

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291830 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.23

(22) Дата подачи заявки
2020.12.22

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА, СПОСОБ
ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
УКАЗАННЫЕ ГРАНУЛЫ

(31) 19219433.0

(32) 2019.12.23

(33) EP

(86) PCT/EP2020/087628

(87) WO 2021/130226 2021.07.01

(71) Заявитель:
КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)

(72) Изобретатель:

Кривец Даниел, Кастелиц Шпела,
Кастелиц Альяж, Шкрлец Катя,
Кораса Клемен, Драгован Рок, Павлин
Дарья, Улчник Йожица (SI)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к гранулам, содержащим периндоприла аргинин, а также к способу получения гранул, содержащих периндоприла аргинин. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей гранулы, содержащие периндоприла аргинин.

A1

202291830

202291830

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛ ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИНА,
СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ,
СОДЕРЖАЩАЯ УКАЗАННЫЕ ГРАНУЛЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к гранулам, содержащим периндоприла аргинин, способу их получения и фармацевтическим композициям, содержащим указанные гранулы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Периндоприл с химическим названием (2S,3aS,7aS)-1-((2S)-2-(((1S)-1-этоксикарбонил)бутил)амино-1-оксопропил)октагидро-1/-/-индол-2-карбоновая кислота раскрыт в EP49658.

Периндоприл существует в различных солевых формах, где соли периндоприла проявляют полиморфизм. Полиморфные формы соли т-бутиламина периндоприла раскрыты, например, в EP1296947 (форма альфа), EP1294689 (форма бета), EP1296948 (форма гамма). Периндоприла аргинин известен, например, из EP1354873. В этом документе также раскрыто, что соль периндоприла аргинин является альтернативой соли трет-бутиламина, обладающей различными свойствами с точки зрения стабильности в отношении нагревания и влажности. Периндоприла аргинин также может быть в кристаллической или аморфной форме. Кристаллические формы известны, например, из EP1989182 (форма альфа; Servier), EP2016051 (форма бета; Servier), EP2318365 (форма гамма, Mylan), EP2612850 (форма дельта; Servier); аморфный периндоприла аргинин известен, например, из EP2161257 (Apotex) и EP2682388 (Mylan).

В данной области техники известно несколько фармацевтических композиций, содержащих периндоприла аргинин. Например, в EP1989182, EP2016051 и EP2612850 раскрыты композиции таблеток, содержащих периндоприла аргинин, причем композиции дополнительно содержат лактозу. То же самое относится к таблеткам Coversyl Arginine®, присутствующим на рынке. В соответствии с общедоступной разрешительной документацией Coversyl Arginine® таблетки производятся с использованием стандартных методов влажного гранулирования с последующим нанесением пленочной оболочки, однако для приготовления этих таблеток подробные сведения о процессе отсутствуют. Аналогичная композиция была описана для комбинированного продукта Coversyl Arginine Plus, где периндоприла аргинин находится в комбинации с индапамидом.

В WO201 6/07163 и WO2017/032953 дополнительно раскрыты химически связанные комбинации, содержащие периндоприла аргинин, например, комбинации с амлодипином, индапамидом, аторвастатином, бисопрололом, аспирином или их комбинации, при этом описаны капсулы, содержащие гранулы с периндоприлом аргинина.

В 2010/0298400 A1 раскрыта кальциевая соль периндоприла или его сольват и упоминает составы с периндоприлом эрбумина.

Гранулы, содержащие соль периндоприла аргинина согласно WO2017/032953, состоят из гидроксипропилцеллюлозы и сахарных шариков, причем их получение включает процесс, в котором периндоприла аргинин и гидроксипропилцеллюлозу смешивают в очищенной воде, и затем суспензию распыляют на сахарные шарики с образованием минигранул периндоприла.

Распыление суспензии на сахарные шарики требует более длительного времени на осуществление способа, более длительного воздействия на активный ингредиент в условиях способа, а также более высоких энергозатрат, содержания однородности и переработки в фармацевтическую композицию.

Таким образом, проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, заключается в получении альтернативной композиции, содержащей периндоприла аргинин. В частности, целью является получение композиции для получения периндоприла аргинина в виде гранул, в которых периндоприла аргинин является высокостабильным, предпочтительно целью является получение гранул, в которых периндоприла аргинин является высокостабильным. В частности, гранулы и фармацевтическая композиция должны быть свободны от примесей или иметь только низкое содержание примесей, в частности примесей дикетопиперазина.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способа получения гранул, который является простым и экономически эффективным. Кроме того, целью настоящего изобретения является обеспечение гранул, содержащих периндоприла аргинин, обладающий улучшенными физико-механическими свойствами при быстром и надежном растворении активного ингредиента, и которые могут быть легко дополнительно переработаны в твердые лекарственные формы, такие как капсулы и/или таблетки. Такие гранулы можно хранить в течение длительного времени отдельно в качестве промежуточного продукта в процессе производства, а также они стабильны в фармацевтической композиции отдельно или в комбинации с другими активными ингредиентами.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей гранулы, содержащие периндоприла аргинин отдельно или в комбинации с другими активными ингредиентами.

Такие гранулы также позволяют получать фармацевтические композиции без лактозы, тем самым делая доступными фармацевтические композиции для людей, страдающих непереносимостью лактозы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение, в частности, относится к различным аспектам, предпочтительным признакам и предпочтительным вариантам осуществления, которые обобщены в следующих пунктах, которые, соответственно, по отдельности или в комбинации, особенно способствуют решению задачи изобретения и в конечном итоге обеспечивают дополнительные преимущества.

(1) Гранулы, содержащие:

- периндоприла аргинин, в частности периндоприла L-аргинин,
- хлорид кальция,
- по меньшей мере один разбавитель, и
- необязательно по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(2) Гранулы по п. (1), где по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы, в частности микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, сжимаемого сахара, фруктозы, декстранов, других сахаров, таких как маннит, сорбит, лактит, сахароза или их смесь, силиконизированной микрокристаллической целлюлозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, лактата кальция и их смесей.

(3) Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один разбавитель состоит из или содержит микрокристаллическую целлюлозу.

(4) Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из наполнителей или носителей, связующих веществ, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, скользящих агентов, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и их смесей.

(5) Гранулы по любому из предшествующих пунктов, содержащие от 4 до 25 мас. %, в частности от 7 до 25 мас. %, предпочтительно от 10 до 15 мас. % периндоприла аргинина, от 0,5 до 5 мас. %, предпочтительно от 1 до 3 мас. % хлорида кальция, от 70 до

95 мас. %, предпочтительно от 80 до 90 мас. % разбавителя, каждый относительно общей массы гранул.

(6) Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где периндоприла аргинин представляет собой кристаллический периндоприла аргинин, в частности, периндоприла аргинин в полиморфной форме, или периндоприла аргинин в аморфной форме, или

где периндоприла аргинин содержит аморфную форму периндоприла аргинина.

(7) Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где размер частиц гранул находится в диапазоне 1-1000 мкм, предпочтительно 5-750 мкм, наиболее предпочтительно 10-500 мкм, в частности, определяемый с помощью анализатора частиц Retsch CAMSIZER XT, и/или при этом гранулы не содержат лактозы, и/или

при этом гранулы получены путем влажного гранулирования.

(8) Способ получения гранул по любому из пп. (1)-(7), (16)-(22), включающий:

а. получение гранулирующей жидкости, содержащей периндоприла аргинин и хлорид кальция и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, б. получение гранул, включающее распыление гранулирующей жидкости на разбавитель и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, и

с. высушивание гранул.

(9) Способ по п. (8), где размер частиц периндоприла аргинина, используемого для получения гранулирующей жидкости, находится в диапазоне 0,1-2000 мкм, предпочтительно 50-1000 мкм, в частности, определяемый с помощью прибора Malvern Mastersizer на основе лазерной дифракции.

(10) Способ по п. (8) или (9), где стадию б. осуществляют в смесителе с высоким усилием сдвига, и/или

где стадию с. осуществляют в сушилке с псевдоожиженным слоем.

(11) Способ по любому из пп. (8) - (10), где периндоприла аргинин, используемый для получения гранулирующей жидкости, представляет собой кристаллический периндоприла аргинин, в частности, периндоприла аргинин в полиморфной форме, или периндоприла аргинин в аморфной форме.

(12) Фармацевтическая композиция, содержащая

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин, предпочтительно гранулы, содержащие периндоприла аргинин по любому из пп. (1) - (7), (16) - (22),

б) необязательно один или более дополнительный активный ингредиент, и

с) необязательно одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(13) Фармацевтическая композиция по п. (12), которая содержит

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин, предпочтительно гранулы по любому из пп. (1) - (7), (16) - (22),

б) один или более дополнительный активный ингредиент, который выбран из группы, состоящей из индапамида и его фармацевтически приемлемых солей, амлодипина и его фармацевтически приемлемых солей, ацетилсалициловой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей, биспролола и его фармацевтически приемлемых солей, аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей, и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей, с) необязательно одного или более дополнительного вспомогательного фармацевтически приемлемого вещества.

(14) Фармацевтическая композиция по любому из пп. (12) - (13), которая находится в форме таблетки или капсулы, предпочтительно в форме таблетки.

(15) Гранулы по любому из пп. (1) - (7), (16) - (22) или фармацевтическая композиция по любому из пп. (12) - (14), (23) - (24) для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых состояний, в частности для применения в лечении гипертонии и сердечной недостаточности.

(16) Гранулы по любому из пп. (1) - (7), где по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы, в частности, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, сжимаемого сахара, фруктозы, декстранов, маннита, сорбита, лактита, сахарозы или их смеси; силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; гидрофосфата кальция; карбоната кальция; лактата кальция; и их смесей.

(17) Гранулы по любому из пп. (1) - (7) и (16), где по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, сжимаемого сахара, фруктозы, декстранов, маннита, сорбита, лактита, сахарозы или их смеси, силиконизированной микрокристаллической целлюлозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, лактата кальция, и их смесей.

(18) Гранулы по любому из пп. (1) - (7) и (16) - (17), которые не содержат лактозы.

(19) Гранулы по любому из пп. (1) - (7) и (16) - (18), которые получены путем влажного гранулирования.

(20) Гранулы по любому из пп. (1) - (7) и (16) - (17), которые не содержат лактозы, и получены путем влажного гранулирования.

(21) Гранулы по любому из пп. (1) - (7) и (16) - (20), которые получены способом, включающим:

а. получение гранулирующей жидкости, содержащей периндоприла аргинин и хлорид кальция и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, б. получение гранул, включающее распыление гранулирующей жидкости на разбавитель и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, и

с. высушивание гранул.

(22) Гранулы по п. (21), которые не содержат лактозы.

(23) Фармацевтическая композиция по любому из пп. (12) - (14), которая содержит

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин по любому из пп. (1) -

(7) и (16) - (22),

б) необязательно один или более дополнительный активный ингредиент, и

с) необязательно одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

где указанное одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбрано из группы, состоящей из наполнителей или носителей, связующих веществ, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, скользящих агентов, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и их смесей, или

указанное одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбрано из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, диоксида кремния (предпочтительно коллоидного диоксида кремния, более предпочтительно гидратированного коллоидного диоксида кремния или безводного коллоидного диоксида кремния), стеарата магния, кросповидона, гидрокарбоната натрия, крахмалгликолята натрия, оксида железа, крахмалгликолята натрия, карбоната кальция, кармеллозы натрия и их смесей.

(24) Фармацевтическая композиция по любому из пп. (12) - (14) и (23), которая получена способом, включающим:

А) получение смеси, содержащей гранулы, которые содержат периндоприла аргинин (предпочтительно гранулы, содержащие периндоприла аргинин по любому из пп. (1) - (7), (16) - (22)), одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и необязательно один или более дополнительный активный ингредиент,

В) подвергание смеси, полученной на стадии А, прессованию с получением прессованной фармацевтической композиции,

С) необязательно обеспечение прессованной фармацевтической композиции покрытием, в частности, пленочным покрытием.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является обеспечение гранул, содержащих в качестве активного ингредиента периндоприла аргинин, которые являются стабильными и которые могут быть получены путем влажного гранулирования.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что эта цель может быть достигнута с помощью гранул, содержащих:

- периндоприла аргинин, в частности периндоприла L-аргинин,
- хлорид кальция,
- по меньшей мере один разбавитель, и
- необязательно по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Гранулы согласно изобретению содержат разбавители, такие как целлюлоза, в частности микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, сжимаемый сахар, фруктоза, декстраны, другие сахара, такие как маннит, сорбит, лактит, сахароза или их смесь, силиконизированную микрокристаллическую целлюлозу, гидрофосфат кальция, карбонат кальция, лактат кальция или их смеси. Предпочтительно разбавитель представляет собой или включает микрокристаллическую целлюлозу.

Гранулы предпочтительно содержат от 4 до 25 мас. %, особенно от 7 до 25 мас. %, более предпочтительно от 10 до 15 мас. % периндоприла аргинина, от 0,5 до 5 мас. %, более предпочтительно от 1 до 3 мас. % хлорида кальция, от 70 до 95 мас. %, более предпочтительно от 80 до 90 мас. % разбавителя.

В частности, гранулы могут содержать от 7 до 25 мас. %, более предпочтительно от 10 до 15 мас. % периндоприла аргинина, от 0,5 до 5 мас. %, более предпочтительно от 1 до 3 мас. % хлорида кальция, от 70 до 95 мас. %, более предпочтительно от 80 до 90 мас. % разбавителя, каждый относительно общей массы гранул.

В частности, гранулы могут содержать от 10 до 15 мас. % периндоприла аргинина, от 0,5 до 5 мас. %, более предпочтительно от 1 до 3 мас. % хлорида кальция, от 70 до 95 мас. %, более предпочтительно от 80 до 90 мас. % разбавителя, каждый относительно общей массы гранул.

Кроме того, гранулы могут содержать от 10 до 15 мас. % периндоприла аргинина, от 1 до 3 мас. % хлорида кальция, от 80 до 90 мас. % разбавителя, каждый относительно общей массы гранул.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" имеет свое обычное значение, то есть он относится к любому фармацевтически приемлемому веществу, которое не имеет терапевтической активности как таковой, но присутствует в составе по другим причинам, например, для улучшения растворения самого активного ингредиента. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть, например, выбраны из наполнителей или носителей, связующих веществ, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, скользящих агентов, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и т. д.

Гранулы согласно настоящему изобретению могут быть получены путем влажного гранулирования, в частности влажного гранулирования с использованием гранулирующей жидкости, содержащей воду. Мокрая грануляция может представлять собой способ приготовления гранул, который включает:

- а. получение гранулирующей жидкости, содержащей периндоприла аргинин и хлорид кальция и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, б. получение гранул, включающее распыление гранулирующей жидкости на разбавитель и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, и
- с. высушивание гранул.

Гранулы в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены способом, включающим: а. получение гранулирующей жидкости, содержащей периндоприла аргинин и хлорид кальция и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, б. получение гранул, включающее распыление гранулирующей жидкости на разбавитель и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, и

- с. высушивание гранул.

В частности, гранулы согласно настоящему изобретению могут содержать:

- периндоприла аргинин, в частности периндоприла L-аргинин,
- хлорид кальция,
- по меньшей мере один разбавитель, и
- необязательно по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

указанные гранулы не содержат лактозы.

В частности, гранулы согласно настоящему изобретению могут содержать:

- периндоприла аргинин, в частности периндоприла L-аргинин,
- хлорид кальция,

- по меньшей мере один разбавитель, и
- необязательно по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

причем указанные гранулы не содержат лактозы и получены путем влажного гранулирования.

Кроме того, гранулы согласно настоящему изобретению могут содержать:

- периндоприла аргинин, в частности периндоприла L-аргинин,
- хлорид кальция,
- по меньшей мере один разбавитель, и
- необязательно по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

причем указанные гранулы не содержат лактозы и получены способом, который включает:

- a. получение гранулирующей жидкости, содержащей периндоприла аргинин и хлорид кальция и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, b. получение гранул, включающее распыление гранулирующей жидкости на разбавитель и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, и
- c. высушивание гранул.

Термин "гранулы без лактозы" может, в частности, означать, что гранулы не содержат лактозы и не содержат гидратов лактозы (в частности, моногидрата лактозы). Термин "хлорид кальция" может, в частности, охватывать гидраты хлорида кальция, особенно $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Периндоприла аргинин (в частности, периндоприла L-аргинин), используемый для получения гранулирующей жидкости, может быть в любой полиморфной форме или в аморфной форме. Размер частиц периндоприла аргинина, используемого для получения гранулирующей жидкости, может находиться в диапазоне 0,1-2000 мкм, предпочтительно 50-1000 мкм, в частности, определяемом прибором Malvern Mastersizer на основе лазерной дифракции.

В одном варианте реализации изобретения размер частиц периндоприла аргинина может быть средним размером частиц. Термин "средний размер частиц" периндоприла аргинина может, в частности, относиться к среднему объемному диаметру частиц.

Гранулы согласно настоящему изобретению могут содержать кристаллический периндоприла аргинин, в частности, периндоприла аргинин в полиморфной форме, или

периндоприла аргинин в аморфной форме. В частности, периндоприла аргинин (особенно присутствующий в грануле) может содержать аморфную форму периндоприла аргинина.

В частности, гранулы согласно настоящему изобретению могут содержать кристаллический периндоприла L-аргинин, в частности, периндоприла L-аргинин в полиморфной форме, или периндоприла L-аргинин в аморфной форме. В частности, периндоприла L-аргинин (особенно присутствующий в грануле) может содержать периндоприла L-аргинин в аморфной форме.

Приготовление гранул предпочтительно проводят в смесителе с высоким сдвигом с последующей сушкой, предпочтительно с использованием сушилки с псевдоожиженным слоем.

Размер гранул можно определить с помощью ситового анализа в соответствии со способом, определенным в Европейской фармакопее (например, версия 9.8, способ 2.9.38), или путем измерения размера частиц с помощью анализатора частиц Retsch CAMSIZER XT. Размер частиц гранулята может находиться в диапазоне 1-1000 мкм, предпочтительно 5-750 мкм, наиболее предпочтительно 10-500 мкм, в частности, определяемом анализатором частиц Retsch CAMSIZER XT.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических композиций, содержащих

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин (в частности, гранулы, содержащие периндоприла аргинин, как описано в настоящем документе и/или в прилагаемой формуле изобретения),

б) необязательно один или более дополнительный активный ингредиент, и

с) необязательно одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Необязательно, фармацевтическая композиция может представлять собой прессованную фармацевтическую композицию.

Активные ингредиенты, которые необязательно могут быть объединены с гранулами, содержащими периндоприла аргинин с образованием фармацевтической композиции, могут быть выбраны из группы, не ограничиваясь перечисленным, индапамида, амлодипина, ацетилсалициловой кислоты, биспролола, аторвастатина и розувастатина или их фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтические композиции, содержащие гранулы, могут быть в форме таблеток или капсул, предпочтительно в форме таблеток.

Термин "таблетка", как используется в настоящем документе, предназначен для охвата прессованных фармацевтических лекарственных форм всех форм и размеров.

Термин "капсула" охватывает лекарственные формы фармацевтических составов, в которых активный фармацевтический ингредиент, необязательно смешанный с дополнительными вспомогательными веществами, заключен в оболочку капсулы. В частности, фармацевтическая композиция может представлять собой композицию в форме капсулы, причем гранулы, содержащие периндоприла аргинин, как описано в настоящем документе и/или в прилагаемой формуле изобретения, заключены в оболочку капсулы.

Фармацевтический состав может быть получен способами, известными специалисту в области фармации.

Таблетки могут быть необязательно покрыты пленочным покрытием, содержащим водорастворимый полимер и по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из пластификаторов, пигментов и/или красителей и агентов, препятствующих слипанию. Водорастворимый полимер может быть выбран из низковязких типов простых эфиров целлюлозы, таких как

гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и/или гидроксиэтилцеллюлоза, поливиниловый спирт и его сополимеры, такие как блок-полимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоль, продаваемые как Kollicoat® IR и Kollicoat® Protect. Пигменты могут быть выбраны из оксидов железа и/или диоксида титана, но не ограничиваются ими. Пластификаторы могут быть выбраны из полиэтиленгликоля с молекулярной массой в диапазоне от 200 до 10000, пропиленгликоля и/или сложных эфиров глицерина, но не ограничиваются ими.

Пленочное покрытие может необязательно иметь барьерную функцию для проникновения влаги.

В частности, фармацевтическая композиция может содержать:

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин, в частности, гранулы, содержащие периндоприла аргинин, как раскрыто в настоящем описании или в прилагаемой формуле изобретения,

b) необязательно один или более дополнительный активный ингредиент, и

с) одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое может быть выбрано из группы, состоящей из наполнителей или носителей, связующих веществ, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, скользящих агентов, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и их смесей, в частности, указанное одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, силицированной микрокристаллической целлюлозы, маннита, прежелатинизированного крахмала, диоксида кремния (в частности,

коллоидного диоксида кремния, более предпочтительно гидратированного коллоидного диоксида кремния или безводного коллоидного диоксида кремния), стеарата магния, кроссповидона, гидрокарбоната натрия, крахмалгликолята натрия, оксида железа, крахмалгликолята натрия, карбоната кальция, кармелозы натрия и их смесей.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может представлять собой прессованную фармацевтическую композицию, содержащую

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин, в частности, гранулы, содержащие периндоприла аргинин, как раскрыто в настоящем описании или в прилагаемой формуле изобретения,

б) необязательно один или более дополнительный активный ингредиент, и

с) необязательно одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

указанная прессованная фармацевтическая композиция может быть получена способом, включающим:

А) получение смеси, содержащей гранулы, содержащие периндоприла аргинин, одно или дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и необязательно один или более дополнительный активный ингредиент,

В) подвергание смеси, полученной на стадии А, прессованию с получением прессованной фармацевтической композиции,

С) необязательно обеспечение прессованной фармацевтической композиции покрытием, в частности, пленочным покрытием.

Кроме того, гранулы согласно настоящему изобретению предназначены для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых состояний, в частности для применения в лечении гипертензии и сердечной недостаточности. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предназначена для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых состояний, особенно для применения в лечении гипертензии и сердечной недостаточности.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Получение гранул, содержащих периндоприла аргинин

Приготовление гранулирующей жидкости

Очищенную воду (3494 г) нагревали до 40 °С в смесителе. $\text{CaCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (449 г; соответствует 227,3 г CaCl_2) добавляли к воде с последующим добавлением периндоприла аргинина (1869,05 г). Для промывки оборудования добавляли дополнительную воду (400 г). Смесь перемешивали до получения прозрачного светло-желтого раствора. Полученный раствор использовали в качестве гранулирующей жидкости.

Приготовление гранул

Микрокристаллическую целлюлозу (13674 г; тип 102) гомогенизировали в смесителе с высоким сдвигом в течение 0,5 минут, затем гранулирующую жидкость распыляли со скоростью приблизительно 1500 г/мин на микрокристаллическую целлюлозу. Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 минуты.

Полученные гранулы сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем при температуре от 50 до 65 °С до достижения содержания воды в диапазоне от 0,5 до 1,5 мас.-% (измеряется по потере при высушивании). Затем высушенные гранулы просеивали через сетку с размером сита 18# (ячейка/дюйм). Композиция гранул периндоприла аргинина, полученная выше, раскрыта в Таблице 1, Пример 1А. Примеры 1В-Д получали аналогичным образом.

Таблица 1: Состав гранул периндоприла аргинина

Вещество	Пример 1А	Пример 1В	Пример 1С	Пример 1D
Периндоприла аргинин	5,000 мг	5,000 мг	5,000 мг	5,000 мг
CaCl_2	0,608 мг	0,908 мг	0,508 мг	1,108 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	36,580 мг	36,280 мг	36,680 мг	36,080 мг
Общая масса	42,188 мг	42,188 мг	42,188 мг	42,188 мг

Полученные гранулы периндоприла аргинина, полученные в соответствии с примером 1А, имеют физические свойства, как описано в таблице 2.

Таблица 2: Физические свойства гранул периндоприла аргинина

Физические тесты	Результат
Текучесть** время (с)	25,3
Угол естественного откоса** (°)	34,3
Общий объём (мл/г)*	2,02
Объём утряски (мл/г)*	1,52
Отношение Хауснера**	1,33

Таблица 3: Ситовый анализ гранул периндоприла аргинина

Ситовый анализ*** (мас. %)	
< 71 мкм	42
< 125 мкм	63
< 250 мкм	98
< 500 мкм	99,5

Физические испытания и ситовый анализ выполняли в соответствии с Европейской фармакопеей, версией 9.8, методы, отмеченные (*) – Евр. фарм. 2.9.34, (**) – Евр. фарм. 2.9.36 и (***) – Евр. фарм. 2.9.38.

В таблице 4 показаны результаты анализа размера частиц, в котором размер частиц измеряли с использованием анализатора частиц Retsch CAMSIZER XT.

Таблица 4: Анализ размера частиц

D10с (мкм)	42,1
D50с (мкм)	103,1
D90с (мкм)	240,3
CEДс (об.) (мкм)	129,5

Периндоприла аргинин в гранулах в соответствии с Примером 1 находится в аморфной форме, что было подтверждено дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции с использованием рентгеновского дифрактометра (PANalytical X'Pert PRO MPD, Алмело, NL) с излучением Cu Ka ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) при 45 кВ и 40 мА и детектором X'Celerator.

Гранулы периндоприла аргинина, полученные в соответствии с примером 1, были получены простым и экономичным способом и показали превосходные физические свойства и стабильность после хранения при 75 % ОВ (относительная влажность) при температуре 40 °С. Гранулы были полностью свободны от лактозы и подходили для фармацевтических композиций для пациентов с непереносимостью лактозы.

Пример 2 - Таблетки, содержащие гранулы периндоприла аргинина

Составы таблеток раскрыты в следующей таблице 5.

Таблица 5: Состав таблеток дозировкой 5 мг

Вещество	Пример 2А	Пример 2В	Пример 2С	Пример 2D
Гранулы периндоприла аргинина	42,188 мг	42,188 мг	42,188 мг	42,188 мг

Целлюлоза микрокристаллическая	37,611 мг	46,227 мг	28,062 мг	57,092 мг
Маннит	19,031 мг	/	/	/
Крахмал прежелатинизированный	/	10,705 мг	8,500 мг	/
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 Pharma)	0,270 мг	0,430 мг	0,350 мг	0,270 мг
Стеарат магния	0,900 мг	0,450 мг	0,900 мг	0,450 мг
Общая масса таблетки	100,000 мг	100,000 мг	80,000 мг	100,000 мг

Приготовление смеси для прессования

Смесь для прессования, применяемая для образования таблеток, получали путем предварительного смешивания гранул, полученных в Примере 1А, с целлюлозой, микрокристаллической целлюлозой и маннитом или крахмалом, прежелатинизированным и коллоидным диоксидом кремния (см. Таблицу 5); затем добавляли стеарат магния.

Прессование

Прессование проводили на роторном таблеточном прессе со скоростью 44 об./мин и силой в диапазоне 2-4 кН, в результате чего твердость таблетки составляла приблизительно 80 Н.

В таблице 6 показаны результаты испытаний стабильности таблеток в соответствии с примером 2D при 40 °С при 1 и 3 месяцах при 75 % ОВ, упакованных в блистеры из алюминиевого сплава. Результаты определения дикетопиперазина (ДКП) и общего содержания примесей в гидролитическом продукте периндоприла приведены в таблице 6.

Таблица 6: Испытания на стабильность

Условия хранения	Содержание примесей	
	Примесь дикетопиперазина (ДКП)	Всего примесей
до	≤ 0,10%	0,19%
40 °С / 75% ОВ 1 мес.	≤ 0,10%	0,23%
40 °С / 75% ОВ 3 мес.	0,21%	0,70%

Для определения чистоты используют ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография). Испытания проводили на колонке YMC Hydrosphere C18 (150 мм x 4,6 мм внутренний диаметр, частицы 3 мкм). Подвижная фаза представляет собой градиент элюентов А и В (Элюент А: 0,01 М натрия дигидрофосфат, рН доводят до 2,0 смесью

Стеарат магния	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450
Общая масса таблетки (мг)	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000

Приготовление смеси для прессования

Смесь для прессования получали путем предварительного смешивания гранул, полученных в примере 1, со всеми вспомогательными веществами, раскрытыми в таблице 7, за исключением стеарата магния, и затем добавляли стеарат магния.

Прессование

Прессование проводили на роторном таблеточном прессе со скоростью 60 об./мин и силой в диапазоне 5-6 кН, в результате чего твердость таблетки составляла приблизительно 90 Н.

Другие дозировки готовили аналогичным образом, а именно для дозировки 10/2,5 мг количество вспомогательных веществ удваивали до общей массы таблетки 200 мг. А именно, для дозировки 5/0,625 мг количество вспомогательных веществ было уменьшено наполовину до общей массы таблетки 50 мг.

Пример 4 - Таблетки, содержащие гранулы периндоприла аргинина и амлодипина

В таблице 8 показаны составы таблеток по примеру 4.

Таблица 8: Состав таблеток периндоприла аргинина и амлодипина 5/5 мг, 5/10 мг и 10/5 мг

	Пр. 4А	Пр. 4В	Пр. 4С	Пр. 4D	Пр. 4Е
Вещество	Количество на таблетку (мг)				
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188
Амлодипина безилат	6,935	6,935	6,935	6,935	13,870
Целлюлоза микрокристаллическая	69,887	79,887	63,887	63,887	170,422
Крахмал прежелатинизированный (1500 LM)	10,000	-	16,000	-	32,000
Маннит	-	-	-	16,000	-
Коллоидный диоксид кремния, безводный (Aerosil 200)	0,430	0,430	0,430	0,430	0,860
Гидрокарбонат натрия	0,760	0,760	0,760	0,760	0,760
Крахмалгликолят натрия тип А (Primojel)	8,400	8,400	8,400	8,400	16,800
Оксид железа (желтый)	-	-	-	-	0,300

Стеарат магния	1,400	1,400	1,400	1,400	2,800
Общая масса таблетки	140,000	140,000	140,000	140,000	280,000

	Пр. 4F	Пр. 4G	Пр. 4H	Пр. 4I	Пр. 4J
Вещество	Количество на таблетку (мг)				
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	84,376	84,376	84,376
Амлодипина безилат	13,870	13,870	6,935	6,935	6,935
Целлюлоза микрокристаллическая	202,222	182,422	134,409	166,209	134,409
Крахмал прежелатинизированный (1500 LM)	-	20,000	-	-	32,000
Маннит	-	32,000	-	-	-
Коллоидный диоксид кремния, безводный (Aerosil 200)	0,860	0,860	0,860	0,860	0,860
Гидрокарбонат натрия	0,760	0,760	1,520	1,520	1,520
Крахмалгликолят натрия тип А (Primojel)	16,800	16,800	16,800	16,800	16,800
Оксид железа (желтый)	0,500	0,300	0,300	0,500	0,300
Стеарат магния	2,800	2,800	2,800	2,800	2,800
Общая масса таблетки	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000

Приготовление смеси для прессования

Смесь для прессования получали путем предварительного смешивания гранул, полученных в примере 1, со всеми компонентами таблетки, за исключением стеарата магния. Затем добавляли стеарат магния. Для достижения однородного распределения цветного пигмента через сито при необходимости пропускали дополнительную предварительно приготовленную смесь с оксидом железа и порцию микрокристаллической целлюлозы.

Прессование

Прессование таблеток 5/5 мг проводили на роторном таблеточном прессе с усилием в диапазоне 6-9 кН, в результате чего твердость таблеток составляла приблизительно 90 Н.

Другие дозировки готовили аналогичным образом, а именно для дозировки 10/10 мг количество вспомогательных веществ удваивали по сравнению с дозировкой 5/5 мг до общей массы таблетки 280 мг.

Пример 4.1.

Для получения примеров 4.1. А - 4.1. J, соответственно, Примеры в соответствии с Примером 4 были повторены таким же образом, как описано выше в Примере 4, за исключением того, что вместо кремнезема коллоидного безводного (Aerosil 200) был использован кремнезем коллоидный гидратированный (Syloid). Кроме того, оксид железа либо использовали, либо не использовали (в объеме микрокристаллической целлюлозы), как описано в таблице 8а.

Таблица 8а

	Пр. 4.1.А	Пр. 4.1.В	Пр. 4.1.С	Пр. 4.1.Д	Пр. 4.1.Е
Вещество	Количество на таблетку (мг)				
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188
Амлодипина безилат	6,935	6,935	6,935	6,935	13,870
Целлюлоза микрокристаллическая	69,637	79,637	63,637	63,637	170,722
Крахмал прежелатинизированный (1500 LM)	10,000	-	16,000	-	32,000
Маннит	-	-	-	16,000	-
Коллоидный диоксид кремния, гидратированный (Syloid)	0,430	0,430	0,430	0,430	0,860
Гидрокарбонат натрия	0,760	0,760	0,760	0,760	0,760
Крахмалгликолят натрия тип А (Primojel)	8,400	8,400	8,400	8,400	16,800
Оксид железа (желтый)	0,250	0,250	0,250	0,250	-
Стеарат магния	1,400	1,400	1,400	1,400	2,800
Общая масса таблетки	140,000	140,000	140,000	140,000	280,000

	Пр. 4.1. F	Пр. 4.1. G	Пр. 4.1. H	Пр. 4.1. I	Пр. 4.1. J
Вещество	Количество на таблетку (мг)				
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	84,376	84,376	84,376
Амлодипина безилат	13,870	13,870	6,935	6,935	6,935
Целлюлоза микрокристаллическая	202,722	182,722	134,709	166,709	134,709
Крахмал прежелатинизированный (1500 LM)	-	20,000	-	-	32,000
Маннит	-	-	32,000	-	-

Коллоидный диоксид кремния, гидратированный (Syloid)	0,860	0,860	0,860	0,860	0,860
Гидрокарбонат натрия	0,760	0,760	1,520	1,520	1,520
Крахмалгликолят натрия тип А (Primojel)	16,800	16,800	16,800	16,800	16,800
Оксид железа (желтый)	-	-	-	-	-
Стеарат магния	2,800	2,800	2,800	2,800	2,800
Общая масса таблетки	280,000	280,000	280,000	280,000	280,000

Пример 5 - Таблетки, содержащие гранулы периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина

В таблице 9 показаны составы таблеток по примеру 5.

Таблица 9: Состав таблеток периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина

	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i
Вещество	Количество на таблетку (мг)								
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	84,376	84,376	84,376
Амлодипина безилат	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935
Индапамид	1,250	1,250	1,250	1,250	1,250	1,250	2,500	2,500	2,500
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112	67,637	-	70,637	47,637	87,797	-	122,209	141,209	148,069
Целлюлоза микрокристаллическая, силицированная (PROSOLV SMCC)	-	67,637	-	-	-	-	-	-	-
Маннит (Parreck M100)	-	-	20,000	-	-	-	-	-	-
Крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500 LM)	11,000	11,000	8,000	11,000	-	11,000	42,000	20,000	17,000
Крахмалгликолят натрия тип А (Primojel)	8,400	8,400	8,400	8,400	-	8,400	16,800	16,800	16,800
Гидрокарбонат натрия	0,760	0,760	0,760	0,760	-	0,760	1,520	1,520	1,520
Коллоидный диоксид кремния, гидратированный (Syloid 244 FP EU)	0,430	0,430	0,430	0,430	0,430	-	0,860	0,860	0,860
Коллоидный диоксид кремния, безводный (Aerosil 200)	-	-	-	-	-	0,430	-	-	-
Оксид железа (желтый)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,280
Стеарат магния	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400	2,800	2,800	2,800
Общая масса таблетки	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	280,000	280,000	280,000

Приготовление смеси для прессования

Смесь для прессования получали путем предварительного смешивания гранул, полученных в примере 1, со всеми компонентами таблетки, за исключением стеарата магния. Затем добавляли стеарат магния.

Прессование

Прессование таблеток 5/5/1,25 мг проводили на роторном таблеточном прессе с усилием в диапазоне 6-7 кН, в результате чего твердость таблеток составляла приблизительно 80 Н.

Другие дозировки готовили аналогичным образом, а именно для дозировки 10/10/2,5 мг количества вспомогательных веществ удваивали до общей массы таблетки 280 мг, тогда как для дозировки 10/5/1,25 мг меньшее количество амлодипина бесилата заменяли микрокристаллической целлюлозой (общая масса таблетки составляла 280 мг).

Прессование таблеток 280 мг проводили на роторном таблеточном прессе с усилием в диапазоне 8,5 кН, в результате чего твердость таблетки составляла приблизительно 100 Н.

Пример 6 - Таблетки, содержащие гранулы периндоприла аргинина и бисопрололфумарата

В таблице 10 показаны составы таблеток по примеру 6.

Таблица 10: Состав таблеток бисопрололфумарата и периндоприла аргинина 5/5 мг

	Пр. 6A	Пр. 6B	Пр. 6C	Пр. 6D	Пр. 6E	Пр. 6F	Пр. 6G	Пр. 6H	Пр. 6I
Вещество	Количество на таблетку (мг)								
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188
Биспролол фумарат	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Целлюлоза микрокристаллическая	39,372	34,372	48,372	54,672	20,672	34,372	20,672	54,672	20,672
Крахмал прежелатинизированный (1500 LM)	9,000	-	-	13,700	13,700	-	13,700	13,700	13,700
Карбонат кальция	20,000	34,000	20,000	-	34,000	34,000	34,000	-	34,000
Коллоидный диоксид кремния, безводный (Aerosil 200)	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240
Крахмалгликолят натрия, тип А (Primojel)	3,600	-	3,600	3,600	3,600	3,600	-	-	1,800
Кармеллоза натрия (Ac-di-sol)	-	3,600	-	-	-	-	3,600	3,600	1,800
Стеарат магния	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600
Общая масса таблетки	120,000	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00

Приготовление смеси для прессования

Смесь для прессования получали путем предварительного смешивания гранул, полученных в примере 1, со всеми компонентами таблетки, за исключением стеарата магния. Затем добавляли стеарат магния.

Прессование

Прессование таблеток 5/5 мг проводили на роторном таблеточном прессе с усилием в диапазоне 6-9 кН, в результате чего твердость таблетки составляла приблизительно 90 Н. Другие дозировки получали аналогичным образом, а именно для дозировки 10/10 мг количество вспомогательных веществ удваивали до общей массы таблетки 240 мг, тогда как для дозировки 5/10 мг и 10/5 мг меньшее количество биспрололфумарата и меньше гранул периндоприла аргинина заменяли микрокристаллической целлюлозой (общая масса таблетки составляла 240 мг).

Пример 7 - Таблетки, содержащие дополнительное покрытие

В Примере 7 те же таблетки, что и в Примерах 6, которые были дополнительно покрыты оболочкой.

Таблица 11

Вещество	Пример 7
Биспролол фумарат / периндоприла аргинина 5/5	120,000
Opadry®	3,920
Оксид железа (красный)	0,020
Оксид железа (желтый)	0,060
Очищенная вода	в достаточном количестве
Общая масс таблетки с пленочным покрытием	124,000

Opadry®, оксид железа (красный) и оксид железа (желтый) диспергировали в очищенной воде. Таблетки покрывали полученной дисперсией при температуре воздуха на выходе 40-48 °C.

Другие дозировки, такие как 5/10 мг, 10/5 мг и 10/10 мг, получали аналогичным образом.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, упаковывают в блистеры, состоящие из:

- алюминиевой формовочной фольги OPA/Al/PVC (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид)
- алюминиевой уплотнительной фольги Al

Пример 8 - Таблетки, содержащие гранулы периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина

В таблице 12 показаны составы таблеток по примеру 8.

Таблица 12: Состав таблеток периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина

	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h	8i
Вещество	Количество на таблетку (мг)								
Гранулы периндоприла аргинина	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	42,188	84,376	84,376	84,376
Амлодипина безилат	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935	6,935
Индапамид	1,250	1,250	1,250	1,250	1,250	1,250	2,500	2,500	2,500
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112	67,637	-	70,137	47,637	87,797	-	122,209	141,209	148,069
Целлюлоза микрокристаллическая, силицированная (PROSOLV SMCC)	-	67,637	-	-	-	-	-	-	-
Маннит (Pardeck M100)	-	-	-	20,000	-	-	-	-	-
Крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500 LM)	11,000	11,000	8,500	11,000	-	11,000	42,000	20,000	17,000
Крахмалгликолят натрия тип А (Primojel)	8,400	8,400	8,400	8,400	-	8,400	16,800	16,800	16,800
Гидрокарбонат натрия	0,760	0,760	0,760	0,760	-	0,760	1,520	1,520	1,520
Коллоидный диоксид кремния, гидратированный (Syloid 244 FP EU)	0,430	0,430	0,430	0,430	0,430	-	0,860	0,860	0,860
Коллоидный диоксид кремния, безводный (Aerosil 200)	-	-	-	-	-	0,430	-	-	-
Оксид железа (желтый)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,280
Стеарат магния	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400	2,800	2,800	2,800
Общая масса таблетки	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	140,000	280,000	280,000	280,000

Приготовление смеси для прессования

Смесь для прессования получали путем предварительного смешивания гранул, полученных в примере 1, со всеми компонентами таблетки, за исключением стеарата магния. Затем добавляли стеарат магния.

Прессование

Прессование таблеток 5/5/1,25 мг проводили на роторном таблеточном прессе с усилием в диапазоне 6-12 кН, в результате чего твердость таблеток составляла приблизительно 80 Н.

Другие дозировки готовили аналогичным образом, а именно для дозировки 10/10/2,5 мг количества вспомогательных веществ удваивали до общей массы таблетки 280 мг, тогда как для дозировки 10/5/2,5 мг меньшее количество амлодипина бесилата заменяли микрокристаллической целлюлозой (общая масса таблетки составляла 280 мг).

Прессование таблеток 280 мг проводили на роторном таблеточном прессе с усилием в диапазоне 9-18 кН, в результате чего твердость таблетки составляла приблизительно 160 Н.

Во всех Примерах 2-8 таблетки демонстрировали превосходную стабильность. Более конкретно, включенные гранулы периндоприла аргинина были физически и механически стабильны, не демонстрировали никакого разложения и демонстрировали хорошие свойства растворения и доступность. Физические свойства были хорошими. Кроме того, гранулы и таблетки периндоприла аргинина можно легко получить экономически эффективным способом без использования дорогостоящего технического оборудования. Перед приготовлением таблеток гранулы периндоприла аргинина можно было хранить в течение длительного времени отдельно в качестве промежуточного продукта без каких-либо негативных побочных эффектов. Кроме того, композиции, содержащие гранулы периндоприла аргинина в комбинации с другими активными ингредиентами, были стабильными. Для приготовления таблеток не использовали соединения лактозы, поэтому таблетки были пригодны для пациентов с непереносимостью лактозы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гранулы, содержащие:

- периндоприла аргинин, в частности периндоприла L-аргинин,
- хлорид кальция,
- по меньшей мере один разбавитель, и
- необязательно по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

2. Гранулы по п. 1, где по меньшей мере один разбавитель представляет собой или содержит разбавитель, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы, в частности микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, сжимаемого сахара, фруктозы, декстранов, других сахаров, таких как маннит, сорбит, лактит, сахароза или их смесь, силиконизированной микрокристаллической целлюлозы, гидрофосфата кальция, карбоната кальция, лактата кальция и их смесей.

3. Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один разбавитель состоит из или содержит микрокристаллическую целлюлозу.

4. Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из наполнителей или носителей, связующих веществ, разрыхлителей, стабилизаторов, смазывающих веществ, скользящих агентов, поверхностно-активных веществ, подсластителей, ароматизаторов и их смесей.

5. Гранулы по любому из предшествующих пунктов, которые содержат от 4 до 25 мас. %, предпочтительно от 10 до 15 мас. % периндоприла аргинина, от 0,5 до 5 мас. %, предпочтительно от 1 до 3 мас. % хлорида кальция, от 70 до 95 мас. %, предпочтительно от 80 до 90 мас. % разбавителя, каждый относительно общей массы гранул.

6. Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где периндоприла аргинин представляет собой кристаллический периндоприла аргинин, в частности, периндоприла аргинин в полиморфной форме, или периндоприла аргинин в аморфной форме, или где периндоприла аргинин содержит аморфную форму периндоприла аргинина.

7. Гранулы по любому из предшествующих пунктов, где размер частиц гранул находится в диапазоне 1-1000 мкм, предпочтительно 5-750 мкм, наиболее предпочтительно 10-500 мкм, в частности, определенный с помощью анализатора частиц Retsch CAMSIZER XT, и/или

где гранулы не содержат лактозы, и/или

где гранулы получены путем влажного гранулирования.

8. Способ получения гранул по любому из пп. 1-7, включающий:

a) получение гранулирующей жидкости, содержащей периндоприла аргинин и хлорид кальция и необязательно по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

b) получение гранул, включающее распыление гранулирующей жидкости на разбавитель и необязательно по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, и

c) высушивание гранул.

9. Способ по п. 8, где размер частиц периндоприла аргинина, используемого для получения гранулирующей жидкости, находится в диапазоне 0,1-2000 мкм, предпочтительно 50-1000 мкм, в частности, определенный с помощью прибора Malvern Mastersizer на основе лазерной дифракции.

10. Способ по п. 8 или 9, где стадию b) проводят в смесителе с высоким сдвигом, и/или где стадию c) проводят в сушилке с псевдоожиженным слоем.

11. Способ по любому из пп. 8-10, где периндоприла аргинин, используемый для получения гранулирующей жидкости, представляет собой кристаллический периндоприла аргинин, в частности, периндоприла аргинин в полиморфной форме, или периндоприла аргинин в аморфной форме.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая

a) гранулы, содержащие периндоприла аргинин, предпочтительно гранулы, содержащие периндоприла аргинин, по любому из пп. 1-7,

b) необязательно один или более дополнительный активный ингредиент, и

c) необязательно одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, содержащая

а) гранулы, содержащие периндоприла аргинин, предпочтительно гранулы по любому из пп. 1-7,

б) один или более дополнительный активный ингредиент, который выбран из группы, состоящей из индапамида и его фармацевтически приемлемых солей, амлодипина и его фармацевтически приемлемых солей, ацетилсалициловой кислоты и ее фармацевтически приемлемых солей, биспролола и его фармацевтически приемлемых солей, аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей, и розувастатина и его фармацевтически приемлемых солей,

с) необязательно одно или более дополнительное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Фармацевтическая композиция по п. 12 или 13, которая находится в форме таблетки или капсулы, предпочтительно в форме таблетки.

15. Гранулы по любому из пп. 1-7 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-14 для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых состояний, особенно для применения в лечении гипертонии и сердечной недостаточности.