°C на 5 суток.

ФИГ. 9: степень растворения таблеток композиции гидрата безилата левамлодипина коррелирует с содержанием кристаллизационной воды в гидрате.

ФИГ. 10: кривая зависимости средней концентрации в плазме от времени у биглей после перорального введения 10 мг тестируемого препарата композиции гидрата безилата левамлодипина и контрольного препарата.

Конкретные варианты осуществления изобретения

Пример 1. Получение и испытание физико-химических параметров композиции гидрата безилата левамлодипина, удовлетворяющей требованиям к препаратам в твердой форме, простые таблетки

Получение композиции гидрата безилата левамлодипина

Отвесить 51 килограмм очищенной воды, поместить очищенную воду в реактор через загрузочное отверстие и перемешивать, нагреть до 46°C, добавить 1,60 килограмм левамлодипина и водный раствор с 0,65 килограмма бензолсульфоновой кислоты, растворенной в 0,2 килограммах воды. Молярное отношение левамлодипина к бензолсульфоновой кислоте составляет примерно 1:1,05 чтобы гарантировать, что весь левамлодипин взаимодействует с бензолсульфоновой кислотой с образованием органических солей. Суммарное количество очищенной воды составляет 51,2 килограмма, что в 32 раза больше загруженного количества левамлодипина. После полного растворения содержимое переносят в кристаллизационную емкость, помещают в холодильную камеру для кристаллизации, и кристаллы в воде являются кашеобразными, смотри Фиг. 1, температуру контролируют в диапазоне от -5°C до 10°C, температуру в этом эксперименте поддерживают при -5°C, время составляет не менее 12 часов, и затем центрифугируют со скоростью 2000 об./мин и фильтруют. Затем промывают 2 кг очищенной воды: после остановки центрифуги наливают очищенную воду на поверхность фильтровального мешка, затем запускают центрифужную машину для центрифугирования и затем сушат. Комнатная температура: 20°C, влажность: 52%, поток воздуха через сушильный шкаф: 12000 м³/час, температура сушки 30±2°C, время сушки 1,5 часа, содержание кристаллизационной воды 5,3%.

Тестирование физических и химических параметров композиции гидрата безилата левамлодипина

Монокристаллы ацетонового гидрата безилата левамлодипина и этанолятного гидрата безилата левамлодипина, содержащих 1,5 молекулы кристаллизационной воды и

2,5 молекулы кристаллизационной воды и содержащих органические растворители, могут быть получены в смесях ацетон+вода и этанол+вода, соответственно. Однако при этом монокристаллы гидрата безилата левамлодипина еще не могут кристаллизоваться в чистой воде и может быть получена только композиция гидрата безилата левамлодипина. Данные порошка композиции, полученной способом по настоящему изобретению, подобны смоделированным данным порошка монокристаллов указанного выше безилата левамлодипина с 1,5 молекулами кристаллизационной воды и 2,5 молекулами кристаллизационной воды. Условия тестирования являются следующими.

Используемый рентгеновский порошковый дифрактометр модели D8 Advance представляет собой прибор фирмы Bruker, Германия. Образцы представляют собой, соответственно: композицию гидрата безилата левамлодипина, полученную в Примере 1, монокристаллы безилата левамлодипина с 1,5 молекулами кристаллизационной воды и монокристаллы безилата левамлодипина с 2,5 молекулами кристаллизационной воды.

Способ тестирования кристаллизационной формы порошка безилата левамлодипина: помещают образец порошка на пластину для образца и выравнивают ее и для сбора данных используют инструмент D8 Advance. Параметры установки инструмента: источник излучения Cu ($K\alpha$), длина волны $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$. Тестовые напряжение и ток равны 40 кВ и 40 мА, соответственно, диапазон тестирования составляет $5-45^\circ$ и скорость сканирования равна $0,02^\circ/\text{с}$. Собранные данные порошковой дифракции непосредственно сравнивают со смоделированными данными порошка из данных рентгенограммы монокристаллов эталонных стандартов, содержащих 2,5 и 1,5 молекулы воды. Смоделированные данные порошков эталонных стандартов основаны на данных X-монокристалла и получены, используя программу Mercury. Результаты дифракции показаны на Фиг. 2. Можно видеть, что содержание кристаллизационной воды в порошке композиции гидрата безилата левамлодипина находится между безилатом левамлодипина с 1,5 молекулами кристаллизационной воды и безилатом левамлодипина с 2,5 молекулами кристаллизационной воды.

Пример 2. Получение композиции гидрата безилата левамлодипина с конкретным содержанием кристаллизационной воды

Неотделенный гидрат безилата левамлодипина, полученный в чистой воде, должен представлять собой соединение с фиксированной долей кристаллизационной воды, которое трудно производить промышленным способом в крупном масштабе. Поскольку одна молекула кристаллизационной воды имеет низкую температуру

диссоциации, эта молекула кристаллизационной воды очень легко диссоциирует на воздухе. Для сохранения содержания кристаллизационной воды гидрата неизменным, соединение подлежит содержанию при относительно низкой температуре, при соответствующей влажности и атмосферном давлении. Очевидно, что такой полученный гидрат безилата левамлодипина не является фармацевтически пригодным и не является подходящим для требований прямого прессования. Однако получение композиции гидрата безилата левамлодипина может соответствовать требованиям к различным типам фармацевтических препаратов.

Стабильность композиции гидрата безилата левамлодипина связана с температурой. Очевидно, что чем ниже температура, тем более стабильно соединение. Композиции гидрата безилата левамлодипина с соответствующим содержанием кристаллизационной воды могут быть получены в условиях сушки Примера 1 и соответствуют требованиям соответствующих стандартов качества.

Таблица 1 Время сушки и содержание воды

Время сушки (мин)	H ₂ O%
0	20,9
5	18,9
10	16,1
15	14,2
20	12,1
25	9,3
30	8,5
35	8,2
40	7,9
45	7,5
50	7,1
55	6,9
60	6,7
65	6,6
70	6,4
75	6,2
80	5,8

85	5,6
90	5,3
95	5,1
100	4,8
105	4,6
110	4,4
115	4,2

Для получения композиции безилата левамлодипина с более низким содержанием кристаллизационной воды требуется более низкая влажность воздуха, чтобы снижать время сушки. Чем ниже содержание кристаллизационной воды в композиции безилата левамлодипина, тем больше пустот диссоциированная кристаллизованная вода оставит на поверхности частиц композиции безилата левамлодипина, чем больше площадь контакта между безилатом левамлодипина и кислородом на воздухе, тем больше возможностей для протекания реакции окисления, что не способствует длительному хранению фармацевтических препаратов.

Пример 3. Свойства вещества гранул композиции гидрата безилата левамлодипина

С целью выполнения требований в отношении производства простых таблеток препарата в твердой форме, приготовление представляет собой способ прямого прессования. Таким образом, гранулы активного фармацевтического ингредиента необходимо пропускать через сито размером менее 10 меш для обеспечения однородности содержимого. Гранулы композиции гидрата безилата левамлодипина должны быть обработаны, и размер частиц для завершения гранулирования контролируется на уровне 10 меш. Композиция гидрата безилата левамлодипина с относительно высоким содержанием кристаллизационной воды является мягкой, и гранулы легко слипаются вместе во время завершения процесса гранулирования и не могут соответствовать требованиям завершения гранулирования. Гидратная композиция с содержанием кристаллизационной воды менее 5,8% может соответствовать требованиям завершения гранулирования.

Композицию гидрата безилата левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды 3-6%, полученную в Примере 1, сушат с получением композиции гидрата безилата левамлодипина с другим содержанием

кристаллизационной воды. В результате тестирования ее физических свойств обнаружено, что гранулы образцов с содержанием кристаллизационной воды более 5,8% становятся мягкими, и активный фармацевтический ингредиент и вспомогательные вещества легко слипаются вместе, что является неподходящим для изготовления фармацевтических препаратов. Содержание кристаллизационной воды в гидрате, контролируемое ниже 5,5%, может лучше соответствовать требованиям изготовления фармацевтических препаратов.

1. Приготовление образцов: способ Примера 2 используют для получения образцов с соответствующим содержанием воды.

2. Результаты:

Таблица 2 Результаты гранулирования

Образец		Слипаемость	Результаты просеивания
Содержание кристаллизационной воды (%)	Количество молекул кристаллизационной воды		
6,0%	2,01	Слипание между частицами	Вещества, которые пропускают через сито, слипаются вместе даже при незначительном сжатии
5,9%	1,98	Слипание между частицами	Вещества, которые пропускают через сито, меньше слипаются при незначительном сжатии
5,8%	1,94	По существу нет слипания между частицами	Вещества, которые пропускают через сито, по существу не обладают слипаемостью
5,5%	1,83	Нет слипания	Вещества, которые

		между частицами	пропускают через сито, не обладают слипаемостью
--	--	--------------------	---

Пример 4. Термостабильность композиции гидрата безилата левамлодипина

С использованием способа Примера 2 настоящего изобретения могут быть получены композиции с разным содержанием кристаллизационной воды и использованы в качестве образцов для испытания на термостабильность.

Образцы помещают в бутылки из янтарного стекла, помещают в печь и температуру доводят до 45°C, и соответствующие вещества тестируют после выстаивания в течение 5 суток.

Способ тестирования выглядит следующим образом. Хроматографические условия и проверка применимости системы: в качестве наполнителя используют октадецилсилан-связанный силикагель; метанол-0,03 моль/л раствора дигидрофосфата калия (75:25) в качестве подвижной фазы, длина волны детектирования равна 238 нм, количество теоретических тарелок должно быть не менее 500 в пересчете на левамлодипин.

Приготовление тестируемого раствора: взять примерно 17 мг данного продукта, точно взвесить его, поместить его в мерную колбу на 100 мл, добавить подвижную фазу для растворения и разбавить до отметки, хорошо встряхнуть, точно отмерить 5 мл, поместить в мерную колбу на 25 мл, добавить подвижную фазу до отметки, хорошо встряхнуть с получением раствора.

Способ определения: точно отмерить 10 мкл эталонного раствора и тестируемого раствора, впрыснуть в устройство для жидкостной хроматографии, записать хроматограмму, измерить площадь пика и рассчитать с помощью внешнего стандарта.

Данные испытания выглядят следующим образом.

Таблица 3

Номер образца	Содержание кристаллизационной воды	Примеси до нагревания образца		Образец, помещенный в печь при 45°C на 5 суток	
		Время удержания примесей	Содержание примеси	Время удержания примесей	Содержание примеси
Образец	2,0%	----	Нет	4,304 мин	0,07%

1					
Образец 2	4,5%	----	Нет	----	Нет
Образец 3	5,4%	----	Нет	----	Нет

Хроматограммы образцов 1-3 после помещения в печь при 45°C на 5 суток показаны на ФИГ. 3-8.

Можно видеть, что у гидрата безилата левамлодипина, полученного в чистой воде, отфильтрованного и высушенного, в полученном продукте термостабильность композиции гидрата безилата левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды 4,5-5,4% лучше, чем у других композиций с другим содержанием кристаллизационной воды. Во внешнем виде образца 1 нет никаких очевидных изменений. После частичной потери кристаллизационной воды между частицами не происходит слияния, и пустоты, оставшиеся внутри частиц, подвержены окислению. Для образцов 2 и 3 теряется меньше кристаллизационной воды, внутри частиц остается меньше пустот, и снижается степень окисления.

Осажденные кристаллы, полученные из препарата безилата левамлодипина в чистой воде, представляют собой гидрат, гидрат безилата левамлодипина безилата левамлодипина с 2 молекулами кристаллизационной воды. Однако, как видно в Примере 3 выше, для гидрата безилата левамлодипина с 2 молекулами кристаллизованной воды активный фармацевтический ингредиент и вспомогательные вещества легко слипаются вместе, что является неподходящим для изготовления фармацевтических препаратов. И для гидрата безилата левамлодипина, полученного с использованием органического растворителя и воды, такие органические растворители, как спирты, кетоны и т.д., будут вступать во взаимодействие с безилатом левамлодипина с получением продуктов бензолсульфонатных сложных эфиров в процессе получения. В данной области техники общеизвестно, что бензолсульфонатные сложные эфиры являются генотоксичными (смотреть, например, Shao Xiaowei, Research on Genotoxicity Detection and Synthesis of Benzenesulfonate Esters, Jilin University Master Thesis, CNKI China Knowledge Network Master Thesis Database, опубликованный 1 мая 2019). Кроме того, в полученном продукте, гидрате безилата левамлодипина, неизбежно останутся компоненты органического растворителя, и эти органические компоненты являются в различной степени вредными.

Например, в данной области техники общеизвестно, что ацетон обладает токсическим действием на нервную систему и слизистые оболочки. Подводя итог, можно видеть, что гидрат, полученный с использованием органических растворителей, содержит связанные с ним органические молекулы. Несмотря на то, что он может иметь улучшенную стабильность за счет регулирования содержания в нем кристаллизационной воды по сравнению с гидратной композицией, полученной с использованием чистой воды в настоящем изобретении, он не имеет никаких фармацевтических преимуществ из-за своей токсичности.

Пример 5. Степень растворения препарата композиции гидрата безилата левамлодипина в твердой форме

Композиция гидрата безилата левамлодипина, полученная способом из Примера 2 настоящего изобретения, гидратная композиция, имеет другое содержание кристаллизационной воды и готовится в виде таблеток согласно следующему составу:

Таблица 4

Композиция гидрата безилата левамлодипина (в пересчете на левамлодипин)	2,5 мг/таблетка
Крахмал	53,75 мг/таблетка
Декстрин	41,25 мг/таблетка
Натрия крахмалгликолят	25,00 мг/таблетка
Стеарат магния	1,20 мг/таблетка

Каждая таблетка весит примерно 125 мг. Отвешивают активный фармацевтический ингредиент и вспомогательные вещества в зависимости от количества таблеток согласно указанному выше составу и равномерно их перемешивают, затем подвергают прямому прессованию, где крахмал во время гранулирования пропускают через сито 60 меш.

Испытание на степень растворения таблеток композиции гидрата безилата левамлодипина (где каждая таблетка содержит 2,5 мг левамлодипина)

Способ испытания на степень растворения: защитить от света. Взять данный продукт; следуя способу испытания на степень растворения (Китайская фармакопея, издание 2015, часть четвертая, Общие принципы 0931 (Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition Part Four General Principles 0931)), использовать 200 мл раствора соляной кислоты (9→1000) в качестве растворителя и работать на скорости на 50 оборотов в минуту. Через

30 минут отобрать соответствующее количество раствора, профильтровать, отобрать фильтрат в середине процесса фильтрования в качестве тестируемого раствора. Кроме того, взять 17 мг эталонного вещества - гидрата безилата левамлодипина, точно взвесить, поместить его в мерную колбу на 100 мл, добавить 2 мл метанола для растворения, добавить раствор соляной кислоты (9→1000) для разбавления до отметки, хорошо встряхнуть, точно отмерить 5 мл, поместить его в мерную колбу на 50 мл, добавить раствор соляной кислоты (9→1000) для разбавления до отметки, хорошо встряхнуть и использовать в качестве эталонного раствора. Взять два указанных выше раствора, согласно способу спектрометрии (Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition Part Four General Principles 0401) измерить соответствующую оптическую плотность при длине волны 238 нм и вычислить степень растворения каждой таблетки. Ограничением является 80% от указанного количества, что должно соответствовать правилам.

Результаты испытания являются следующими.

Таблица 5

	Содержание крист. воды (%)	Степень растворения (%)	№	Содержание крист. воды (%)	Степень растворения (%)	№	Содержание крист. воды (%)	Степень растворения (%)	№	Содержание крист. воды (%)	Степень растворения (%)
1	1,3	89,0	40	3,9	95,9	79	4,1	92,6	118	4,3	92,1
2	1,6	93,3	41	3,9	94,3	80	4,1	98,1	119	4,3	92,7
3	1,7	91,1	42	3,9	90,8	81	4,1	94,4	120	4,3	93,1
4	1,7	92,9	43	3,9	90,0	82	4,1	91,6	121	4,4	88,8
5	1,7	87,8	44	3,9	95,7	83	4,1	89,8	122	4,4	95,3
6	1,7	94,2	45	3,9	95,3	84	4,1	88,7	123	4,4	91,1
7	1,7	94,3	46	3,9	92,8	85	4,1	93,3	124	4,4	97,3
8	1,8	95,0	47	3,9	91,2	86	4,1	94,2	125	4,4	97,7
9	1,8	90,8	48	3,9	96,7	87	4,2	90,3	126	4,4	97,4
10	1,8	87,6	49	3,9	96,7	88	4,2	92,9	127	4,4	91,5
11	1,9	91,2	50	3,9	95,8	89	4,2	92,5	128	4,4	91,6
12	1,9	87,0	51	3,9	96,1	90	4,2	97,6	129	4,4	91,8
13	2,0	87,5	52	3,9	93,8	91	4,2	97,9	130	4,4	91,7
14	2,4	99,2	53	3,9	96,5	92	4,2	97,1	131	4,4	94,4
15	2,7	92,0	54	3,9	90,0	93	4,2	93,1	132	4,4	97,9
16	3,0	93,0	55	4,0	93,4	94	4,2	94,1	133	4,5	96,3
17	3,2	96,4	56	4,0	92,0	95	4,2	96,1	134	4,5	92,5
18	3,2	96,4	57	4,0	94,4	96	4,2	89,1	135	4,5	92,3
19	3,3	93,7	58	4,0	93,3	97	4,2	95,5	136	4,5	89,6
20	3,4	90,8	59	4,0	94,5	98	4,2	95,5	137	4,5	96,3
21	3,4	87,7	60	4,0	95,7	99	4,2	95,9	138	4,5	89,4
22	3,4	93,1	61	4,0	94,7	100	4,2	92,4	139	4,5	90,1
23	3,5	90,2	62	4,0	97,7	101	4,2	95,2	140	4,5	92,5
24	3,5	95,2	63	4,0	96,2	102	4,2	97,0	141	4,6	92,9
25	3,5	92,3	64	4,0	90,7	103	4,2	97,9	142	4,6	93,0
26	3,5	95,6	65	4,0	98,1	104	4,3	91,1	143	4,6	95,4
27	3,5	96,0	66	4,0	93,6	105	4,3	92,2	144	4,6	95,3

28	3,5	94,0	67	4,0	88,7	106	4,3	96,1	145	4,6	93,2
29	3,5	93,7	68	4,0	88,1	107	4,3	90,4	146	4,6	96,3
30	3,5	89,1	69	4,0	93,9	108	4,3	97,3	147	4,6	94,3
31	3,5	95,8	70	4,1	93,5	109	4,3	95,6	148	4,6	94,0
32	3,5	96,4	71	4,1	96,5	110	4,3	94,8	149	4,6	96,3
33	3,5	95,6	72	4,1	97,0	111	4,3	91,4	150	4,6	92,9
34	3,6	95,1	73	4,1	96,9	112	4,3	92,8	151	4,6	95,8
35	3,6	92,5	74	4,1	88,9	113	4,3	93,6	152	4,8	92,4
36	3,7	92,9	75	4,1	94,9	114	4,3	94,4	153	4,8	89,8
37	3,7	94,8	76	4,1	95,0	115	4,3	91,0	154	4,9	89,4
38	3,8	89,9	77	4,1	96,9	116	4,3	92,4	155	5,0	90,7
39	3,8	91,3	78	4,1	93,5	117	4,3	95,7	156	5,2	93,7

Таблица 6 Коэффициенты линейной корреляции

Зависимая переменная: степень растворения (%); независимая переменная: содержание кристаллизационной воды (%)

Формула	Краткое описание модели					Оценки коэффициентов	
	R ²	F	Степень свободы 1	Степень свободы 2	p-величина	Константа	b1
Линейная	0,038	6,144	1	154	0,014	90,776	0,696

Диаграмма корреляции степени растворения таблеток композиции гидрата безилата левамлодипина и содержания кристаллизационной воды в гидрате показана на ФИГ. 9.

Указанный выше анализ показывает, что степень растворения положительным образом коррелирует с содержанием кристаллизационной воды в композиции. Очевидно, что получение фармацевтической композиции гидрата безилата левамлодипина может привести к тому, что препарат в твердой форме будет иметь лучшую степень растворения.

Пример 6. Препараты таблетки композиции гидрата безилата левамлодипина или + фолиевая кислота

Таблица 7. Препараты в виде таблетки с одним активным ингредиентом и комбинированной таблетки

Препарат с одним активным ингредиентом		Препарат в виде комбинированной таблетки	
Вещества препарата с одним активным ингредиентом	мг/таблетка	Вещества комбинированного препарата	мг/таблетка

в пересчете на левамлодипин	2,5	в пересчете на левамлодипин	2,5
		фолиевая кислота	0,4
безводный гидрофосфат кальция	39,8	безводный гидрофосфат кальция	39,4
микрористаллическая целлюлоза	79	микрористаллическая целлюлоза	7,9
натрия крахмал гликолят	2,5	натрия крахмал гликолят	2,5
стеарат магния	1,2	стеарат магния	1,2

Каждая таблетка весит примерно 125 мг. Безилат левамлодипина, используемый в этом примере, представляет собой композицию гидрата безилата левамлодипина, полученную способом согласно Примеру 1, но не ограничивается продуктом Примера 1 в реальном производстве и применении. Все композиции гидрата безилата левамлодипина, защищенные настоящим изобретением, могут быть использованы для получения соответствующих фармацевтических препаратов. Согласно приведенному выше препарату, отвешивают активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные материалы в соответствии с требуемым количеством таблеток и равномерно их перемешивают с последующим прямым прессованием. Комбинированные таблетки также могут быть спрессованы в двухслойные таблетки, то есть каждый из двух активных фармацевтических ингредиентов смешивают со вспомогательными веществами для двухслойного таблетирования.

Пример 7. Таблетка композиции гидрата безилата левоамлодипина + фумарат бисопролола или + фолиевая кислота

Таблица 8. Препараты в виде комбинированной таблетки и таблетки с тремя активными ингредиентами

Композиция гидрата безилата левамлодипина + фумарат бисопролола	Таблетка композиции гидрата безилата левамлодипина + фумарат бисопролола + фолиевая кислота
--	---

Вещества комбинированного препарата	мг/таблетка	Вещества препарата с тремя активными ингредиентами	мг/таблетка
в пересчете на левамлодипин	2,5	в пересчете на левамлодипин	25
в пересчете на бисопролол	2,5	в пересчете на бисопролол	2,5
		фолиевая кислота	0,4
безводный гидрофосфат кальция	63	безводный гидрофосфат кальция	63
микрористаллическая целлюлоза	124,65	микрористаллическая целлюлоза	124,65
натрия крахмал гликолят	4	натрия крахмал гликолят	4
стеарат магния	2	стеарат магния	2

Каждая таблетка весит примерно 200 мг. Безилат левамлодипина, используемый в этом примере, представляет собой композицию гидрата безилата левамлодипина, полученную способом из Примера 1, но не ограничивается продуктом Примера 1 в реальном производстве и применении. Все композиции гидрата безилата левамлодипина, защищенные настоящим изобретением, могут быть использованы для получения соответствующих фармацевтических препаратов. Согласно приведенному выше препарату, отвечают активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные материалы в соответствии с требуемым количеством таблеток и равномерно их перемешивают с последующим прямым прессованием.

Пример 8. Препараты композиции левоамлодипина безилата гидрата + фолиевая кислота с быстрым-замедленным высвобождением

Таблица 9. Препараты с одним активным ингредиентом или комбинированные с быстрым-замедленным высвобождением

Препарат композиции гидрата безилата левамлодипина с быстрым- замедленным высвобождением	Препарат композиции гидрата безилата левамлодипина + фолиевая кислота с быстрым-замедленным высвобождением
--	--

Слой с замедленным высвобождением (первый слой)	мг/таблетка	Комбинированный слой с замедленным высвобождением (первый слой)	мг/таблетка
в пересчете на левамлодипин	4,5	в пересчете на левамлодипин	4,5
поливинилпирролидон	35	поливинилпирролидон	35
Гидроксипропилцеллюлоза	60	гидроксипропилцеллюлоза	60
Микрокристаллическая целлюлоза	23,9	микрокристаллическая целлюлоза	23,9
стеарат магния	0,5	стеарат магния	0,5
Слой с быстрым высвобождением (второй слой)	мг/таблетка	Комбинированный слой с быстрым высвобождением (второй слой)	мг/таблетка
в пересчете на левамлодипин	1,5	в пересчете на левамлодипин	1,5
		фолиевая кислота	0,4
микрокристаллическая целлюлоза	40,5	микрокристаллическая целлюлоза	40,5
прежелатинизированный крахмал	40	прежелатинизированный крахмал	40
поперечносшитый поливинилпирролидон	5	поперечносшитый поливинилпирролидон	5
поливинилпирролидон	10	поливинилпирролидон	10
стеарат магния	0,5	стеарат магния	0,5

Каждая двухслойная таблетка весит примерно 220 мг. Безилат левамлодипина, используемый в этом примере, представляет собой композицию гидрата безилата левамлодипина, полученную способом из Примера 1, но не ограничивается продуктом Примера 1 в реальном производстве и применении. Все композиции гидрата безилата

левамлодипина, защищенные настоящим изобретением, могут быть использованы для получения соответствующих фармацевтических препаратов.

Согласно приведенному выше составу, отвечивают активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные материалы в соответствии с требуемым количеством таблеток и равномерно их перемешивают с последующим прямым прессованием. Каждая таблетка содержит безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 6 мг + фолиевую кислоту 0,4 мг.

Пример 9. Препараты в форме капсул композиции гидрата безилата левамлодипина + или фумарат бисопролола или + фолиевая кислота

Таблица 10. Препараты в форме капсул с одним активным ингредиентом, или комбинированные, или с тремя активными ингредиентами

Препарат в форме капсулы с одним активным ингредиентом		Комбинированный препарат в форме капсулы		Препарат в форме капсулы с тремя активными ингредиентами	
Вещества препарата с одним активным ингредиентом	мг/таблетка	Вещества комбинированного препарата	мг/таблетка	Вещества препарата с тремя активными ингредиентами	мг/таблетка
в пересчете на левамлодипин	2,5	в пересчете на левамлодипин	2,5	в пересчете на левамлодипин	2,5
		в пересчете на бисопролол	2,5	в пересчете на бисопролол	2,5
				фолиевая кислота	0,4
безводный гидрофосфат кальция	122,5 мг	безводный гидрофосфат кальция	120 мг	безводный гидрофосфат кальция	120 мг

Каждая таблетка весит приблизительно 125 мг. Безилат левамлодипина,

используемый в этом примере, представляет собой композицию гидрата безилата левамлодипина, полученную способом из Примера 1, но не ограничивается продуктом Примера 1 в реальном производстве и применении. Все композиции гидрата безилата левамлодипина, защищенные настоящим изобретением, могут быть использованы для получения соответствующих фармацевтических препаратов. Отвешивание указанных выше веществ с последующим перемешиванием и затем инкапсулированием.

Пример 10. Изготовление перорального жидкого препарата композиции гидрата безилата левамлодипина

Препараты в твердой форме являются неподходящими для детей и людей, имеющих трудности с глотанием. Пероральная жидкость композиции гидрата безилата левамлодипина подходит для приема всеми пациентами. Поскольку все композиции гидрата безилата левамлодипина являются подходящими для производства пероральных жидких препаратов, жидкости для перорального введения, приготовленные из композиций гидрата безилата левамлодипина, не содержат остатков органических растворителей и не нуждаются в добавлении адьювантов. 2,5 мг композиции гидрата безилата левамлодипина растворяют в 3,5 мг чистой воды. Безилат левамлодипина является горьким на вкус, и, таким образом, может быть добавлен ароматизатор в соответствующем количестве, такой как хлорид метилового эфира аспартилфенилаланина, который является дипептидным подсластителем со сладостью $180 \sim X^{\circ}C$ в 300 раз больше, чем у сахарозы, при хорошей сладости и высокой безопасности, его метаболизм не требует инсулина, не вызывает кариеса зубов и эффективно снижает потребление калорий. Он включен в USP XXIII издание, и диапазоны концентрации доз от 0,1% до 0,6%, являются подходящими для пациентов с диабетом и ожирением. Для лечения детей соответствующее количество жидкости может быть извлечено с помощью трубочки для перорального приема.

Способ получения следующий: взять композицию гидрата безилата левамлодипина в количестве, эквивалентном 10 граммам левамлодипина, плюс корригент (например 14 грамм хлорида метилового эфира аспартилфенилаланина), растворить в очищенной воде 14 л → перемешивать → заполнить флакон из янтарного стекла на 4 мл → закрыть бутылку крышкой. Температура хранения холодная. Безилат левамлодипина, используемый в этом примере, представляет собой композицию гидрата безилата левамлодипина, полученную способом из Примера 1, но не ограничивается продуктом примера 1 в реальном производстве и применении. Все композиции гидрата

безилата левамлодипина, защищенные настоящим изобретением, могут быть использованы для получения соответствующих фармацевтических препаратов

Пример 11. Острая токсичность таблеток композиции гидрата безилата левамлодипина

В этом эксперименте состав таблетки такой, как у таблетки в Пример 5, у которой содержание кристаллизованной воды в композиции гидрата безилата левамлодипина равно 5,3%.

В этом эксперименте LD50 измеряют посредством двух путей введения. Пероральное введение и внутрибрюшинное введение таблеток композиции гидрата безилата левамлодипина, измельчение таблеток в однородный мелкий порошок, и затем использование 10% аравийской камеди для приготовления двух групп жидких смесей в подходящих концентрациях для перорального введения и внутрибрюшинного введения. Животные: мыши Kunming, половина самок и половина самцов, каждая массой 18-28 г, 10 животных в каждой группе, голодание в течение 16 часов перед использованием. Дозировка: пероральное введение: 1,2605, 1,0714, 0,910, 0,7141, 0,6580 (г/кг), внутрибрюшинное введение: 0,7743, 0,6582, 0,5594, 0,4755, 0,4042 (г/кг) градиент доз: 0,85. Путь введения: экспериментальные способы перорального введения и внутрибрюшинного введения, были отобраны 100 мышей, подвергали их голоданию в течение 16 часов, и произвольным образом разделяли на 10 групп. Пероральное введение первым 5 группам, где доза составляет 0,35 мл/10 г; внутрибрюшинное введение последним 5 группам, где доза составляет 0,2 мл/10 г. Наблюдение за показателями: за животными наблюдают в течение 7 суток после введения лекарственного средства, и регистрируются их токсические реакции и гибель. Животные демонстрируют закрытые глаза, вялость, обвисание кожи и выпадение шерсти сразу после введения и начинают умирать через 1 час. Симптомами перед смертью являются нарушения равновесия, судороги и т.д., при посмертном обследовании существенных изменений не обнаружено.

Таблица 11. Результаты LD50 для перорального введения (Способ Bliss)

Доза мг/кг	Логарифмическая доза	Количество животных (кол-во)	Число смертей в сутки (7 суток)	Число смертей (число)	Смертность (%)	Экспериментальный пробит	Последний пробит	Регрессионный пробит	Отклонение

1260,5	3,1	10	10 0 0 0 0 0 0 0	10	100	6,96	7,18	7,18	0,000065
1071,4	2,03	10	0 8 0 0 0 0 0 0	8	80	5,84	6,14	6,14	0,000031
910,7	2,96	10	0 6 0 0 0 0 0 0	6	60	5,25	5,09	5,09	-0,000004
774,1	2,89	10	0 2 0 0 0 0 0 0	2	20	4,16	4,05	4,05	-0,000038
658,0	2,82	10	0 0 0 0 0 0 0 0	0	0	3,04	3,01	3,01	-0,000072

Индекс значимости $G=0,2018$ $X_{50}=2,9531$ $SX=0,0164$ G является относительно небольшим.

Проверка неоднородности $Ch_2=1,07$ $Ch_{2,05}=7,82$ $Sb=3,3878$ отсутствие неоднородности.

Превращенный в композицию гидрата безилата левамлодипина (в пересчете на левамлодипин) имеет $LD_{50}=24,925 \pm 1,7542$ мг/кг.

Таблица 12. Результаты LD для внутрибрюшинного введения (Способ Bliss)

Доза мг/ кг	Логарифмическая доза	Количество животных	Число смертей в сутки (7 суток)	Число смертей (число)	Смертность (%)	Экспериментальный пробит	Последний пробит	Регрессионный пробит	Отклонение
774,3	2,89	10	10 0 0 0 0 0 0 0	10	100	6,96	6,73	6,73	0,000813
658,2	2,82	10	0 7 0 0 0 0 0 0	7	70	5,52	5,77	5,77	0,000416
559,4	2,75	10	0 4 0 0 0 0 0 0	4	40	4,75	4,82	4,82	0,000015
475,5	2,68	10	0 2 0 0 0 0 0 0	2	20	4,16	3,86	3,86	- 0,000378
404,2	2,61	10	0 0 0 0 0 0 0 0	0	0	3,04	2,91	2,91	- 0,000774

Индекс значимости $G=0,2002$ $X_{50}=2,7612$ $SX=0,0172$ G является относительно небольшим и не был указан.

Проверка неоднородности $Ch_2=1,51$ $Ch_{2,05}=7,82$ $Sb=3,30947$ отсутствие неоднородности.

Превращенный в композицию гидрата левамлодипина безилата (в пересчете на левамлодипин) имеет $LD_{50}=16,0212 \pm 3,3774$ мг/кг.

Пример 12. Фармакокинетика препарата с замедленным высвобождением

Пожалуйста, смотрите Пример 8 в отношении состава лекарственного средства в виде препарата композиции гидрата безилата левамлодипина с быстрым-замедленным

высвобождением, используемой в этом эксперименте.

Целью этого эксперимента является изучение фармакокинетического поведения таблеток с замедленным высвобождением композиции гидрата безилата левамлодипина (тестируемый препарат, дозировка 10 мг/таблетка) у собак породы бигль и изучение того, обладает ли он фармакокинетической характеристикой быстрого и замедленного двойного высвобождения. Относительную биодоступность у собак породы бигль оценивают с использованием раствора композиции гидрата безилата левамлодипина, полученной способом, описанным в Примере 1 настоящего изобретения, в качестве эталонного препарата. Пять взрослых и здоровых собак породы бигль, все самцы, разделяют на две группы для эксперимента по однократному введению дозы. Тестируемые и контрольные препараты перорально вводят собакам породы бигль натощак в дозе 10 мг/собака, и образцы плазмы собирают в разные моменты времени. Жидкостную хроматографию–масс-спектрометрию используют для определения концентрации композиции гидрата безилата левамлодипина (в пересчете на левамлодипин) в плазме и рассчитывают фармакокинетические параметры. Получают следующие результаты.

Таблица 13. Фармакокинетические параметры после однократного перорального введения дозы тестируемого и эталонного препаратов композиции гидрата безилата левамлодипина (среднее значение \pm SD)

Фармакокинетические параметры	Тестируемый препарат	Эталонный препарат
T_{\max} (ч)	7,3 \pm 1,2	2,0 \pm 0,0
C_{\max} (нг/мл)	47,4 \pm 7,5	69,8 \pm 19,7
AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	1035,3 \pm 318,5	1204,0 \pm 415,8
$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч/мл)	1131,0 \pm 385,4	1281,0 \pm 492,1
MRT(ч)	19,3 \pm 4,5	16,4 \pm 3,5
$t_{1/2}$ (ч)	12,3 \pm 2,8	11,2 \pm 2,8
F (%)	86,0%	

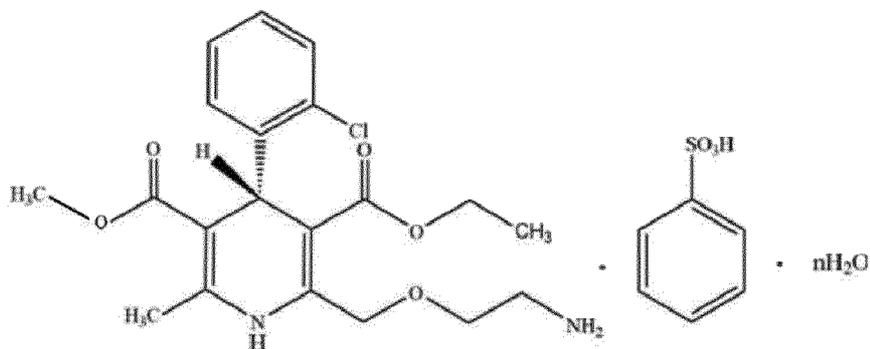
На ФИГ. 10 показана кривая зависимости средней концентрации в плазме от времени после перорального введения 10 мг тестируемого и эталонного препаратов композиции гидрата безилата левамлодипина собакам породы бигль.

Результаты показывают, что после перорального введения таблеток с замедленным высвобождением композиций гидрата безилата левамлодипина собакам

породы бигль средняя пиковая концентрация левамлодипина в плазме крови у собак составляет 47,4 нг/мл, что ниже пиковой концентрации 69,8 нг/мл эталонного препарата на 32%, что указывает на то, что таблетки с замедленным высвобождением могут эффективно снижать пиковую концентрацию препарата с быстрым высвобождением. Концентрация в плазме таблеток гидрата безилата левамлодипина с замедленным высвобождением через 1 час после введения составляет более 20% от пиковой концентрации эталонного препарата, и среднее время пика составляет 7,3 ч, что больше, чем пикового времени 2,0 ч эталонного препарата. Они обладают характеристиками быстрого и замедленного двойного высвобождения и могут поддерживать стабильную концентрацию в плазме в течение определенного периода времени; биодоступность таблеток с замедленным высвобождением композиции гидрата безилата левамлодипина по сравнению с эталонным препаратом составляет 86,0%, что указывает на то, что степень абсорбции двух препаратов у собак породы бигль в основном одна и та же. Учитывая, что желудочно-кишечный тракт собак относительно короткий, а выведение препарата происходит относительно быстро, ожидается, что эффект замедленного высвобождения и степень абсорбции препарата с замедленным высвобождением в испытаниях на людях будут лучше, чем у собак.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит гидрат безилата левамлодипина с разным содержанием кристаллизационной воды, где содержащийся гидрат безилата левамлодипина имеет молекулярную формулу $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S \cdot nH_2O$, где $1 < n < 2$, и гидрат безилата левамлодипина, содержащийся в указанной композиции, имеет следующую структурную формулу:



где $1 < n < 2$.

2. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 1, отличающаяся тем, что эта композиция имеет содержание кристаллизационной воды 3%-6,0%.

3. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 1, отличающаяся тем, что эта композиция имеет содержание кристаллизационной воды 4,0-5,5%.

4. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 1, отличающаяся тем, что эта композиция имеет содержание кристаллизационной воды 4,5-5,5%.

5. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 1, отличающаяся тем, что эта композиция имеет содержание кристаллизационной воды 4,5-5,4%.

6. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет содержание кристаллизационной воды 3,0-5,8%.

7. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет содержание кристаллизационной воды 4,0-5,5%.

8. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет содержание кристаллизационной воды 4,5-5,5%.

9. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 6, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет содержание кристаллизационной воды 4,5-5,4%.

10. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанная композиция получена в чистой воде.

11. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по п. 10, отличающаяся тем, что указанная композиция получена путем кристаллизации и осаждения в чистой воде, не содержащей органический растворитель, выделения и сушки.

12. Способ получения композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина, отличающийся тем, что гидрат безилата левамлодипина получают и кристаллизуют в чистой воде, где температура кристаллизации составляет от -5°C до приблизительно 10°C .

13. Способ получения композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина, по п. 12, отличающийся тем, что молярное отношение бензолсульфоновой кислоты к левамлодипину составляет 1-1,05, добавляют чистую воду, перемешивают, температуру повышают до 46°C до тех пор, пока не растворится левамлодипин, водный раствор оставляют в емкости для кристаллизации, температуру поддерживают в диапазоне от -5°C до приблизительно 10°C , время составляет не менее 12 часов, сушат при комнатной температуре после центрифугирования с получением композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды 3-6%.

14. Способ получения композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина, по п. 13, отличающийся тем, что композицию, содержащую гидрат безилата левамлодипина с содержанием кристаллизационной воды 3-6,0%, получают путем

контролирования температуры, влажности после сушки.

15. Способ получения композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина, по п. 14, отличающийся тем, что композиция предпочтительно имеет содержание кристаллизационной воды 4,0-5,8%.

16. Способ получения композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина, по п. 14, отличающийся тем, что композиция предпочтительно имеет содержание кристаллизационной воды 4,5-5,5%.

17. Способ получения композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина, по п. 14, отличающийся тем, что композиция предпочтительно имеет содержание кристаллизационной воды 4,5-5,4%.

18. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, отличающаяся тем, что эта композиция получена способом по любому из пп. 12-17.

19. Лекарственное средство, содержащее композицию гидрата безилата левамлодипина, отличающееся тем, что это лекарственное средство содержит композицию по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Лекарственное средство, содержащее композицию гидрата безилата левамлодипина, отличающееся тем, что это лекарственное средство содержит композицию по п. 18 и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Лекарственное средство по п. 19, отличающееся тем, что это лекарственное средство приготовлено в виде перорального жидкого препарата.

22. Лекарственное средство по п. 20, отличающееся тем, что это лекарственное средство приготовлено в виде перорального жидкого препарата.

23. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что этот препарат содержит композицию гидрата безилата левамлодипина, чистую воду и хлорид метилового эфира аспартилфенилаланина.

24. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что в этом препарате массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к чистой воде составляет 1-5:1,2-7.

25. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что в этом препарате массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к чистой воде составляет 2-3:3-4.

26. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что в этом препарате массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к чистой воде составляет 2,5:3,5.

27. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что в этом препарате концентрация хлорида метилового эфира аспартилфенилаланина составляет 0,1%-0,6% (процент по массе).

28. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что этот препарат пригоден для детей или людей с дисфагией.

29. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 21 или 22, отличающийся тем, что этот препарат пригоден для взрослых пациентов.

30. Лекарственное средство по п. 19, отличающееся тем, что это лекарственное средство представляет собой комбинированный препарат и дополнительно содержит любой фармакологически приемлемый фармацевтический ингредиент.

31. Лекарственное средство по п. 20, отличающееся тем, что это лекарственное средство представляет собой комбинированный препарат и дополнительно содержит любой фармакологически приемлемый фармацевтический ингредиент.

32. Комбинированный препарат по п. 30 или 31, отличающийся тем, что в указанной композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина и фолиевую кислоту, оба они служат в качестве активных ингредиентов.

33. Комбинированный препарат по п. 32, отличающийся тем, что массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к фолиевой кислоте составляет 2-3:0,1-1,2.

34. Комбинированный препарат по п. 32, отличающийся тем, что массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к фолиевой кислоте составляет 2,5:0,4.

35. Комбинированный препарат по п. 30 или 31, отличающийся тем, что в

указанной композиции, содержащей гидрат безилата левамлодипина и фумарат бисопролола, оба они служат в качестве активных ингредиентов.

36. Комбинированный препарат по п. 35, отличающийся тем, что массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к фумарату бисопролола составляет 2-3:2-3.

37. Комбинированный препарат по п. 35, отличающийся тем, что массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к фумарату бисопролола составляет 2,5:2,5.

38. Комбинированный препарат по п. 30 или 31, отличающийся тем, что в указанной композиции, содержащей гидраты безилата левамлодипина, фолиевую кислоту и фумарат бисопролола, все они служат в качестве активных ингредиентов.

39. Комбинированный препарат по п. 38, отличающийся тем, что массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к фумарату бисопролола к фолиевой кислоте составляет 2-3:2-3:0,1-1,2.

40. Комбинированный препарат по п. 38, отличающийся тем, что массовое отношение композиции гидрата безилата левамлодипина в пересчете на левамлодипин к фумарату бисопролола к фолиевой кислоте составляет 2,5:2,5:0,4.

41. Комбинированный препарат по п. 30 или 31, где этот препарат представляет собой препарат в форме таблетки, препарат с замедленным высвобождением, препарат в форме капсулы, жидкость для перорального приема или препарат с быстрым-замедленным высвобождением.

42. Применение композиции по любому из пп. 1-11 и 18 в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии и/или стенокардии.

43. Применение лекарственного средства по любому из пп. 19-22, 30 и 31 в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии и/или стенокардии.

44. Применение фармацевтического препарата по любому из пп. 23-29 и 32-41 в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии и/или стенокардии.

45. Применение фармацевтического препарата по п. 23 или 27 в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии и/или стенокардии, отличающееся тем,

что указанное лекарственное средство пригодно для пациента, страдающего диабетом или ожирением одновременно.

46. Препарат безилата левамлодипина с быстрым-замедленным высвобождением, отличающийся тем, что этот препарат содержит композицию гидрата безилата левамлодипина по любому из пп. 1-11 и 18, приготовленный в следующих массовых отношениях:

слой с замедленным высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4-5

поливинилпирролидон 30-40

гидроксипропилцеллюлозу 55-65

микрокристаллическую целлюлозу 17-30

стеарат магния 0,1-1;

слой с быстрым высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1-2

микрокристаллическую целлюлозу 40-45

прежелатинизированный крахмал 35-45

поперечносшитый поливинилпирролидон 1-8

поливинилпирролидон 5-15

стеарат магния 0,1-1.

47. Препарат безилата левамлодипина с быстрым-замедленным высвобождением по п. 46, отличающийся тем, что этот препарат содержит безилат левамлодипина по любому из пп. 1-11 и 18, приготовленный в следующих массовых отношениях:

слой с замедленным высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4,5

поливинилпирролидон 35

гидроксипропилцеллюлозу 60

микрокристаллическую целлюлозу 23,9

стеарат магния 0,5;

слой с быстрым высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1,5
микрокристаллическую целлюлозу 40,5
прежелатинизированный крахмал 40
поперечносшитый поливинилпирролидон 5
поливинилпирролидон 10
стеарат магния 0,5.

48. Комбинированный препарат безилата левамлодипина и фолиевой кислоты с быстрым-замедленным высвобождением, отличающийся тем, что этот комбинированный препарат содержит композицию гидрата безилата левамлодипина по любому из пп. 1-11 и 18, приготовленный в следующих массовых отношениях:

комбинированный слой с замедленным высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4-5

поливинилпирролидон 30-40

гидроксипропилцеллюлозу 55-65

микрокристаллическую целлюлозу 17-30

стеарат магния 0,1-1;

комбинированный слой с быстрым высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1-2

фолиевую кислоту 0,1-1

микрокристаллическую целлюлозу 40-45

прежелатинизированный крахмал 35-45

поперечносшитый поливинилпирролидон 1-8

поливинилпирролидон 5-15

стеарат магния 0,1-1.

49. Комбинированный препарат безилата левамлодипина и фолиевой кислоты с быстрым-замедленным высвобождением по п. 48, отличающийся тем, что этот комбинированный препарат приготовлен в следующих массовых отношениях:

комбинированный слой с замедленным высвобождением, содержащий:

безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 4,5

поливинилпирролидон 35
гидроксипропилцеллюлозу 60
микrokристаллическую целлюлозу 23,9
стеарат магния 0,5;
комбинированный слой с быстрым высвобождением, содержащий:
безилат левамлодипина в пересчете на левамлодипин 1,5
фолиевую кислоту 0,4
микrokристаллическую целлюлозу 40,5
прежелатинизированный крахмал 40
поперечносшитый поливинилпирролидон 5
поливинилпирролидон 10
стеарат магния 0,5.

50. Композиция, содержащая гидрат безилата левамлодипина, по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

51. Лекарственное средство по любому из пп. 19, 21 и 30, отличающееся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

52. Фармацевтический пероральный жидкий препарат по п. 23, отличающийся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

53. Комбинированный препарат по п. 32, отличающийся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

54. Комбинированный препарат по п. 35, отличающийся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

55. Комбинированный препарат по п. 38, отличающийся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента,

представляющего собой органический растворитель.

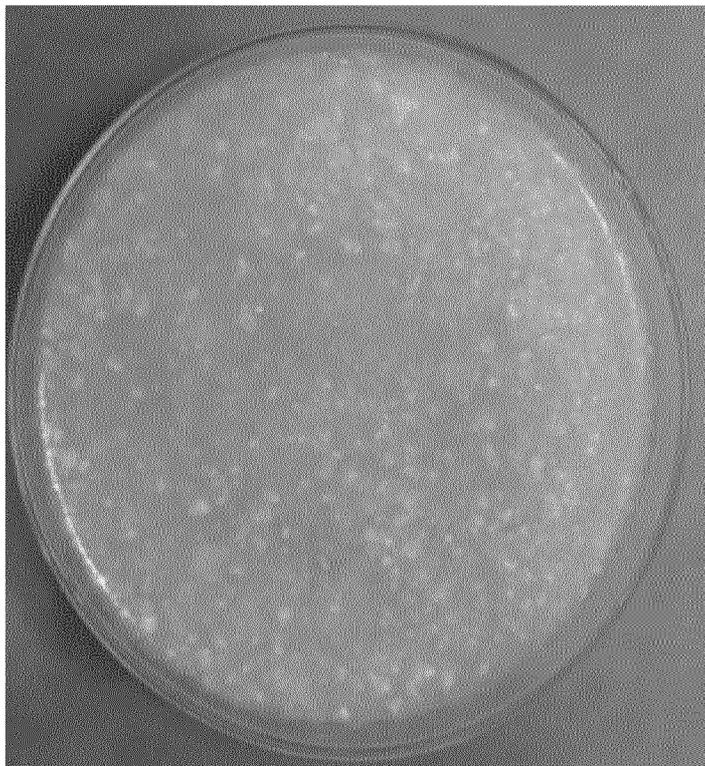
56. Применение по п. 42, отличающееся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

57. Применение по п. 43, отличающееся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

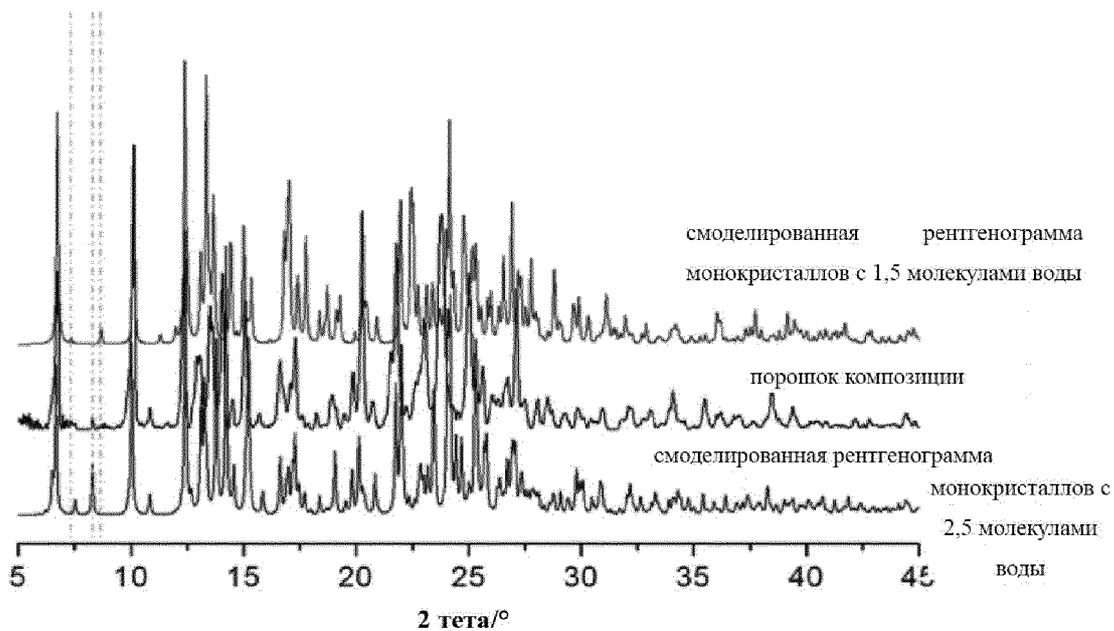
58. Применение по п. 44, отличающееся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

59. Применение по п. 45, отличающееся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого компонента, представляющего собой органический растворитель.

60. Препарат с быстрым-замедленным высвобождением по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что указанная композиция гидрата безилата левамлодипина не содержит никакого органического растворителя.

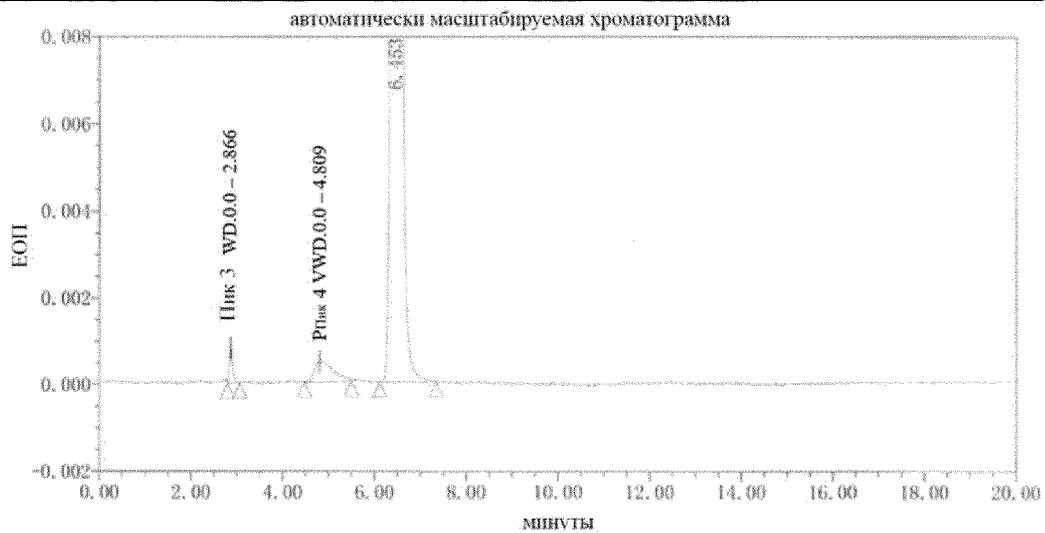


ФИГ. 1



ФИГ. 2

Информация об образце			
Название образца	181234-3 релев. в-во	коллектор образцов	zhanjianye
Тип образца	Неизвестный	Название группы образцов	активный фармацевтический ингредиент
Номер флакона	1С.4	Группа способа сбора	test201821702
Номер вводимого образца	1	Способ обработки	релевантное вещество 1 гидрат безилата левамлодипина
Объем образца	20 мкл	Название канала	VWD.0.0
Время операции	20.0 мин	Пояснение названия канала	VWD: Signal A, 238 нм
Время сбора	18 декабря 2018, 5:17:22 CST (центральное стандартное время)		
Время обработки данных	18 декабря 2018, 8:07:58 CST		

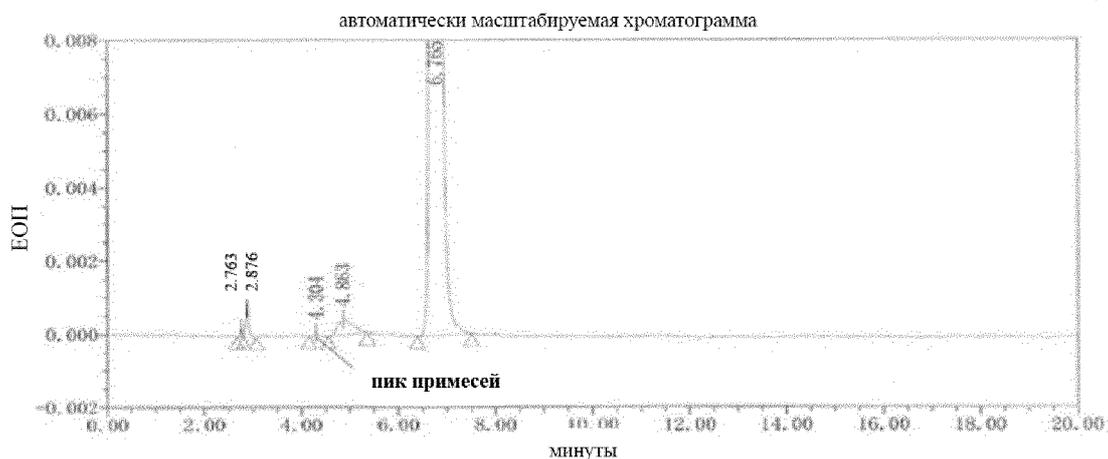


Результат измерения пикового значения

	Название	Время удержания (мин)	Площадь (мкВ*С)	Высота (мкВ)	Площадь %	Разре- шение	Число теорет. тарелок USP
1	Пик VWD.0.0	2.605					
2	Пик VWD.0.0	2.640					
3	Пик VWD.0.0	2.866	3948	830	0.30		9373
4	Пик VWD.0.0	4.809	13819	479	1.06	4.3	580
5	Пик VWD.0.0	5.340					
6		6.453	1284985	135386	98.64	3.2	10932

ФИГ. 3

		Информация об образце	
Название образца	181234-6 релев. в-во	Коллектор образцов	zhanjianye
Тип образца	Неизвестный	Название группы образцов	активный фармацевтический ингредиент. test201821222
Номер флакона	1:D.4	Группа способа сбора	BHSZXALDP_HL_YGWZ_QC055a
№ вводимого образца	1	Способ обработки	релевантное вещество 1 гидрат безилата левамлодипина
Объем образца	20 мкл	Название канала	VWD.0.0
Время операции	20,0 мин	Пояснение названия канала	VWD: Signal A, 238 нм
Время сбора	23 декабря 2018, 10:58:49 CST	Время обработки данных	23 декабря 2018, 14:47:55 CST

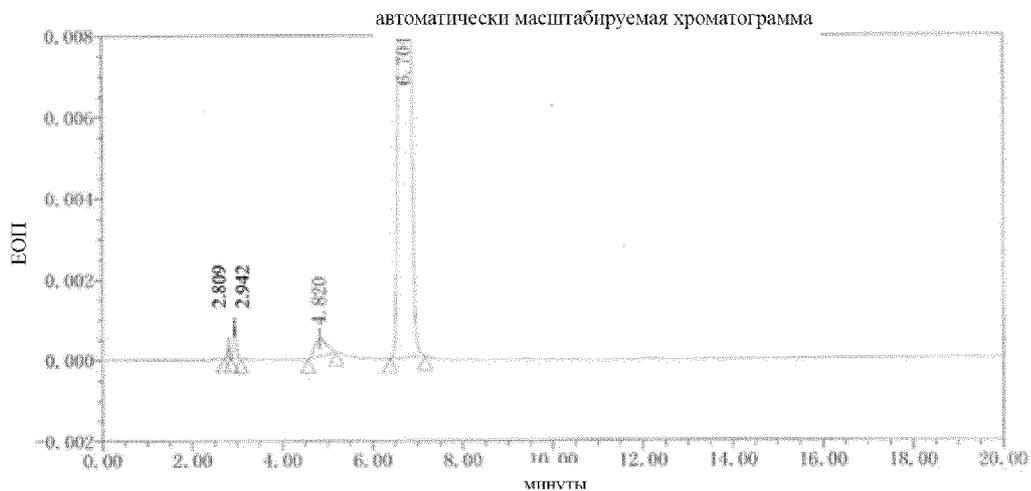


Результат измерения пикового значения

	Название	Время удержания (мин)	Площадь (мкВ*S)	Высота (мкВ)	Площадь %	Разрешение	Число теорет. тарелок USP
1		2.763	784	232	0.06		16481
2		2.876	3743	784	0.29	1.1	9550
3		4.304	914	108	0.07	8.8	5423
4		4.863	9341	415	0.72	1.4	1077
5		6.765	1274617	129006	98.85	4.5	11053

ФИГ. 4

Информация об образце	
Название образца	Ускоренно состаренный образец 5
Тип образца	Неизвестный
Номер флакона	1:A.6
Номер вводимого образца 1	Способ обработки
Объем образца	20 мкл
Время операции	20,0 мин
Время сбора	18 мая 2019, 13:00:42 CST
Информация об образце	коллектор образцов zhanjiane
Название группы образцов	ускоренно состаренный активный фармацевтический ингредиент, test2019052218
Группа способа сбора	BHSZXALDP_HL_YGWZ_QC055d
релевантное вещество	гидрат безилата левамлодипина
Название канала	VWD.0.0
Пояснение названия канала	VWD: Signal A, 238 нм
Время обработки данных	14 июля 2019, 17:09:25 CST



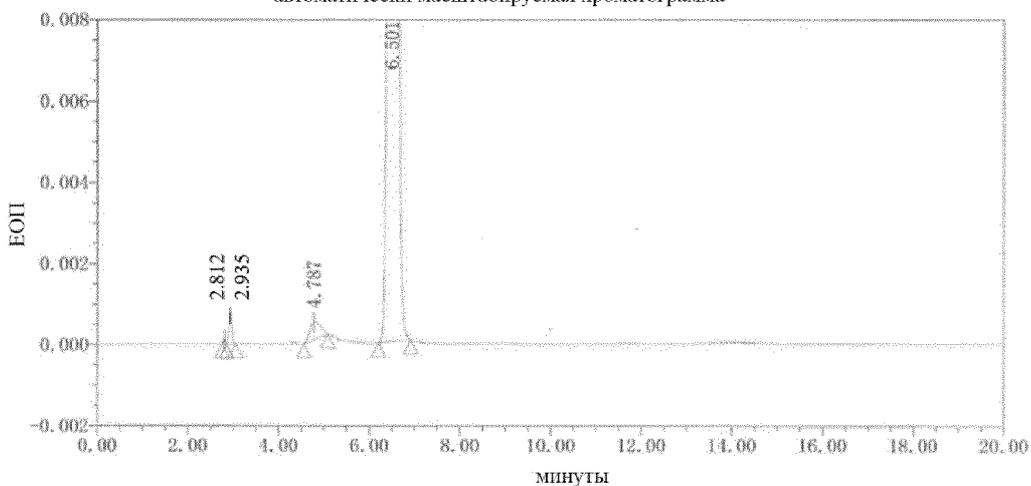
Результат измерения пикового значения

	Название	Время удержания (мин)	Площадь (мкВ*С)	Высота (мкВ)	Площадь %	Разрешение	Число теорет.
							тарелок USP
1		2.809	1034	276	0.08		13061
2		2.942	3567	792	0.28	1.2	9637
3		4.820	8243	448	0.64	5.9	1342
4		6.704	1269065	126492	99.00	4.9	10231

ФИГ. 5

Информация об образце			
Название образца	Ускоренно состаренный образец 5	Коллектор образцов	zhaifiauye
Тип образца	Неизвестный	Название группы образцов	активный фармацевтический ингредиент ускоренно состаренный test20190522
Номер флакона	1:A.6	Класс способа сбора	BHSZXALDP_HL_YGWZ_QC055d
Номер введения образца	1	Способ обработки	релевантное вещество гидрат безилата левамлодипина
Объем образца	20 мкл	Название канала	VWD.0.0
Время операции	20,0 мин	Пояснение названия канала	VWD: Signal A, 238 нм
Время сбора	22 мая 2019, 18:24:08 CST		
Время обработки данных	14 июля 2019, 17:14:09 CST		

автоматически масштабируемая хроматограмма



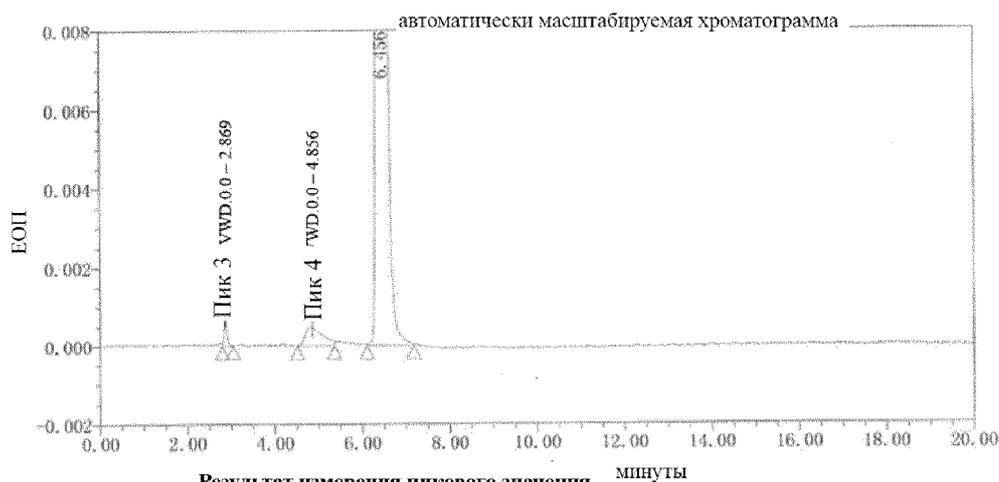
Результат измерения пикового значения

	Название	Время удержания (мин)	Площадь (мкВ*S)	Высота (мкВ)	Площадь %	Разрешение	Число теорет. тарелок USP
1		2.812	318	108	0.02		19735
2		2.935	3347	787	0.26	1.3	10762
3		4.787	7005	427	0.55	6.3	1739
4		6.501	1263676	137271	99.16	4.8	11508

ФИГ. 6

Информация об образце

Название образца	181234-2 релев. в-во	Коллектор образцов	zhanjianye
Тип образца	Неизвестный	Название группы образцов	активный фармацевтический ингредиент test201821702
Номер флакона	1:С.2	Группа способа сбора	BHSZXALDP_HL_YGWZ_QC055a
Номер вводимого образца	1	Способ обработки	релевантное вещество 1 гидрат безилата левамлодипина
Объем образца	20 мкл	Название канала	VWD.0.0
Время операции	20,0 мин	Пояснение названия канала	VWD: Signal A, 238 нм
Время сбора	18 декабря 2018, 4:17:14 CST		
Время обработки данных	18 декабря 2018, 8:07:58 CST		



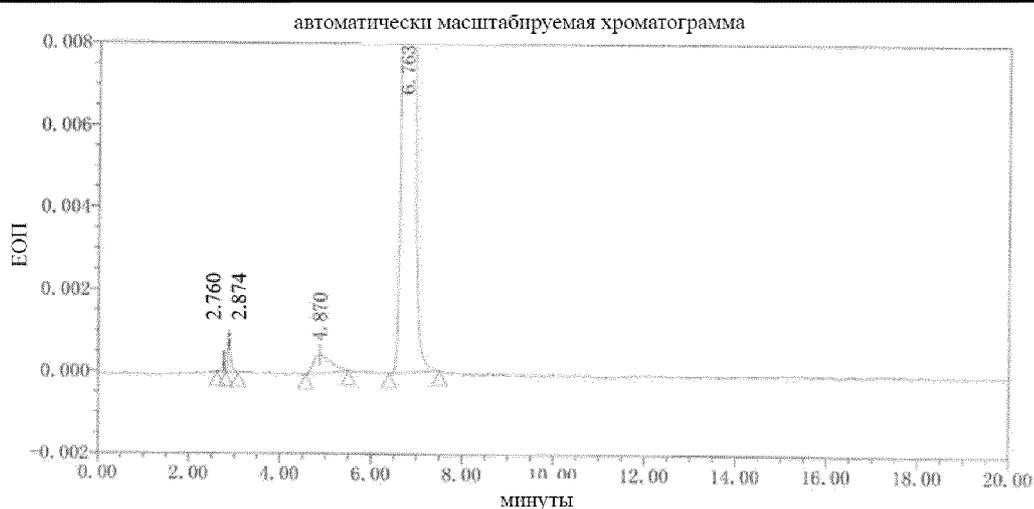
Результат измерения пикового значения

	Название	Время удержания (мин)	Площадь (мкВ*S)	Высота (мкВ)	Площадь %	Разрешение	Число теорет. тарелок USP
1	Пик 1 VWD.0.0	2.605					
2	Пик 2 VWD.0.0	2.640					
3	Пик 3 VWD.0.0	2.869	3678	760	0.30		9368
4	Пик 4 VWD.0.0	4.856	13600	480	1.09	4.4	414
5	Пик 5 VWD.0.0	5.340					
6		6.456	1226635	129210	98.61	3.1	10943

ФИГ. 7

Информация об образце

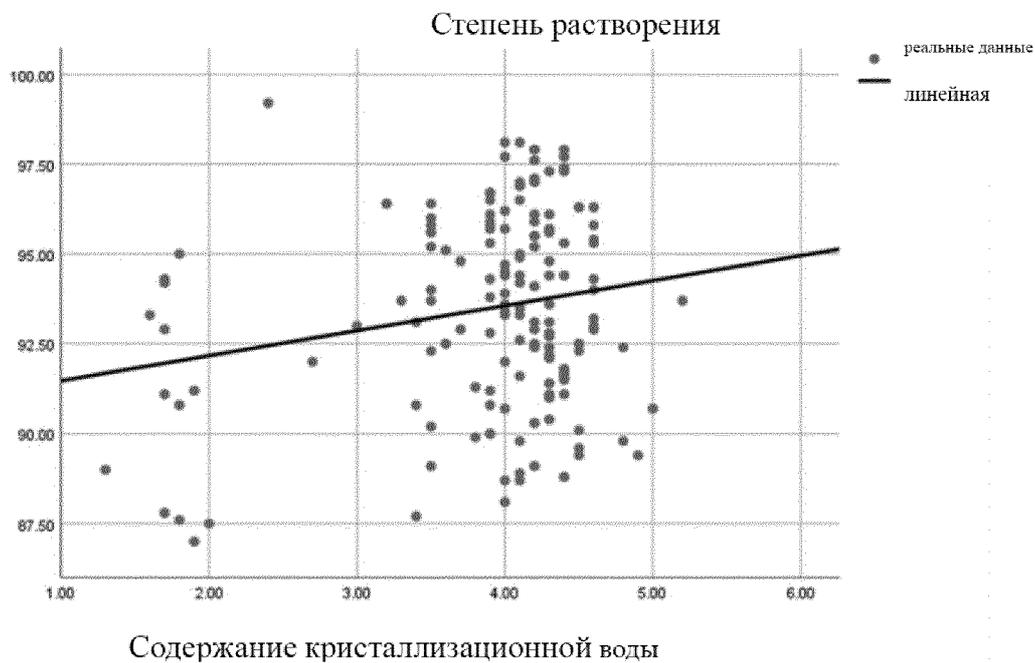
Название образца	181234-5 релев. вещество	Коллектор образцов	zhanjianye
Тип образца	Неизвестный	Название группы образцов	активный фармацевтический ингредиент test20181222
Номер флакона	1:D.2	Класс способа сбора	BHSZXALDP_HL_YGWZ_QC055a
Номер введения образца...	1	Способ обработки	релевантное вещество гидрат безилата левамлодипина
Объем образца	20 мкл	Название канала	VWD.0.0
Время операции	20,0 мин	Пояснение названия канала	VWD: Signal A, 238 нм
Время сбора	23 декабря 2018, 9:58:38 CST		
Время обработки данных	23 декабря 2018, 14:47:55 CST		



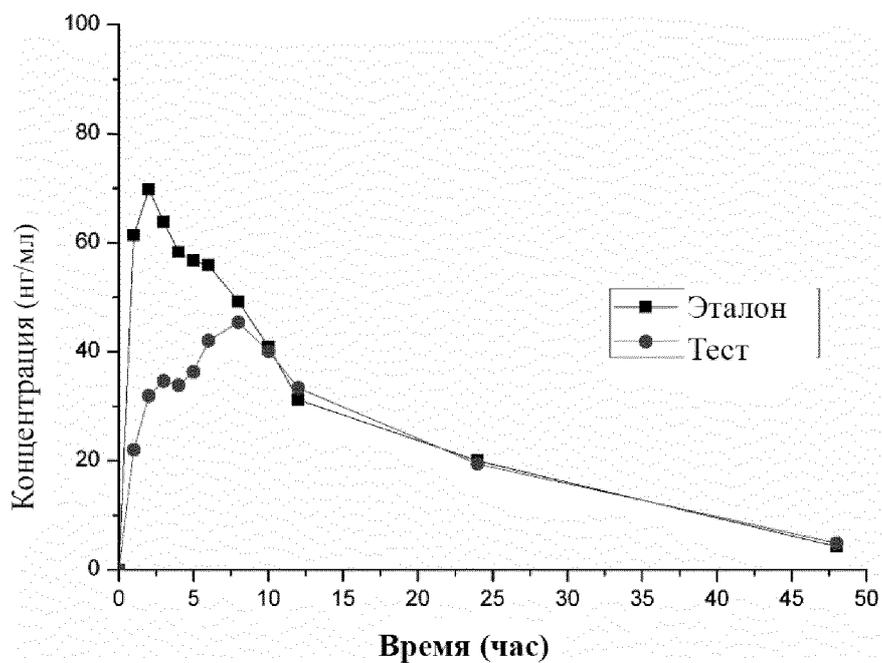
Результат измерения пикового значения

	Название	Время удержания (мин)	Площадь (мкВ*S)	Высота (мкВ)	Площадь %	Разрешение	Число теорет. тарелок USP
1		2.760	1058	259	0.08		14195
2		2.874	3794	788	0.29	1.1	9482
3		4.870	12239	451	0.94	4.7	421
4		6.763	1287528	130357	98.69	3.8	11041

ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10