

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292064 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.03

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.01

(54) ПРЕПАРАТ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА

(31) 2003048.2

(32) 2020.03.03

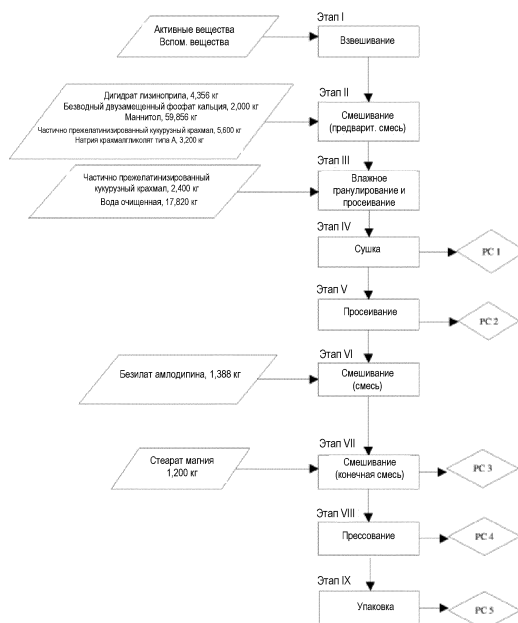
(33) GB

(86) PCT/EP2021/054986

(87) WO 2021/175755 2021.09.10

(71) Заявитель:
АЛКАЛОИД АД СКОПЬЕ (МК)(72) Изобретатель:
Али Мемед Оджа, Аневска-
Стояновска Наташа, Атанасова Ана,
Ванова Надика (МК)(74) Представитель:
Рыбина Н.А. (RU)

(57) Изобретение относится к новому препарату ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), такого как лизиноприл, и блокатора кальциевых каналов, такого как амлодипин. Указанный препарат демонстрирует неожиданную стабильность и улучшенный профиль растворения.



202292064

A1

A1

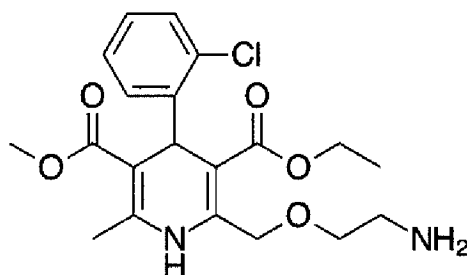
202292064

ПРЕПАРАТ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА

Настоящее изобретение касается новых фармацевтических препаратов, способов их приготовления, способов лечения с их применением и лекарственных форм с единичной дозировкой, включающих их в себя. В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к препаратам из двух или более активных ингредиентов, в которых по меньшей мере один из активных ингредиентов является нестабильным.

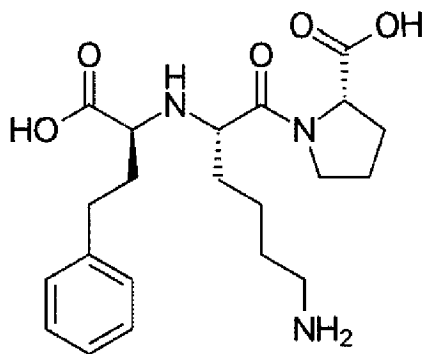
Уровень техники изобретения

Имеющийся в продаже амлодипин, среди прочих, под торговым названием Norvasc, является лекарственным средством, которое применяют для лечения высокого АД и ишемической болезни сердца. Амлодипин может быть применен, если других лекарственных средств недостаточно для лечения высокого АД или боли в груди, связанной с сердцем. Амлодипин был запатентован в 1982 году, *среди прочего*, в патенте США № 4,572,909 (включен в этот документ с помощью ссылки) и одобрен для медицинского применения в 1990 году. Название амлодипина согласно нормам Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) имеет вид ± 2 -[(2-аминоэтокс)метил]-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидро-6-метил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты 3-этил 5-метиловый эфир, а его химическая структура является следующей:



Лизиноприл — это лекарственное средство класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE – англ.: angiotensin-converting enzyme), которое применяют для лечения высокого артериального давления, сердечной недостаточности

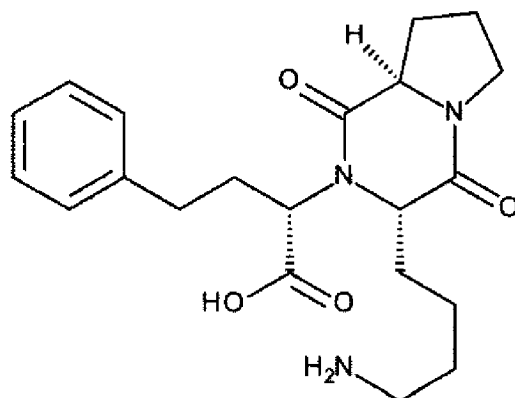
и после сердечных приступов. Это соединение, а также его терапевтически приемлемые соли описаны, *среди прочего*, в патенте США с сер. № 4,374,829 (Merck & Co. Inc.), который включен в этот документ посредством ссылки. Названием лизиноприла согласно нормам Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) является N²-[(1S)-1-окси-3-фенилпропил]-L-лизил-L-пролин. Его структурная формула имеет вид:



Предшествующий уровень техники

Комбинированные препараты лизиноприла и амлодипина известны, например, из источника *J Hypertens.* 1993 Aug;11 (8):839-47. Комбинация с фиксированной дозой была доступна в продаже под торговым названием Lisonorm (среди прочих) и применялась для лечения высокого артериального давления.

Известно, что формирование готовой смеси для композиций, содержащих лизиноприл, является сложной задачей. При длительном хранении, особенно в препаратах с низкими дозами, лизиноприл имеет тенденцию к образованию дикетопиперазина (S, S, S-DKP), продукта деградации лизиноприла или метаболита, что ограничивает срок годности препаратов с низкими дозами.



- Документ EP1765342B1 касается фармацевтической композиции, содержащей 0,3–30 масс.% (масс./масс.) безилата амлодипина и 0,1–75 масс.% (масс./масс.) дигидрата лизиноприла в качестве активных ингредиентов в смеси с одним или более
- 5 вспомогательными веществами, обычно применяемыми в фармацевтической промышленности при условии, что упомянутое вспомогательное вещество не является кальциевой солью фосфорной кислоты. В настоящем документе разъяснено, что фосфат кальция не следует применять в случае формирования готовой смеси с дигидратом лизиноприла в качестве фармацевтически активного ингредиента из-за
- 10 значительного отличия в показателях насыпной плотности. Характеристическая насыпная плотность фосфата кальция гораздо выше, чем характеристическая насыпная плотность дигидрата лизиноприла. В этом документе также разъяснено, что во избежание ухудшения качества продукта влажную гранулированную массу необходимо высушивать *в вакууме* при температуре ниже 35-40 °C. В источнике
- 15 *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 20(1) описан препарат лизиноприла и амлодипина с безводным двухосновным фосфатом кальция (Таблица 3, Препарат M2). Количество безводного двухосновного фосфата кальция в этом препарате является высоким (около 66%).

- В документе US6,462,022B1 описаны фармацевтические препараты, содержащие
- 20 двухосновный дигидрат фосфата кальция (DCPD – англ. dibasic calcium phosphate dihydrate) и лизиноприл. Считается, что применение DCPD с частицами большого размера замедляет образование DKP, являющегося продуктом деградации лизиноприла. DCPD присутствует в количестве от 30 до 95% по массе.

Остается неудовлетворенной потребность в препаратах лизиноприла и амлодипина, не требующих в качестве части процесса изготовления сушки *в вакууме* с контролируемым тепловым режимом.

5 Остается неудовлетворенной потребность в препаратах лизиноприла и амлодипина, которые растворяются быстрее известных препаратов.

Остается потребность в препарате лизиноприла и амлодипина, который можно было бы легче спрессовать в таблетки необходимой формы и размера с меньшими усилиями сжатия.

10 Остается потребность в препарате лизиноприла и амлодипина, который являлся бы более стабильным при хранении, чем препараты, известные в данной области техники.

Настоящее изобретение направлено на решение этих и других проблем предшествующего уровня техники.

Сущность изобретения

15 Согласно первому варианту осуществления настоящее изобретение предлагает фармацевтический препарат, содержащий:

- а) первый активный ингредиент, который является нестабильным;
- б) второй активный ингредиент;
- с) объемный разбавитель;
- 20 д) необязательно, один или более дополнительных адъювантов и/или вспомогательных веществ; и
- е) безводный двухосновный фосфат кальция в количестве от 0,1 до 10 масс.%

Согласно второму варианту осуществления предложен фармацевтический препарат для применения в терапии.

25 Согласно третьему варианту осуществления, предложен фармацевтический препарат для лечения гипертонии.

Согласно второму варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу приготовления фармацевтического препарата, как определено выше, включающему в себя этапы:

а) объединения первого активного ингредиента, объемного разбавителя и, необязательно, одного или более адъювантов и/или вспомогательных веществ и гомогенизации;

б) добавления раствора вяжущего вещества;

5 в) гранулирование продукта по этапу б);

д) сушка в условиях атмосферного давления;

е) добавление второго активного ингредиента.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 показана блок-схема последовательности операций

10 На Фиг. 2–4 показаны графики сравнения растворимости таблеток по настоящему изобретению и таблеток из предыдущего уровня техники.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Неожиданно было обнаружено, что включение в состав препарата безводного двухосновного фосфата кальция в относительно низких количествах может иметь
15 удивительный стабилизирующий и термозащитный эффект для активных фармацевтических ингредиентов, в частности, для термочувствительных ингредиентов.

Двухосновный фосфат кальция представляет собой фосфат кальция с формулой CaHPO_4 . Он также известен как дикальцийфосфат, моногидрофосфат кальция и Дикафос. Известны три формы дикальцийфосфата: дигидрат $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ («DPCD»),
20 минерал брюшит, полугидрат $\text{CaHPO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ и безводная форма CaHPO_4 («DCPA») — минерал монетит. Из всех них настоящее изобретение касается безводного CaHPO_4 .

Безводный двухосновный фосфат кальция доступен в разных сортах, отличающихся размером частиц. Желательно, чтобы медианный размер частиц безводного двухосновного фосфата кальция не превышал 20 мкм, а в других вариантах
25 осуществления изобретения не превышал 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 или 7 мкм. В одном варианте осуществления медианный размер частиц безводного двухосновного фосфата кальция составляет от примерно 1 до примерно 10 мкм, например, примерно 7 мкм. Размер частиц безводного двухосновного фосфата кальция можно изменять по желанию, применяя любую из традиционных технологий, таких как
30 помол, измельчение, истирание и/или просеивание. Медианный размер частиц можно

измерить с помощью, например, анализатора распределения частиц по размеру способом лазерной дифракции/рассеяния (например, прибор Mastersizer 2000 производства компании Malvern Instruments), и рассчитать как серединную точку распределения частиц по размеру таким образом, что половина частиц будет иметь размеры больше значения D50, а другая половина частиц — меньше значения D50. В предпочтительном варианте осуществления, при измерении с помощью сита 325 меш (45 мкм), менее 1% частиц безводного двухосновного фосфата кальция имеют размер 45 мкм или более. В более предпочтительном варианте осуществления, при измерении с помощью сита 325 меш (45 мкм), менее 0,1% частиц безводного двухосновного фосфата кальция имеют размер 45 мкм или более.

Количество двухосновного фосфата кальция, присутствующего в фармацевтическом препарате, является низким по сравнению с теми случаями, когда его применяют в качестве объемного разбавителя. Предпочтительно, его количество составляет от 0,1 до 10% от массы препарата в целом (масс./масс.). В больших количествах он может оказать негативное влияние на характеристики растворения, тогда как при меньших количествах его стабилизирующий эффект не очевиден. Более предпочтительно, это количество составляет от 0,5 до 5% (масс./масс.). Еще более предпочтительно, это количество составляет от 1 до 3% (масс./масс.). Наиболее предпочтительно, это количество составляет около 2,5% (масс./масс.).

Препараты по настоящему изобретению также содержат объемный разбавитель или наполнитель. В фармацевтических таблетках разбавители действуют в качестве наполнителя — для увеличения массы и улучшения однородности содержимого. Естественные разбавители включают в себя крахмалы, гидролизованные крахмалы и частично прежелатинизированные крахмалы. Распространенные разбавители включают в себя безводную лактозу, моногидрат лактозы и сахарные спирты (полиолы), такие как сорбитол, ксилитол и маннитол. Предпочтительно, объемный разбавитель является полиолом. Более предпочтительно, указанный полиол выбран из группы, состоящей из изомальта, лактитола, маннитола, сорбитола и ксилитола. Более предпочтительно, объемный разбавитель представляет собой маннитол.

Препараты по настоящему изобретению могут содержать различные прочие фармацевтические адъюванты и/или вспомогательные вещества. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной

области техники и описаны, например, у Staniforth, патент США 6,936,277, и Lee, патент США 6,936,628, каждый из которых включен во всей полноте в этот документ путем ссылки для любых целей. Вспомогательные вещества, такие как разбавители, вяжущие вещества, вещества, способствующие скольжению, и лубриканты добавляются в качестве технологических вспомогательных средств, чтобы повысить производительность операций по изготовлению таблеток. Другие типы вспомогательных веществ повышают или замедляют скорость распада таблетки, улучшают вкус таблетки (например, подслащивающие вещества) или придают таблеткам цвет или аромат.

10 Для предотвращения прилипания препарата к пуансонам при изготовлении таблеток, к препарату в форме частиц для изготовления таблетки, содержащей продукт по настоящему изобретению, могут быть добавлены один или более лубрикантов. Подходящие лубриканты включают в себя, например, жирные кислоты, соли жирных кислот и сложные эфиры жирных кислот, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, стеарилфумарат натрия, гидрогенизированное растительное масло и т. д. Лубриканты, как правило, могут составлять от примерно 0,1 масс.% до примерно 3,0 масс.%, или от примерно 0,5 масс.% до примерно 2 масс.%, наиболее предпочтительно, от примерно 1,4% до примерно 1,6%, например, примерно 1,5% состава препарата. Предпочтительным является стеарат магния.

20 Во избежание прилипания препарата таблетки к поверхности пуансона и стенкам матрицы могут быть применены разделительные вещества. Когда прилипание создает проблемы, эти вещества следует применять в сочетании со стеаратом магния. Широко применяемыми разделительными веществами являются кукурузный крахмал и тальк.

Для дополнительного изменения вяжущих свойств порошкового материала(-ов), к продукту в форме частиц по настоящему изобретению могут быть добавлены одно или более вяжущих веществ. Подходящие дополнительные вяжущие вещества включают в себя крахмал, микрокристаллическую целлюлозу и сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза и лактоза. Предпочтительным является частично прежелатинизированный кукурузный крахмал.

Количество вяжущего вещества составляет предпочтительно от 1 до 20%, более предпочтительно от 5 до 15%, более предпочтительно от 8 до 12%, например, примерно 10% масс./масс.

Кроме того, в состав таблетки также могут быть включены один или более
5 разрыхлителей, обеспечивающих приемлемую скорость растворения таблетки в среде применения (таком как желудочно-кишечный тракт). Разрыхлитель расщепляет таблетки и гранулы на частицы активного и вспомогательного вещества. Также могут быть применены высокоэффективные разрыхлители, такие как кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия или кросповидон. Наилучшим выбором из них является
10 крахмалгликолят натрия.

Количество разрыхлителя составляет предпочтительно от 1 до 10%, более предпочтительно от 2 до 8%, более предпочтительно от 3 до 5%, например, примерно 4% масс./масс.

Для улучшения свойств пластической деформации в составе таблетки применяют одно
15 или более веществ, способствующих скольжению. Благодаря форме и размеру частиц, способствующие скольжению вещества улучшают свойства пластической деформации при низких концентрациях. Они могут быть смешаны с конечной композицией таблетки в сухой форме. Подходящие вещества, способствующие скольжению, включают в себя, например, стеараты щелочных металлов, коллоидный диоксид
20 кремния (включая материалы, содержащиеся в продаже под торговыми названиями CAB-O-SIL®, SYLOID® и AEROSIL®) и тальк.

Первое активное вещество препарата является нестабильным. В этом контексте термин «нестабильный» означает, что активный ингредиент имеет склонность к разложению или вступлению в реакцию при температуре выше 20 °C и ниже 30 °C, 40 °C, 50 °C или
25 100 °C, и/или что он демонстрирует значительное разложение после хранения при 20 °C в течение более 12 месяцев, например, более 24 месяцев. Термин «значительное разложение», применяемый в настоящем документе, означает разложение более 0,05%, например, разложение более 0,1%.

Класс активных ингредиентов, известных как нестабильные – это пептиды или
30 производные пептидов. Известно, что они разлагаются на 2,5-дикетопиперазины, также известные как пиперазин-2,5-дионы. Примеры пептидов и производных пептидов для

- применения в качестве первого активного ингредиента включают в себя следующее: инсулин, аналог инсулина, инсулин лизпро, инсулин PEGlispro, инсулин аспарт, инсулин глулизин, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин NPH, инсулин деглудек, GLP-1, аналог GLP-1, ацилированный аналог GLP-1, диацилированный аналог GLP-1, семаглутид, лираглутид, эксенатид, ликсизенатид, двойной агонист рецептора GLP-1 и рецептора глюкагона, амилин, аналог амилина, прамлинтид, аналог соматостатина, октреотид, ланреотид, пасиреотид, гoserелин, бусерелин, лептин, аналог лептина, метролептин, пептид YY, аналог пептида YY, глатирамер, леупролид, террипаратид, десмопрессин, гормон роста человека, аналог гормона роста человека, гликопептидный антибиотик, гликозилированный циклический или полициклический нерибосомный пептидный антибиотик, ванкомицин, тейкопланин, телаванцин, блеомицин, рамопланин, декапланин, бортезомиб, косинтропин, хорионический гонадотропин, менотропин, серморелин, гормон, стимулирующий высвобождение лютеинизирующего гормона, соматропин, кальцитонин, кальцитонин лососевый, пентагастрин, окситоцин, несеритид, анакинра, энфувиртид, пегвисомант, дорназа альфа, лепирудин, анидулафунгин, эптифибатид, интерферон альфакон-1, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон гамма-1b, пегинтерферон альфа-2а, пегинтерферон альфа-2b, пегинтерферон бета-1а, фибринолизин, вазопрессин, альдеслейкин, эпоэтин альфа, дарбепоэтин альфа, эпоэтин бета, эпоэтин дельта, эпоэтин омега, эпоэтин дзета, филграстим, интерлейкин-11, циклоспорин, глюкагон, урокиназа, виомицин, гормон, стимулирующий высвобождение тиреотропина, лейцин-энкефалин, метионин-энкефалин, субстанция P, лизиноприл, адренотропный гормон, паратиреоидный гормон и их фармацевтически приемлемые соли.
- Предпочтительно первый активный ингредиент является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Предпочтительные ингибиторы ACE выбирают из группы, состоящей из беназеприла, каптоприла, эналаприла, фозиноприла, лизиноприла, мозексиприла, периндоприла, квинаприла, рамиприла и трандолаприла. Наиболее предпочтительно, первым активным ингредиентом является лизиноприл. Как обсуждалось выше, лизиноприл является термически нестабильным и неустойчивым во время хранения, а известные препараты, описанные в документе EP1765342B1, имеют недостатки, связанные с необходимостью применения вакуумной сушки в условиях

низких температур для предотвращения разложения и значительного разложения при хранении.

Лизиноприл предпочтительно представлен в виде гидрата, наиболее предпочтительно — дигидрата.

- 5 Предпочтительно, первый активный ингредиент присутствует в составе препарата в виде малой его доли. Применяемый в настоящем документе термин «малая доля» означает до 10%, предпочтительно до 7%, более предпочтительно до 6%, более предпочтительно до 5% масс./масс. от общего количества препарата.

- 10 Второй активный ингредиент должен быть выбран так, чтобы он терапевтически дополнял первый активный ингредиент. Второй активный ингредиент предпочтительно выбирают из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID – англ.: non-steroidal anti-inflammatory drugs), ингибиторов протонной помпы (PPI – англ.: proton pump inhibitors), бета-блокаторов, статинов, ингибиторов фермента преобразования (CEI – англ.: conversion enzyme inhibitors), бигуанидов, 15 миорелаксантов, блокаторов кальциевых каналов, кортикоидов, антидепрессантов, бензодиазепинов и антибиотиков.

- В предпочтительном варианте осуществления второй активный ингредиент является блокатором кальциевых каналов. Предпочтительный блокатор кальциевых каналов выбирают из группы, состоящей из амлодипина, дилтиазема, фелодипина, исрадипина, 20 никардипина, нифедипина, низолдипина и верапамила. Наиболее предпочтительным блокатором кальциевых каналов является амлодипин. Амлодипин предпочтительно представлен в виде соли. Подходящие соли включают в себя гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, малеат, фумарат, лактат, тартрат, цитрат, безилат (или безилат), тозилат и глюконат. Предпочтительным 25 является амлодипина безилат.

- Предпочтительно, второй активный ингредиент присутствует в составе препарата в виде малой его доли. Применяемый в настоящем документе термин «малая доля» означает до 10%, предпочтительно до 7%, более предпочтительно до 6%, более предпочтительно до 5%, более предпочтительно до 3% масс./масс. от общего 30 количества препарата.

Соотношение между первым и вторым активными ингредиентами может быть изменено в соответствии с желаемым терапевтическим эффектом. Предпочтительно, соотношение первого и второго активного ингредиентов составляет от 3:1 до 1:3, например от 2:1 до 1:2, например, 1:1, из расчета по массе.

- 5 Настоящее изобретение охватывает нефасованные препараты и единичные дозы. Термин «единичная доза» относится к физически дискретной единице терапевтического агента для субъекта (например, пациента-человека), который подлежит лечению. Каждая единица содержит предварительно определенное количество первого и второго активных ингредиентов, которое было рассчитано для
- 10 получения желаемого терапевтического эффекта или продемонстрировало такой эффект при введении соответствующей популяции согласно соответствующей схеме применения. Предпочтительно, единичная доза является твердой единичной дозой. Предпочтительно, единичная доза предназначена для перорального введения.

- Твердые единичные дозы включают в себя таблетки, мини-таблетки, капсулы,
- 15 капсулоподобные таблетки, гранулы, шарики, пеллеты и т. д. Предпочтительно, единичная доза представляет собой прессованную таблетку.

- Прессованные таблетки по настоящему изобретению могут иметь любые размеры и массу, пригодные для комфортного проглатывания пациентом, с одновременной доставкой желаемой дозы первого и второго активных ингредиентов. Указанные
- 20 таблетки могут иметь покрытие (например из карнаубского воска) или могут быть выполнены без покрытия.

- В предпочтительном варианте осуществления первый и второй активные ингредиенты в единичной дозе физически не разделены. Используемый в настоящем документе термин «физически не разделены» означает, что первый активный ингредиент
- 25 (например, лизиноприл) и второй активный ингредиент (например, амлодипин) присутствуют вместе в одной фазе лекарственной формы.

Масса твердых единичных доз может составлять от 50 до 1000 мг. Предпочтительно, указанная масса составляет от 100 до 500 мг. Более предпочтительно, масса составляет от 200 до 400 мг, например 200 мг, 300 мг или 400 мг.

Предпочтительно, твердая единичная доза имеет такой состав, чтобы она содержала от 1 до 50 мг первого активного ингредиента на единичную дозу, например от 5 до 30 мг, предпочтительно от 10 до 20 мг, например от 10 до 20 мг.

5 Предпочтительно твердая единичная доза имеет такой состав, чтобы она содержала от 1 до 50 мг второго активного ингредиента на единичную дозу, например от 2 до 20 мг, предпочтительно от 4 до 15 мг, например от 5 мг до 10 мг.

Изобретение также относится к способам лечения организма человека или животного, которые включают в себя введение описанных выше препаратов. Такие способы будут зависеть от терапевтического характера первого и второго активных ингредиентов.

10 В вариантах осуществления, где первым активным ингредиентом является ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), а второй активный ингредиент является блокатором кальциевых каналов, препараты по настоящему изобретению являются эффективными для лечения гипертонии, преимущественно систолической или диастолической гипертонии. Настоящее изобретение особенно эффективно при
15 лечении систолической гипертонии.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу приготовления фармацевтического препарата. Как было пояснено выше, благодаря неожиданно выявленному стабилизирующему воздействию небольших количеств двухосновного фосфата кальция на нестабильные активные ингредиенты, могут быть применены
20 менее громоздкие технологические процессы, чем описанные в предыдущем уровне техники.

Как указано выше, способ приготовления фармацевтического препарата по настоящему изобретению включает в себя следующие этапы:

- а) объединения первого активного ингредиента, объемного разбавителя и,
25 необязательно, одного или более адъювантов и/или вспомогательных веществ и их гомогенизации;
- б) добавления раствора вяжущего вещества;
- с) гранулирование продукта по этапу б);
- д) сушка в условиях атмосферного давления;
- 30 е) добавление второго активного ингредиента.

Этап а) может быть осуществлен с применением любого подходящего средства перемешивания. Например, мешалки с высокими или низкими усилиями сдвига, лопастной мешалки или измельчителя. Специалист в этой области сможет определить, когда достигнут достаточный уровень гомогенизации. Все дополнительные
5 необязательные адъюванты и/или вспомогательные вещества могут быть добавлены на этапе а), или, как альтернатива, может оказаться целесообразным или удобным добавить их на выбранных последующих этапах.

Вязущий раствор добавляют на этапе б). Вязущий раствор предпочтительно является водным раствором и может представлять собой воду. Предпочтительно, вязущий
10 раствор содержит вязущее вещество, как определено выше. Более предпочтительно, вязущий раствор содержит частично прежелатинизированный кукурузный крахмал, предпочтительно в количестве от 10 до 40%, например от 20 до 30%. Масса вязущего раствора относительно гомогенизированной смеси на этапе а) обычно составляет между 1:10 и 1:1, например между 1:5 и 1:3.

15 После добавления вязущего раствора смесь снова перемешивают до достижения однородности. Еще раз, это может быть достигнуто с помощью любого подходящего средства для перемешивания, например, мешалки с высокими или низкими усилиями сдвига, лопастной мешалки или измельчителя.

Смесь от этапа б) гранулируют. Эту операцию должным образом осуществляют в
20 смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига, и она может быть осуществлена одновременно с этапом б).

Гранулированную смесь сушат в условиях атмосферы. В отличие от предыдущего уровня техники, по которому, чтобы избежать разложения, например, лизиноприла, необходима вакуумная сушка, изобретатели обнаружили, что в случае применения
25 препаратов по настоящему изобретению эта операция не является необходимой. Это обеспечивает преимущества с точки зрения обработки, поскольку применение вакуумной сушилки связано с неудобствами и требует дополнительного оборудования. Соответственно, гранулированную смесь сушат в сушилке с псевдоожиженным слоем в условиях атмосферного давления (т. е. давления окружающего воздуха).

30 Необязательно, после этапа сушки указанную смесь можно просеять через сито для обеспечения соответствия размеру частиц конкретному верхнему пределу.

Далее к сухим гранулам от этапа d) добавляют второй активный ингредиент (например, безилат амлодипина). Необходимым или предпочтительным может оказаться дополнительный этап смешивания.

5 Необязательно, после этапа е) к смеси можно добавить один или более лубрикантов или вспомогательных веществ для таблетирования.

Для получения желаемой твердой единичной лекарственной формы эту конечную смесь можно подвергнуть одному или нескольким последующим этапам. В одном предпочтительном варианте осуществления смесь может быть спрессована в таблетки соответствующей массы с помощью таблетировочной машины, оборудованной пуансонами и матрицами требуемой формы и размера.

После таблетирования на твердую лекарственную форму с единичной дозой могут быть дополнительно нанесены одно или более покрытий, известных в данной области техники, например карнаубский воск.

Примеры

15 Пример 1

Таблетки лизиноприла/амлодипина 10 мг/5 мг содержат активные вещества дигидрат лизиноприла и безилат амлодипина. Таблетки лизиноприла/амлодипина 10 мг/5 мг имеют круглую форму, цвет от белого до почти белого, а также фаску и насечку для разлома с одной стороны и тиснение «L A» с другой стороны.

20 Таблетки лизиноприла/амлодипина 10 мг/5 мг

Активные ингредиенты:	Количество мг/таблетка	Функция	Стандарт качества ¹
Лизиноприл применяют в виде дигидрата	10,00 10,89	Активное вещество	Евр. Фарм.
Амлодипин применяют в виде безилата	5,00 6,94	Активное вещество	Евр. Фарм.
Прочие ингредиенты:			
Безводный двухзамещенный фосфат кальция	5,00	Стабилизатор	Евр. Фарм.
Маннитол	146,17	Наполнитель	Евр. Фарм.

¹ стандарты: действующая редакция Фармакопей.

Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	20,00	Вязущее вещество	Евр. Фарм.
Натрия крахмалгликолят типа А	8,00	Разрыхлитель	Евр. Фарм.
Стеарат магния	3,00	Лубрикант	Евр. Фарм.
Вода очищенная ¹	/	Вспомогательное	Евр. Фарм.
Общая масса	200,00 мг		

Безводный двухзамещенный фосфат кальция – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Вена, Австрия) имеет размер частиц менее 45 мкм.

Таблетки лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг

Активные ингредиенты:	Количество мг/таблетка	Функция	Стандарт качества ¹
Лизиноприл применяют в виде дигидрата лизиноприла	20,00 21,78	Активное вещество	Евр. Фарм.
Амлодипин применяют в виде безилата амлодипина	10,00 13,88	Активное вещество	Евр. Фарм.
Прочие ингредиенты:			
Безводный двухзамещенный фосфат кальция	10,00	Стабилизатор	Евр. Фарм.
Маннитол	292,34	Наполнитель	Евр. Фарм.
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	40,00	Вязущее вещество	Евр. Фарм.
Натрия крахмалгликолят типа А	16,00	Разрыхлитель	Евр. Фарм.
Стеарат магния	6,00	Лубрикант	Евр. Фарм.
Вода очищенная ²	/	Вспомогательное	Евр. Фарм.
Общая масса	400,00 мг		

5 Безводный двухзамещенный фосфат кальция – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Вена, Австрия) имеет размер частиц менее 45 мкм.

Процесс изготовления включает в себя этапы смешивания, влажного гранулирования и смазывания гранулята общей смеси лизиноприла/амлодипина, разделения смеси на две части и прессование таблеток 20 мг/10 мг и 10 мг/5 мг или прессование смеси в таблетки с одной дозировкой.

10 ЭТАП I – ВЗВЕШИВАНИЕ

¹ Очищенную воду применяют в качестве вспомогательного вещества для гранулирования, но не включают в конечную композицию продукта.

Все ингредиенты взвешивали отдельно и проверяли их качество и количество на соответствие формуле производства.

ЭТАП II – СМЕШИВАНИЕ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ СМЕСЬ)

- 5 Активный ингредиент и вспомогательные вещества смешивали в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига до их гомогенизации:

Лизиноприла дигидрат	4,356 кг
Безводный двухзамещенный фосфат кальция	2,000 кг
Маннитол	58,468 кг
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	5,600 кг
Натрия крахмалгликолят типа А	3,200 кг

ЭТАП III – ВЛАЖНОЕ ГРАНУЛИРОВАНИЕ И ПРОСЕИВАНИЕ

В емкость из нержавеющей стали для приготовления вяжущего раствора помещали следующие количества воды и вспомогательного вещества:

Вода очищенная	17,500 кг
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	2,400 кг

- 10 Вяжущий раствор перемешивали до достижения полной гомогенизации. Смесь от этапа II гранулировали в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига с добавлением вяжущего раствора, а влажную массу просеивали с помощью выбранной ситовой мельницы для влажного просеивания.

ЭТАП IV – СУШКА (РС 1)

Просеянные влажные гранулы сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем.

- 15 ЭТАП V – ПРОСЕИВАНИЕ (РС 2)

Высушенный гранулят пропускали через соответствующее сито с предварительно определенным размером отверстий.

ЭТАП VI – СМЕШИВАНИЕ (Смесь)

- 20 Активное вещество безилат амлодипина смешивали с гранулятом, ранее полученным на этапе V.

Амлодипина безилат	2,776 кг
--------------------	----------

ЭТАП VII – СМЕШИВАНИЕ (Конечная смесь) (РС 3)

Смесь безилата амлодипина от этапа VI смазывали предварительно просеянным:

Стеаратом магния	1,200 кг
------------------	----------

Продолжительность выдержки конечной смеси была определена как период в 15 дней. Соответствующий период выдержки нерасфасованного продукта подтвержден
5 соответствующим отчетом о стабильности с указанием времени выдержки для двух разных партий продукта.

ЭТАП VIII – ПРЕССОВАНИЕ ТАБЛЕТКИ (РС 4)

Конечную смесь разделяли на две части — по одной для таблеток с каждой
10 дозировкой: таблетки по 20 мг/10 мг и 10 мг/5 мг, или смесь может быть полностью спрессована в таблетки с одной дозировкой на таблетировочной машине, оснащенной пуансонами и матрицами необходимой формы и размера, в соответствии с планом разделения:

Таблетки лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг	мин.	55,000 кг смеси или 137 500 таблеток
	макс.	80,000 кг смеси или 200 000 таблеток
Таблетки лизиноприла/амлодипина 10 мг/5 мг	мин.	25,000 кг смеси или 125 000 таблеток
	макс.	80,000 кг смеси или 400 000 таблеток

После изготовления нерасфасованные таблетки упаковывали в полиэтиленовые пакеты и немедленно помещали в барабаны из нержавеющей стали вместе с силикагелем.

15 Нерасфасованные таблетки хранили на складе до упаковки в условиях контролируемой температуры и влажности.

Продолжительность выдержки конечной смеси была определена как период в 6 месяцев.

Пример 2

Таблетки лизиноприла/амлодипина 20 мг/5 мг

Активные ингредиенты:	Количество мг/таблетка	Функция	Стандарт качества ¹
Лизиноприл применяют в виде дигидрата лизиноприла	20,00 21,78	Активное вещество	Евр. Фарм.
Амлодипин применяют в виде безилата амлодипина	5,00 6,94	Активное вещество	Евр. Фарм.
Прочие ингредиенты:			
Безводный двухзамещенный фосфат кальция	10,00	Стабилизатор	Евр. Фарм.
Маннитол	299,28	Наполнитель	Евр. Фарм.
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	40,00	Вязущее вещество	Евр. Фарм.
Натрия крахмалгликолят типа А	16,00	Разрыхлитель	Евр. Фарм.
Стеарат магния	6,00	Лубрикант	Евр. Фарм.
Вода очищенная ²	/	Вспомогательное	Евр. Фарм.
Общая масса	400,00 мг		

Безводный двухзамещенный фосфат кальция – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Вена, Австрия) имеет размер частиц менее 45 мкм.

- 5 Производственный процесс состоит из смешивания, смазывания влажного гранулята и прессования таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/5 мг.

ЭТАП I – ВЗВЕШИВАНИЕ

Все ингредиенты взвешивали отдельно и проверяли их качество и количество на соответствие формуле производства.

ЭТАП II – СМЕШИВАНИЕ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ СМЕСЬ)

- 10 Активный ингредиент и вспомогательные вещества смешивали в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига до их гомогенизации:

Лизиноприла дигидрат	4,356 кг
----------------------	----------

¹ стандарты: действующая редакция Фармакопей.

² Очищенную воду применяют в качестве вспомогательного вещества для гранулирования, но не включают в конечную композицию продукта.

Безводный двухзамещенный фосфат кальция	2,000 кг
Маннитол	59,856 кг
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	5,600 кг
Натрия крахмалгликолят типа А	3,200 кг

ЭТАП III – ВЛАЖНОЕ ГРАНУЛИРОВАНИЕ И ПРОСЕИВАНИЕ

В емкость из нержавеющей стали для приготовления вяжущего раствора помещали следующие количества воды и вспомогательного вещества:

Вода очищенная	17,820 кг
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	2,400 кг

- 5 Вяжущий раствор перемешивали до достижения его полной гомогенизации. Смесь от этапа II гранулировали в смесителе-грануляторе с высоким усилием сдвига с добавлением вяжущего раствора, а влажную массу просеивали с помощью выбранной ситовой мельницы для влажного просеивания.

ЭТАП IV – СУШКА

Просеянные влажные гранулы сушили в сушилке с псевдоожиженным слоем.

10 ЭТАП V – ПРОСЕИВАНИЕ (РС 2)

Высушенный гранулят пропускали через соответствующее сито с предварительно определенным размером отверстий.

ЭТАП VI – СМЕШИВАНИЕ (Смесь)

- 15 Активное вещество безилат амлодипина смешивали с гранулятом, ранее полученным на этапе V.

Амлодипина безилат	1,388 кг
--------------------	----------

ЭТАП VII – СМЕШИВАНИЕ (Конечная смесь)

Смесь безилата амлодипина от этапа VI смазывали предварительно просеянным:

Стеаратом магния	1,200 кг
------------------	----------

ЭТАП VIII – ПРЕССОВАНИЕ ТАБЛЕТКИ

Конечную смесь прессовали в таблетки на ротационном прессе, оснащенном пуансонами и матрицами необходимой формы и размера.

После изготовления нерасфасованные таблетки упаковывали в полиэтиленовые пакеты и немедленно помещали в барабаны из нержавеющей стали вместе с силикагелем.

- 5 Нерасфасованные таблетки хранили на складе до упаковки в условиях контролируемой температуры и влажности.

Продолжительность выдержки таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/5 мг была определена как период в 6 месяцев.

- 10 На Фиг. 1 показана блок-схема последовательности операций для изготовления партии стандартного размера в 80,000 кг или 200 000 таблеток по Примеру 2.

Пример 3

- 15 Было проведено сравнительное исследование растворения в уксусном буфере с pH 4,5 таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг по настоящему изобретению (Пример 1) и таблеток Диронорм 20 мг/10 мг согласно EP1765342B1. Результаты показаны на Фиг. 2.

Было проведено сравнительное исследование растворения в уксусном буфере с pH 4,5 таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/5 мг по настоящему изобретению (Пример 2) и таблеток Диронорм 20 мг/5 мг согласно EP1765342B1. Результаты показаны на Фиг. 3.

- 20 Было проведено сравнительное исследование растворения в фосфатном буфере с pH 6,8 таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг по настоящему изобретению (Пример 1) и таблеток Диронорм 20 мг/10 мг согласно EP1765342B1. Результаты показаны на Фиг. 4.

- 25 Результаты показывают, что таблетки, изготовленные согласно Примеру 1 и Примеру 2 данного изобретения, демонстрируют ускоренное и более полное растворение амлодипина при различных значениях pH по сравнению с препаратами предыдущего уровня техники.

Пример 4

Сравнение профиля примесей

После двух лет хранения проанализировали профили примеси таблеток лизиноприла/амлодипина согласно Примерам 1 и 2 по настоящему изобретению и сравнительных таблеток лизиноприла/амлодипина согласно документу EP1765342B1:

- 5 **Таблица 1** Профили примеси лизиноприла таблеток лизиноприла/амлодипина 10 мг/5 мг по данному изобретению и по предварительному уровню техники

	Таблетки лизиноприла/амлодипи на 10 мг/5 мг ПРИМЕР 1	Таблетки лизиноприла/амлодипи на 10 мг/5 мг EP1765342B1
- примесь C (S, S, S-DKP):	0,05%	0,15%
- любая другая неопределенная примесь:	0,06%	0,05%
- Общее количество примеси:	0,2%	0,3%

* Результаты исследования стабильности, Условия длительного хранения: 25 °C/60% отн. влажности

- 10 **Таблица 2** Профили примеси лизиноприла таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг по данному изобретению и таблеток Диронорм 20 мг/10 мг

	Таблетки лизиноприла/амлодипи на 20 мг/10 мг ПРИМЕР 1	Таблетки лизиноприла/амлодипи на 20 мг/10 мг EP1765342B1
- примесь C (S, S, S-DKP):	0,06%	0,15%
- любая другая неопределенная примесь:	0,06%	0,10%
- Общее количество примеси:	0,2%	0,3%

* Результаты исследования стабильности, Условия длительного хранения: 25 °C/60% отн. влажности

- 15 **Таблица 3** Профили примеси лизиноприла таблеток лизиноприла/амлодипина 20 мг/5 мг по данному изобретению и по предварительному уровню техники

	Таблетки лизиноприла/амлодипи на 20 мг/5 мг	Таблетки лизиноприла/амлодипи на 20 мг/5 мг
- примесь С (S, S, S-DKP):	BDL	0,13%
- любая другая	0,07%	BDL
неопределенная		
- Общее количество	0,1%	0,2%
примеси:		

BDL = ниже предела игнорирования (0,05%)

* Результаты исследования стабильности, Условия длительного хранения: 25 °C/60% отн. влажности

Эти результаты показывают, что таблетки, изготовленные согласно изобретению, имеют более низкий общий уровень примесей, чем эквивалентные таблетки предыдущего уровня техники. В частности, уровень S,S,S-дикетопиперазина (S,S,S-DKP) лизиноприла значительно ниже в композициях по изобретению, чем в композициях, известных из EP1765342B1.

Пример 5

10 Растворимость новых таблеток согласно Примерам 1 и 2 сравнивали с препаратами, описанными в источнике *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 20(1) («Peikova»).

Установлено, что при тех же условиях (500 мл среды с pH = 1,2; 50 об/мин) таблетки по изобретению имеют лучшую растворимость по сравнению с продуктами, описанными в источнике *Peikova*. Растворимость обоих активных ингредиентов в препаратах по источнику *Peikova* составляет 60-70% в течение 15 мин; для сравнения — новые продукты по Примерам 1 и 2 показали растворимость обоих активных ингредиентов на уровне более 85% в течение 15 минут.

Это является преимуществом, особенно для лизиноприла, имеющего меньшую проницаемость (BCS класс III) и, как следствие, большую межиндивидуальную 20 вариабельность фармакокинетических параметров среди пациентов.

Пример 6

Эффект от наличия безводного дикальцийфосфата в таблетках лизиноприла/амлодипина

- Для оценки стабильности состава с безводным дикальцийфосфатом и без него приготовили таблетки лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг и поместили их в камеры
- 5 для испытания на стабильность в течение 24 месяцев в условиях 25 °C/60% относительной влажности.

ТАБЛИЦА 4: Композиция испытательных препаратов

Таблетки лизиноприла/амлодипина 20 мг/10 мг		
	Сравнительный пример А	Пример 1
Ингредиент	Количество (% масс./масс.)	
Лизиноприл (как дигидрат)	5,45	5,45
Безводный дикальцийфосфат	/	2,50
Маннитол	72,58	73,58
Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал	10,00	10,00
Натрия крахмалгликолят типа А	7,00	4,00
Амлодипин (как безилат)	3,47	3,47
Стеаратом магния	1,50	1,50

Безводный двухзамещенный фосфат кальция – DI-CAFOS A 12 (Budenheim, Вена, Австрия) имеет размер частиц менее 45 мкм.

- 10 Продукты хранили в течение 30 дней в условиях 25 °C/60% относительной влажности, а профиль примеси анализировали с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Были обнаружены следующие продукты деградации, которые являются производными от амлодипина:

ТАБЛИЦА 5: Продукты деградации, производные от амлодипина

	Сравнительный пример А	Пример 1
Примесь	%	%
RRT 0,16	0,01	ND
RRT 0,47	0,02	ND

Примесь В	ND	0,002
Примесь С	0,01	0,01
Примесь Е	0,01	ND
Примесь F	0,03	0,02
RRT 1,30	0,004	ND
RRT 1,40	0,004	ND
RRT 1,48	0,01	ND
RRT 1,65	0,01	ND
Дехлор. примесь	0,01	0,01
ВСЕГО	0,10	0,04

RRT = относительное время удержания; ND = не обнаружено

Обнаруженные продукты деградации, которые являются производными от лизиноприла, показаны в Таблице 6.

ТАБЛИЦА 6: Продукты деградации, производные от лизиноприла

	Сравнительный пример А	Пример 1
Примесь	%	%
RRT 0,63	0,04	ND
Примесь А	0,03	0,01
Примесь Е	0,14	0,03
Примесь С	0,07	0,06
RRT 3,05	0,06	0,05
ВСЕГО	0,33	0,16

- 5 Вывод – препарат по настоящему изобретению, содержащий 2,5% масс./масс. безводного дикальцийфосфата, продемонстрировал заметно меньшее разложение как лизиноприла, так и амлодипина, по сравнению с препаратом А, в котором безводный дикальцийфосфат отсутствует.

Формула изобретения

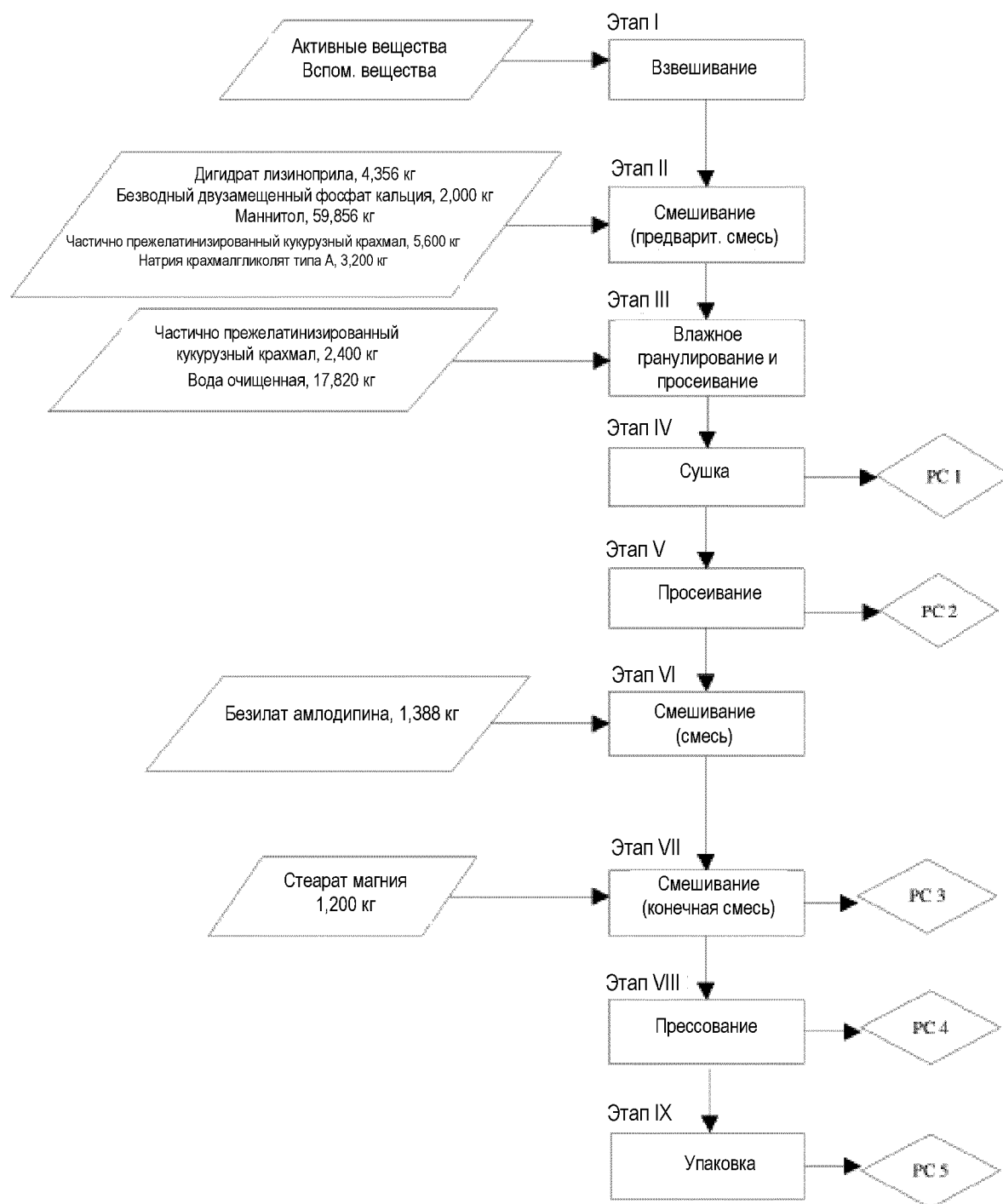
1. Фармацевтический препарат, включающий в себя
 - а) первый активный ингредиент, являющийся лизиноприлом или его солью
 - или гидратом;
 - б) второй активный ингредиент, являющийся амлодипином или его солью
 - или гидратом;
 - в) объемный разбавитель;
 - д) необязательно, один или более дополнительных адъювантов и/или
 - вспомогательных веществ; и
 - е) безводный двухосновный фосфат кальция в количестве от 0,1 до 10% масс./масс.
2. Фармацевтический препарат по п.1, в котором безводный двухосновный фосфат кальция присутствует в количестве от 1% до 5% масс./масс., предпочтительно от 2% до 3% масс./масс.
3. Фармацевтический препарат по п.1 или 2, в котором медианный (D50) размер частиц безводного двухосновного фосфата кальция составляет от 1 до 10 мкм.
4. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту, в котором объемным разбавителем является полиол.
5. Фармацевтический препарат по п.4, в котором полиол выбран из группы, состоящей из изомальта, лактитола, маннитола, сорбитола и ксилитола.
6. Фармацевтический препарат по п.5, в котором полиол является маннитолом.
7. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту, который дополнительно включает в себя одно или более из вяжущих веществ, разрыхлителей, лубрикантов, наполнителей или вспомогательных веществ для гранулирования.
8. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту, в котором первый и второй активные ингредиенты присутствуют в соотношении от 1:3 до 3:1.

9. Фармацевтический препарат по любому из предыдущих пунктов в форме прессованной таблетки.
10. Фармацевтический препарат по п.9, в котором указанная таблетка имеет массу между 50 и 500 мг.
- 5 11. Фармацевтический препарат по п.9 или 10, включающий в себя первый активный ингредиент в количестве между 5 и 25 мг в одной таблетке.
12. Фармацевтический препарат по любому из пп. 9–11, включающий в себя второй активный ингредиент в количестве между 5 и 25 мг в одной таблетке.
- 10 13. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту для применения в медицине.
14. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1–12 для лечения гипертонии.
15. Способ приготовления фармацевтического препарата по любому из пп. 1–12, включающий в себя этапы
- а) объединения первого активного ингредиента, объемного разбавителя и, 15 необязательно, одного или более адъювантов и/или вспомогательных веществ и их гомогенизации;
- б) добавления раствора вяжущего вещества;
- с) гранулирование продукта по этапу b);
- д) сушка в условиях атмосферного давления;
- 20 е) добавление второго активного ингредиента для формирования нефасованной массы препарата.
16. Способ по п.15, включающий в себя дополнительный этап добавления лубриканта.
17. Способ по п.15 или 16, включающий в себя дополнительный этап формирования 25 таблеток из нефасованной массы препарата.
18. Способ по п.17, включающий в себя дополнительный этап нанесения покрытия на указанные таблетки.

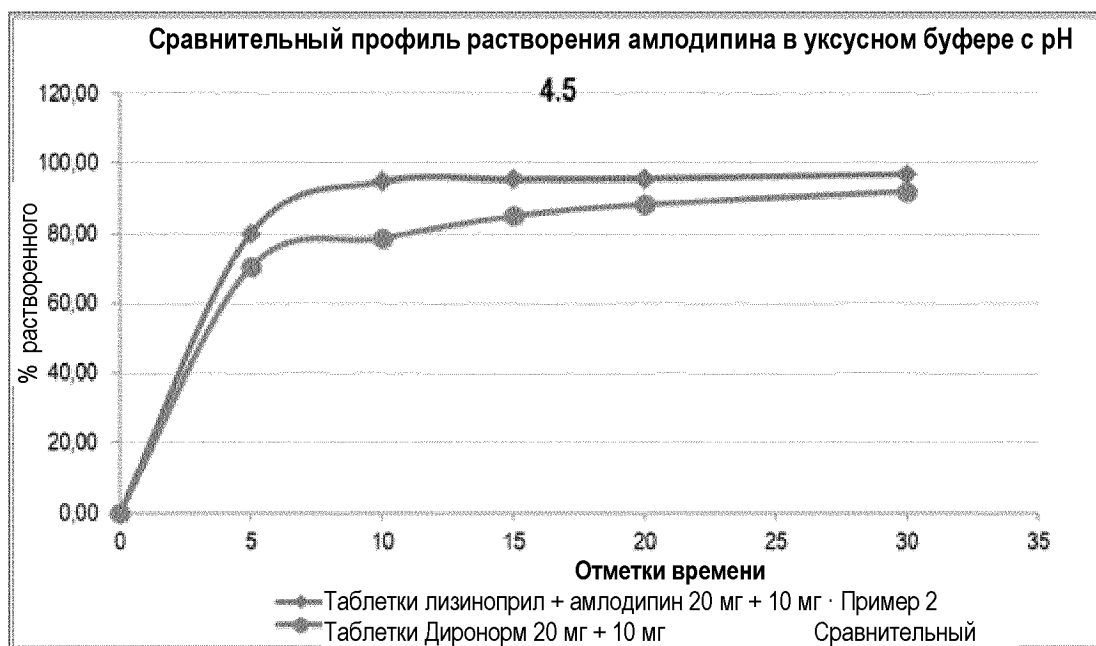
Формула изобретения
(измененная по статье 34)

1. Фармацевтический препарат, включающий в себя
 - а) первый активный ингредиент, являющийся лизиноприлом или его солью
 - или гидратом;
 - б) второй активный ингредиент, являющийся амлодипином или его солью
 - или гидратом;
 - в) объемный разбавитель;
 - д) необязательно, один или более дополнительных адъювантов и/или
 - вспомогательных веществ; и
 - е) безводный двухосновный фосфат кальция в количестве от 1 до 10% масс./масс.
2. Фармацевтический препарат по п.1, в котором безводный двухосновный фосфат кальция присутствует в количестве от 1% до 5% масс./масс., предпочтительно от 2% до 3% масс./масс.
3. Фармацевтический препарат по п.1 или 2, в котором медианный (D50) размер частиц безводного двухосновного фосфата кальция составляет от 1 до 10 мкм.
4. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту, в котором объемным разбавителем является полиол.
5. Фармацевтический препарат по п.4, в котором полиол выбран из группы, состоящей из изомальта, лактитола, маннитола, сорбитола и ксилитола.
6. Фармацевтический препарат по п.5, в котором полиол является маннитолом.
7. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту, который дополнительно включает в себя одно или более из вяжущих веществ, разрыхлителей, лубрикантов, наполнителей или вспомогательных веществ для гранулирования.
8. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту, в котором первый и второй активные ингредиенты присутствуют в соотношении от 1:3 до 3:1.

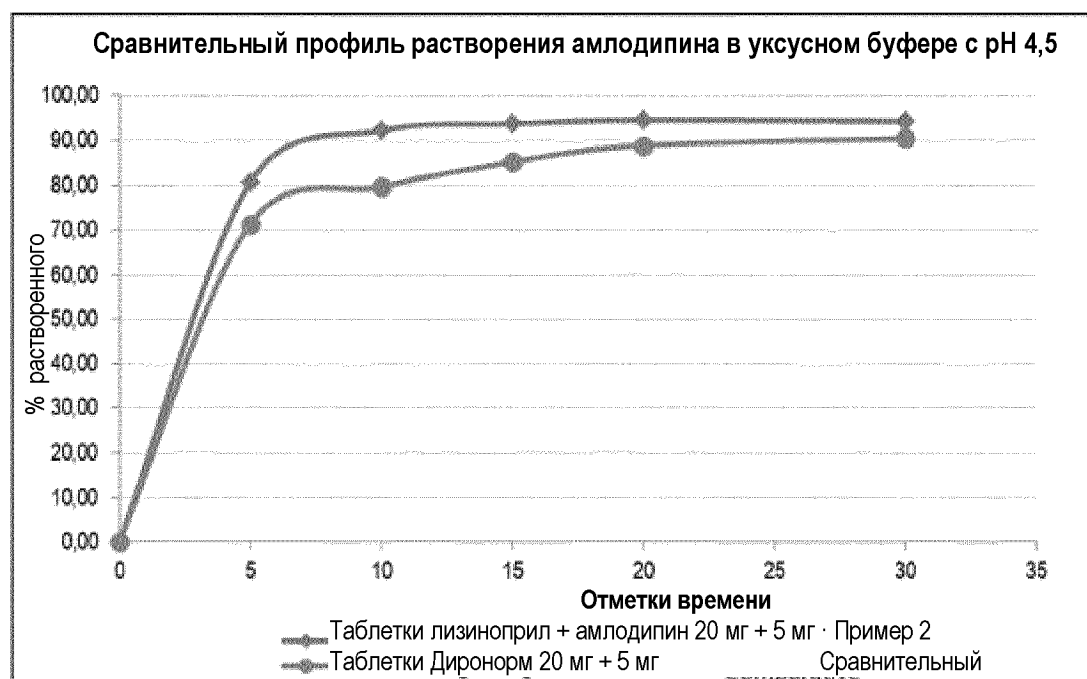
9. Фармацевтический препарат по любому из предыдущих пунктов в форме прессованной таблетки.
10. Фармацевтический препарат по п.9, в котором указанная таблетка имеет массу между 50 и 500 мг.
- 5 11. Фармацевтический препарат по п.9 или 10, включающий в себя первый активный ингредиент в количестве между 5 и 25 мг в одной таблетке.
12. Фармацевтический препарат по любому из пп. 9–11, включающий в себя второй активный ингредиент в количестве между 5 и 25 мг в одной таблетке.
- 10 13. Фармацевтический препарат по любому предыдущему пункту для применения в медицине.
14. Фармацевтический препарат по любому из пп. 1–12 для лечения гипертонии.
15. Способ приготовления фармацевтического препарата по любому из пп. 1–12, включающий в себя этапы
- а) объединения первого активного ингредиента, объемного разбавителя и, 15 необязательно, одного или более адъювантов и/или вспомогательных веществ и их гомогенизации;
- б) добавления раствора вяжущего вещества;
- с) гранулирование продукта по этапу b);
- д) сушка в условиях атмосферного давления;
- 20 е) добавление второго активного ингредиента для формирования нефасованной массы препарата.
16. Способ по п.15, включающий в себя дополнительный этап добавления лубриканта.
17. Способ по п.15 или 16, включающий в себя дополнительный этап формирования 25 таблеток из нефасованной массы препарата.
18. Способ по п.17, включающий в себя дополнительный этап нанесения покрытия на указанные таблетки.



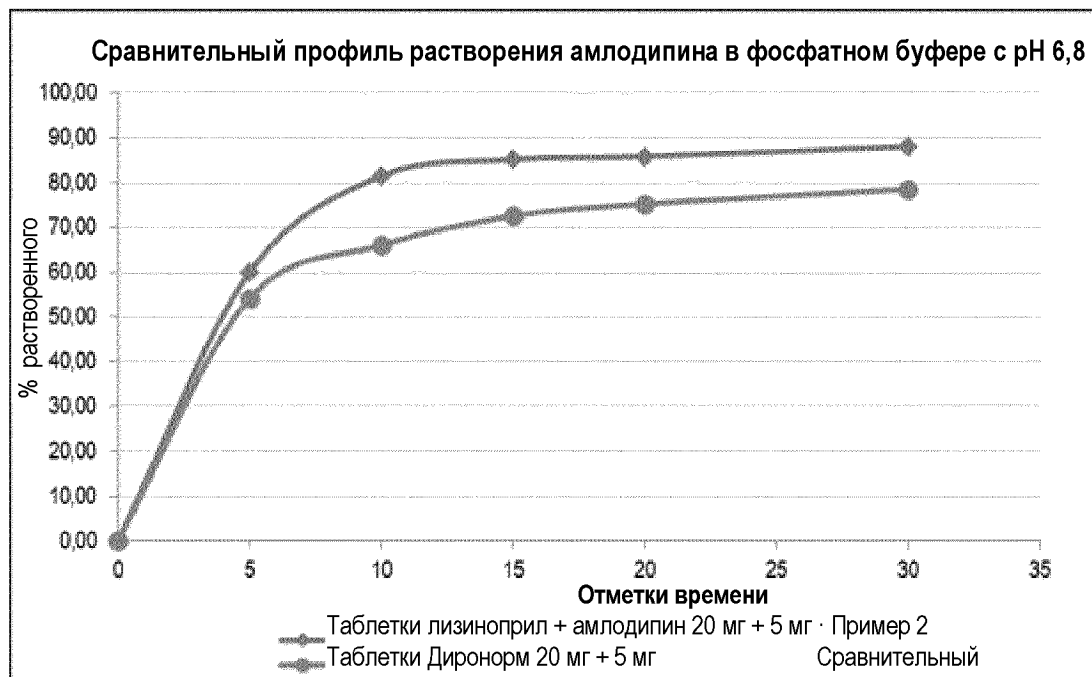
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4