



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014111474/15, 23.08.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.08.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
26.08.2011 IN 2395/MUM/2011;
26.08.2011 IN 2399/MUM/2011;
27.08.2011 IN 2411/MUM/2011

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2015 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 10.12.2015 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: CN 101249083 A, 27.08.2008. US 4942040
A, 17.07.1990. EP 0356699 A1 (DR.
RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH &
CO), 07.03.1990. CN 102145000, 10.08.2011. NZ
548971 A, 30.04.2008. WO 2007010501, 25.01.2007.
RU 2372918 C2, 20.11.2009.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.03.2014(86) Заявка РСТ:
IB 2012/054257 (23.08.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/030725 (07.03.2013)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КОДГУЛЕ Мандар Мадхукар (IN),
НАКХАТ Премчанд Даличанджи (IN),
ГУПТА Амит (IN),
ДЖАИН Гириш Кумар (IN)

(73) Патентообладатель(и):

ВОКХАРДТ ЛИМИТЕД (IN)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой фармацевтическую лекарственную форму для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, пригодную для введения один раз в день, содержащую комбинацию фиксированных доз метопролола или его фармацевтически приемлемой соли в форме с замедленным высвобождением, амлодипина или валсартана

или олмесартана или лизиноприла или эналаприла или их фармацевтически приемлемые соли и одного или нескольких контролирующей скорость полимерных наполнителей, включающих полимеры целлюлозы или их производные, и полимеры акриловой кислоты или их производные, которые образуют два слоя на метопрололе или его фармацевтически приемлемой соли, где лекарственная форма

обладает профилем растворения таким, что менее 6% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается в течение 1 часа. Изобретение обеспечивает по крайней мере

10% улучшение показателей кровяного давления после 3-х месяцев лечения. 4 н. и 16 з.п. ф-лы, 10 пр., 18 табл.

R U 2 5 7 0 7 5 2 C 2

R U 2 5 7 0 7 5 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014111474/15, 23.08.2012**(24) Effective date for property rights:
23.08.2012

Priority:

(30) Convention priority:
26.08.2011 IN 2395/MUM/2011;
26.08.2011 IN 2399/MUM/2011;
27.08.2011 IN 2411/MUM/2011(43) Application published: **10.10.2015 Bull. № 28**(45) Date of publication: **10.12.2015 Bull. № 34**(85) Commencement of national phase: **26.03.2014**(86) PCT application:
IB 2012/054257 (23.08.2012)(87) PCT publication:
WO 2013/030725 (07.03.2013)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**KODGULE Mandar Madkhukar (IN),
NAKKhAT Premchand Dalichandzhi (IN),
GUPTA Amit (IN),
DZhAIN Girish Kumar (IN)**

(73) Proprietor(s):

VOKKkARDT LIMITED (IN)(54) **METHOD OF TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry and represents a pharmaceutical dosage form for treating cardiovascular diseases and introduced once a day, containing a combination of fixed doses of metoprolol or its pharmaceutically acceptable salt in the sustained-release form, amlodipine, or valsartan, or olmesartan, or lisinopril, or enalapril, or their pharmaceutically acceptable salts, and one or more speed-control polymeric excipients containing cellulose

polymers or their derivatives, and acrylic acid polymers or their derivatives, which form two layers on metoprolol or their pharmaceutically acceptable salt, wherein the dosage form possesses such a solution profile that less than 6% of metoprolol or its pharmaceutically acceptable salt releases for 1 hour.

EFFECT: invention provides min 10% improved blood pressure after 3 months of treatment.

20 cl, 10 ex, 18 tbl

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки терапевтически синергической фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, где эта лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением и одного или нескольких из блокатора кальциевых каналов, блокатора рецепторов ангиотензина-II или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами.

Уровень техники изобретения

Термин «сердечно-сосудистое заболевание или нарушение» предназначен для обозначения любого сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, известного в данной области техники, включая застойную сердечную недостаточность, осложнения, связанные с сахарным диабетом, гипергомоцистеинемию, гиперхолестеринемию, атеросклероз, воспалительное заболевание сердца, порок клапана сердца, рестеноз, гипертензию (например, легочную гипертензию, лабильную гипертензию, идиопатическую гипертензию, гипертензию при низком уровне ренина, солечувствительную гипертензию, солечувствительную гипертензию при низком уровне ренина, тромбоэмболическую легочную гипертензию; гипертензию, вызванную беременностью; реноваскулярную гипертензию; зависимую от гипертензии терминальную стадию почечной недостаточности, гипертензию, связанную с сердечно-сосудистыми хирургическими вмешательствами, гипертензию с гипертрофией левого желудочка и тому подобное), диастолическую дисфункцию, заболевание коронарных артерий, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, артериосклероз, атерогенез, цереброваскулярное заболевание, стенокардию (включая хроническую, стабильную, нестабильную и вариантную (Принцметала) стенокардию), аневризму, ишемическую болезнь сердца, ишемию головного мозга, ишемию миокарда, тромбоз, агрегацию тромбоцитов, адгезию тромбоцитов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры, васкулярные или невазкулярные осложнения, связанные с использованием медицинского оборудования, повреждение сосудистой или несосудистой стенки, заболевание периферических сосудов, гиперплазию интимы после чрескожной, чреспросветной коронарной ангиографии, сосудистую трансплантацию, аорто-коронарное шунтирование, тромбоэмболические осложнения, постангиопластический рестеноз, воспаление коронарных бляшек, эмболию, инсульт головного мозга, шок, аритмию, фибрилляцию предсердий или трепетание предсердий, тромботическую окклюзию и изолированный инсульт и тому подобное.

Многие индивидуумы подвержены повышенному риску развития у них серьезных угрожающих жизни сердечно-сосудистых патологических состояний, включая инфаркт (сердечный приступ), остановку сердца, застойную сердечную недостаточность, инсульт головного мозга, заболевание периферических сосудов и/или перемежающуюся хромоту. Факторы риска являются многочисленными и широко распространенными среди всего мирового населения. К их числу относятся курение, диабет, гиперхолестеринемия (высокий уровень холестерина в сыворотке крови), гипертензия, стенокардия, системная красная волчанка, предшествующие сердечные приступы или инсульты, гемодиализ, повышенный уровень гомоцистеина, ожирение, малоподвижный образ жизни, трансплантация органов, атеросклероз и другие. Существует необходимость в безопасном и удобном фармацевтическом препарате, который мог бы эффективно уменьшать риск возникновения сердечно-сосудистого патологического состояния у индивидуумов, которые подвержены этим факторам риска.

Способы лечения и лекарственные препараты, открытые или известные в данной области техники для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включают без ограничений бета-блокаторы, например, атенолол, метопролол, надолол, окспренолол, пиндолол, пропранолол, тимолол; альфа-блокаторы, например, доксазозин, фентоламин, индорамин, феноксibenзамин, празозин, теразозин, толазолин; смешанные альфа- и бета-блокаторы, например, буциндолол, карведилол и лабеталол.

Бета-блокатор, например метопролол, действует путем блокирования адренергической стимуляции сердца и таким образом уменьшает потребность в кислороде сердечной ткани. По-видимому, это объясняет их благоприятное действие при стенокардии и кардиозащитное действие при инфаркте миокарда. Кроме того, бета-блокаторы нормализуют кровяное давление у значительной части пациентов с артериальной гипертензией, что, вероятно, обусловлено дополнительным действием по регуляции периферического сопротивления сосудов кровотоку.

Метопролол (Формула I) представляет собой бета I-селективный (кардиоселективный) адреноблокирующий агент. Он является коммерчески доступным в виде двух солей; одна из них является солью винной кислоты, доступной как таблетки Lopressor®, а другая является солью янтарной кислоты, доступной как таблетки Toprol®-XL. Таблетки Toprol®-XL содержат 23,75 мг, 47,5 мг, 95 мг и 190 мг сукцината метопролола, что эквивалентно 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг тартрата метопролола, Фармакопея США, соответственно. Метопролол показан при лечении гипертензии, сердечной недостаточности и стенокардии.

Начальная терапия диуретиком или бета-блокатором являлась обычным первым подходом при лечении сердечно-сосудистых нарушений. Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина также являются эффективными в качестве терапии первой линии. Поэтому для выбора агентов для начальной терапии из вышеуказанных классов необходим врач.

Блокаторы кальциевых каналов играют важную роль в сократительных процессах сердечной мышцы и гладкой мускулатуры сосудов путем регуляции движения внеклеточных ионов кальция в эти клетки через специальные ионные каналы. Блокаторы кальциевых каналов осуществляют свое действие путем блокирования потенциал-зависимых кальциевых каналов (ПЗКК) в сердечной мышце и кровеносных сосудах. Это снижает количество внутриклеточного кальция, приводя к уменьшению мышечного сокращения. В сердце уменьшение количества кальция, доступного для каждой систолы, приводит к уменьшению сердечной сократимости. В кровеносных сосудах уменьшение количества кальция приводит к уменьшению сокращения гладкой мускулатуры сосудов и, таким образом, к увеличению диаметра артерий (БКК не действуют на гладкую мускулатуру вен), явление, которое называется вазодилатация.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), также известные как антагонисты рецепторов ангиотензина-II, антагонисты AT1-рецепторов или «сартаны», представляют собой группу лекарственных препаратов, которые модулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Свое основное применение они находят в лечении гипертензии (высокого кровяного давления), диабетической нефропатии (повреждения почек, вызванное диабетом) и застойной сердечной недостаточности. Блокаторы рецепторов ангиотензина-II блокируют активацию AT1-рецепторов ангиотензина-II. Блокада AT1-рецепторов помимо других действий непосредственно вызывает вазодилатацию, уменьшает секрецию вазопрессина и уменьшает синтез и секрецию альдостерона. Совместное действие снижает кровяное давление.

Ингибиторы АПФ или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

представляют собой группу лекарственных препаратов, используемых в основном для лечения гипертензии (высокого кровяного давления) и застойной сердечной недостаточности, хотя они также могут быть назначены при сердечной недостаточности, диабетической нефропатии, почечной недостаточности, системном склерозе, гипертрофии левого желудочка и других заболеваниях. Первоначально синтезированные из химических соединений, обнаруженных в яде гремучей змеи, они ингибируют ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который является компонентом регулирующей кровяное давление ренин-ангиотензиновой системы.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одним из механизмов поддержания кровяного давления является высвобождение белка, называемого ренин, из клеток в почках (точнее в юкстагломерулярном аппарате). Это продуцирует еще один белок ангиотензин, который дает сигнал надпочечникам продуцировать альдостерон. Эта система активируется в ответ на падение кровяного давления (гипотензию), а также является маркером проблем с водно-солевым балансом в организме, так как пониженная концентрация натрия в дистальных канальцах почек уменьшает объем крови и стимуляцию почек симпатической нервной системой. В таких ситуациях в почках высвобождается ренин, который действует как фермент и отщепляет все, кроме первых 10 аминокислотных остатков ангиотензиногена (белка, синтезируемого в печени и циркулирующего в крови). Эти 10 остатков известны как ангиотензин I. Ангиотензин I затем превращается в ангиотензин II при помощи ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Таким образом, они снижают артериолярное сопротивление и повышают венозную емкость; повышают объемную скорость потока крови сердца, сердечный индекс, систолическую работу и объем; снижают реноваскулярное сопротивление; и приводят к повышенному натрийурезу (выведение натрия с мочой).

На основе течения заболевания и диагноза врачи, как правило, назначают пациенту комбинацию двух или нескольких антигипертензивных препаратов. Предполагается, что такие комбинации обеспечат лучший контроль над различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Указанные комбинации могут приниматься в виде двух отдельных лекарственных препаратов, вводимых по отдельности одновременно или в разное время. Некоторые комбинации фиксированных доз антигипертензивных препаратов доступны на рынке. Всегда, когда это возможно, комбинация фиксированных доз применяется врачами, чтобы упростить режим дозирования. Некоторые из коммерчески доступных комбинаций сердечно-сосудистых лекарственных препаратов включают в себя Lopressor HCT® (метопролол и гидрохлоротиазид); Valturna® (алискирена гемифумарат и валсартан); Exforge HCT® (амлодипина безилат, гидрохлоротиазид); Exforge® (амлодипина безилат и валсартан); Diovan HCT® (гидрохлоротиазид и валсартан); Twynsta® (амлодипина безилат и телмисартан); Micardis HCT® (гидрохлоротиазид и телмисартан); Нузаар® (гидрохлоротиазид и лозартан калия); Avalide® (гидрохлоротиазид и ирбесартан); Atacand HCT® (кандесартан цилексетил и гидрохлоротиазид); Tribenzor® (амлодипина безилат, гидрохлоротиазид и ольмесартан медоксомил); Azor® (амлодипина безилат и олмесартан медоксомил); Benicar HCT® (гидрохлоротиазид и ольмесартан медоксомил); Vaseretic® (эналаприла малеат и гидрохлоротиазид); Quinaretic® (гидрохлоротиазид и хинаприла гидрохлорид); Accuretic® (гидрохлоротиазид и хинаприла гидрохлорид); Zestoretic® (гидрохлоротиазид

и лизиноприл); Prinzide® (гидрохлоротиазид и лизиноприл); Lotrel® (амлодипина безилат и беназеприла гидрохлорид); Lotensin НСТ® (беназеприла гидрохлорид и гидрохлоротиазид); Carozide® (каптоприл и гидрохлоротиазид) и Tarka® (трандолаприл и верапамила гидрохлорид). Однако эти комбинации фиксированных доз не дают врачу
5 возможность изменять дозы лекарственных препаратов в этих комбинациях фиксированных доз в соответствии с потребностью пациента.

Сердечно-сосудистые комбинации также назначают вместе с другими лекарственными препаратами, таким как кардиопротекторы, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антикоагулянты, нейролептики и т.д. Многократное введение лекарственного препарата,
10 сложная схема приема лекарственного препарата и частое введение дозы усложняют соблюдение пациентом инструкций по приему лекарственного препарата. Так как сердечно-сосудистые нарушения часто являются хроническими нарушениями, сложная схема лечения, включающая прием нескольких лекарственных препаратов, оказывает отрицательное влияние на жизнь пациента, приводя к несоблюдению им рекомендаций
15 по лечению. Большинство пациентов, как правило, довольно часто забывает соблюдать схему приема лекарственного препарата. Кроме того, для врача становится трудным назначить правильные дозы различных лекарственных препаратов, когда они применяются в комбинации. Также из-за сложности схемы приема фармацевту трудно объяснить подлежащему лечению пациенту схему лечения. Таким образом, несоблюдение
20 схемы лечения происходит на всех трех уровнях, т.е. на уровне врача, фармацевта и пациента. Для улучшения соблюдения схемы лечения существует потребность в упаковке, обеспечивающей необходимое соблюдение схемы лечения, которая понятна пациенту без объяснения и содержит соответствующие комбинации фиксированных доз.

В патенте США № 4572909 раскрыт амлодипин; в патенте США № 4446325 раскрыт
25 аранидипин; в патенте США № 4772596 раскрыт азелнидипин; в патенте США № 4220649 раскрыт барнидипин; в патенте США № 4448964 раскрыт бенидипин; в патенте США № 5856346 раскрыт клеvidипин; в патент США № 4466972 раскрыт исрадипин; в патенте США № 4885284 раскрыт эфонидипин, и в патенте США № 4264611 раскрыт фелодипин.

30 В патенте США № 5399578 раскрыт валсартан; в Европейском патенте № 0502314 раскрыт телмисартан; в патенте США № 5138069 раскрыт лозартан; в патенте США № 5270317 раскрыт ирбесартан; в патентах США №№ 5583141 и 5736555 раскрыт азилсартан; в патенте США № 5196444 раскрыт кандесартан; в патенте США № 5616599 раскрыт олмесартан, и в патенте США № 5185351 раскрыт эпросартан.

35 В патенте США № 4374829 раскрыт эналаприл; в патенте США № 4587258 раскрыт рамиприл; в патенте США № 4344949 раскрыт квинаприл; в патенте США № 4508729 раскрыт периндоприл; в патенте США № 4374829 раскрыт лизиноприл; в патенте США No. 4410520 раскрыт беназеприл; в патенте США № 4508727 раскрыт имидаприл; в патенте США № 4316906 раскрыт зофеноприл; в патентах США №№ 4046889 и 4105776
40 раскрыт каптоприл и в патенте США № 4337201 раскрыт фозиноприл.

Фармацевтические композиции, содержащие блокаторы бета-адренергических рецепторов и/или блокаторы кальциевых каналов, раскрыты в следующих патентных и непатентных документах.

В китайской патентной заявке № 101249083 раскрыт принимаемый два раза в сутки
45 матричный препарат с замедленным высвобождением, содержащий амлодипин и метопролол, в котором 25-45 процентов лекарственного препарата высвобождается в первый час, 45-75 процентов - в четвертый час и более 75% процентов - в восьмой час.

В патентной заявке РСТ № 1999018957 раскрыта фармацевтическая комбинация

атенолола с амлодипина безилатом.

В патенте США № 4942040 раскрыт фармацевтический препарат, обеспечивающий контролируемое и длительное высвобождение как дигидропиридина, например, фелодипина, так и антагониста β -адренорецепторов, а именно метопролола.

5 В работе Kumaravelrajan et al., (Lipids in Health and Disease (2011), 10-51) раскрыта система в виде таблетки с контролируемой пористостью и осмотическим насосом (КПОН) для замедленной доставки нифедипина (NP) и метопролола (MP) в течение периода времени до 12 часов. Разработанная осмотическая система оказалась эффективной в терапии гипертензии несколькими лекарственными средствами.

10 В работе Trenkwalder et al., (Journal of human hypertension, (1995), 9(2), S37-42) раскрыт препарат замедленного высвобождения (ЗВ), сочетающий в себе 5 мг фелодипина и 50 мг метопролола.

В клиническом испытании CTRI/2008/091/000190 проводили рандомизированное открытое многоцентровое исследование в параллельных группах эффективности и
15 безопасности комбинаций фиксированных доз метопролола XL и амлодипина по сравнению с отдельными компонентами комбинации.

В клиническом испытании CTRI/2009/091/000269 проводили неконтролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости комбинации фиксированных доз метопролола и амлодипина при первичной артериальной гипертензии.

20 Фармацевтические композиции, содержащие блокаторы бета-адренергических рецепторов и/или блокаторы рецепторов ангиотензина-II, раскрыты в следующих патентных и непатентных документах.

В патентной заявке PCT № 201128016 раскрыт препарат, включающий в себя компартмент немедленного высвобождения, содержащий блокатор бета-
25 адренергических рецепторов небиволол, и компартмент замедленного высвобождения, содержащий блокатор рецепторов ангиотензина-II лозартан.

В индийской патентной заявке № 2205/MUM/2007 раскрыта фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист β_1 -рецепторов небиволол и блокатор рецепторов ангиотензина-II телмисартан.

30 В индийской патентной заявке № 1324/MUM/2008 раскрыта фармацевтическая композиция блокатора рецепторов ангиотензина-II, такого как лозартан калия, и бета-селективного адреноблокирующего агента сукцинат метопролола, изготовленная по технологии монолитной матрицы.

В клиническом испытании CTRI/2010/091/001438 проводили неконтролируемое
35 исследование по оценке безопасности и эффективности комбинации фиксированных доз олмесартана и сукцината метопролола при ЗВ у пациентов с гипертензией и сердечно-сосудистым заболеванием.

40 Фармацевтические композиции, содержащие блокаторы бета-адренергических рецепторов и/или ингибиторы АПФ, раскрыты в следующих патентных и непатентных документах.

В патентной заявке PCT № 2007010501 ('501) раскрыта принимаемая один раз в сутки фармацевтическая композиция, содержащая бета-блокатор и ингибитор АПФ, в которой бета-блокатор находится в форме с замедленным высвобождением, а ингибитор АПФ находится в форме с немедленным высвобождением. Эта композиция может
45 осуществлять высвобождение метопролола в течение периода времени 12-13 часов.

В заявке на патент США № 20050032879 ('879) раскрыто применение комбинации бета-блокатора и ингибитора АПФ для лечения гипертензии. Высвобождение препаратов из лекарственной формы может осуществляться в течение периода времени 12-15 часов,

и таким образом эта комбинация может обеспечивать достаточное синергическое действие.

В соответствии с Биофармацевтической системой классификации (БСК) метопролол был классифицирован как субстанция класса I, что означает, что он хорошо растворим и обладает высокой проницаемостью. Этот лекарственный препарат легко и полностью всасывается на всем протяжении кишечника, но в значительной степени подвергается пресистемному метаболизму, что приводит к неполной биодоступности (примерно 50%). Амлодипина безилат является типичным представителем класса блокаторов кальциевых каналов, он слабо растворим в воде и умеренно растворим в этаноле. Амлодипин также в значительной степени подвергается пресистемному метаболизму. Таким образом, получение принимаемой один раз в сутки лекарственной формы хорошо растворимого в воде метопролола в виде комбинации фиксированных доз, содержащей метопролол с замедленным высвобождением и хорошо растворимые в воде активные вещества, принадлежащие к блокаторам кальциевых каналов, блокаторам рецепторов ангиотензина-II и ингибиторам АПФ, является сложной задачей для фармацевта.

Ни один из вышеуказанных препаратов из предшествующего уровня техники не является принимаемым один раз в сутки препаратом, содержащим метопролол с замедленным высвобождением и блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина-II или ингибитор АПФ, который является безопасным и обладает улучшенным терапевтическим эффектом по сравнению с существующей индивидуальной лекарственной терапией. В предшествующем уровне техники раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая метопролол в комбинации с одним или несколькими из блокатора кальциевых каналов, блокатора рецепторов ангиотензина-II или ингибитора АПФ, которая не является принимаемой один раз в сутки лекарственной формой с желаемым синергическим терапевтическим эффектом. Комбинация, раскрытая в предшествующем уровне техники, также не направлена на равномерное высвобождение и аспекты, связанные с биодоступностью каждого из метопролола блокатора кальциевых каналов, блокатора рецепторов ангиотензина-II или ингибитора АПФ, при изготовлении в виде принимаемой один раз в сутки лекарственной формы. Авторы настоящего изобретения разработали матричную лекарственную форму, содержащую комбинацию лекарственных препаратов β_1 -блокаторов в комбинации с блокатором кальциевых каналов, блокатором рецепторов ангиотензина-II или ингибитором АПФ. Профиль высвобождения, получаемый из матричных таблеток, был неравномерный и менялся от партии к партии. Было обнаружено, что из-за высоко растворимой и высокой проницаемой природы метопролола трудно составить рецептуру и добиться замедленного высвобождения у принимаемого один раз в сутки препарата в виде матричной лекарственной формы. Кроме того, получение комбинации фиксированных доз, содержащей метопролол с замедленным высвобождением, также представляло собой серьезную проблему, так как трудно было добиться желаемого терапевтического высвобождения этой комбинации в составе однодозовой лекарственной формы. Поэтому существует постоянная потребность в создании новых лекарственных форм, содержащих метопролол с замедленным высвобождением с блокатором кальциевых каналов, блокатором рецепторов ангиотензина-II или ингибитором АПФ, которые являются безопасными и эффективными.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, пригодной для приема один раз в сутки, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с

замедленным высвобождением и одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами.

5 В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, пригодной для приема один раз в сутки, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением и одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами.

10 В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, пригодной для приема один раз в сутки, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением и одного или нескольких ингибиторов АПФ вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения

15 вспомогательными веществами.
В другом аспекте настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, где эта лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз от примерно 25 мг до 200 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением и примерно от

20 2,5 мг до 800 мг одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов.
В другом аспекте настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, где эта лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз от примерно 25 мг до 200 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением и от примерно

25 20 мг до примерно 800 мг блокатора рецепторов ангиотензина-II.
В другом аспекте настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, где эта лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз от примерно 25 мг до 200 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением и от примерно

30 1 мг до примерно 100 мг ингибиторов АПФ.
В другом аспекте принимаемая один раз в сутки фармацевтическая лекарственная форма для лечения сердечно-сосудистых нарушений обладает немедленным высвобождением блокатора кальциевых каналов, блокатора рецепторов ангиотензина-II и ингибитора АПФ.

35 В другом аспекте метопрололовый компонент с замедленным высвобождением лекарственной формы содержит набухающее в воде или нерастворимое в воде инертное ядро, покрытое одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами.

40 В другом аспекте набухающее в воде ядро содержит микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, крахмал или их смеси.

В другом аспекте нерастворимое в воде инертное ядро содержит диоксид кремния, частицы стекла, частицы пластмассовой смолы или их смеси.

В другом аспекте регулирующее скорость высвобождения вспомогательное вещество содержит одно или несколько регулирующих скорость высвобождения полимерных

45 вспомогательных веществ, регулирующих скорость высвобождения неполимерных вспомогательных веществ или их смеси.
В другом аспекте регулирующее скорость высвобождения полимерное вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из одного или нескольких

производных целлюлозы; многоатомных спиртов; сахаридов, камедей или их производных; виниловых производных, полимеров, сополимеров или их смесей; сополимеров малеиновой кислоты; полиалкиленоксидов или их сополимеров; полимеров акриловой кислоты и производных акриловой кислоты; или любых их комбинаций, и 5 регулирующее скорость высвобождения неполимерное вспомогательное вещество выбрано из группы, состоящей из жира, воска, жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты, длинноцепочечного одноатомного спирта или их сложных эфиров или любых их комбинаций.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки 10 фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, где эта лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением и агента, выбранного из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II и одного или нескольких ингибиторов АПФ, вместе с одним или 15 несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами; отличающейся тем, что указанная композиция обладает профилем растворимости, при котором менее 6% метопролола или его соли высвобождается в течение 1 часа и 25%-50% метопролола или его соли высвобождается в течение 6 часов и, по меньшей мере, 90% метопролола высвобождается после 20 часов, где скорость высвобождения 20 измеряется при помощи аппарата для определения скорости растворения типа 2 (Фармакопея США) (лопастной, 50 об/мин) с использованием в качестве среды растворения 500 мл фосфатного буфера pH 6,8 при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные из одного или нескольких 25 следующих веществ: разбавитель, связующее вещество, скользящее вещество, солюбилизатор, смазывающие вещества, разрыхлители, красители, суспендирующий агент, загуститель или вещество, исправляющее вкус.

В другом аспекте фармацевтическая лекарственная форма представляет собой 30 таблетку, капсулу, гранулы, таблетку в таблетке, таблетку(и) в капсуле, гранулы в капсуле, таблетку, распадающуюся в полости рта, двухслойную таблетку, трехслойную таблетку, таблетку с вкладкой или суспензию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения одного или нескольких нарушений, выбранных из гипертензии, застойной сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркта миокарда, атеросклероза, диабетической 35 нефропатии, диабетической кардиомиопатии, почечной недостаточности, заболевания периферических сосудов, гипертрофии левого желудочка, когнитивной дисфункции и хронической сердечной недостаточности, где данный способ включает введение принимаемой один раз в сутки фармацевтической лекарственной формы, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением 40 и агента, выбранного из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II и одного или нескольких ингибиторов АПФ, вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами, пациенту, нуждающемуся в указанном лечении.

45 Варианты осуществления фармацевтической композиции могут включать в себя один или несколько следующих признаков. Например, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут включать в себя разбавители, разрыхлители, связующее вещества, объемобразующие агенты, антиадгезивы, антиоксиданты,

буферные агенты, красители, вкусовые агенты, покрывающие вещества, пластификаторы, стабилизаторы, консерванты, смазывающие вещества, скользящие вещества, хелатирующие агенты и тому подобное, известные из уровня техники и используемые или по отдельности или в комбинации друг с другом.

5 Подробное описание изобретения

При разработке фармацевтической композиции, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола с замедленным высвобождением и блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина-II или ингибиторов АПФ, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что фармацевтическая
10 композиция по настоящему изобретению обеспечивает предсказуемый и равномерный профиль растворимости, приводящий к терапевтически эффективному высвобождению активных веществ в течение периода времени примерно 24 часа.

Настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки фармацевтической композиции метопролола с замедленным высвобождением и активного агента,
15 выбранного из блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина-II и ингибиторов АПФ. Эти комбинации являются не только безопасными и эффективными лекарственными препаратами для лечения сердечно-сосудистого заболевания, но также было обнаружено, что они являются синергическими и обладают повышенной эффективностью. Эта повышенная эффективность упрощает лечение
20 сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы настоящего изобретения разработали безопасную и эффективную принимаемую один раз в сутки терапевтически синергическую фармацевтическую композицию, содержащую метопролол в форме с замедленным высвобождением и агент, выбранный из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного
25 или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II и одного или нескольких ингибиторов АПФ. В ходе предварительных исследований авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что комбинированная терапия приводит к улучшению, по меньшей мере, на 10% ответа индивидуума, по сравнению монотерапией.

Используемый здесь термин «метопролол» относится к основанию метопролола
30 или к его любой фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления изобретения соль метопролола представляет собой соль янтарной кислоты или соль винной кислоты.

В одном варианте осуществления изобретения лекарственная форма с фиксированной дозой содержит 23,75 мг, 47,5 мг, 95 мг и 190 мг сукцината метопролола, что
35 эквивалентно 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг тартрата метопролола, или эквивалентно 9,75 мг, 19,5 мг, 39 мг и 78 мг основания метопролола, соответственно.

Используемый здесь термин «блокатор кальциевых каналов» относится к основанию блокатора кальциевых каналов или к его любой фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

40 Используемый здесь термин «блокатор рецепторов ангиотензина-II» относится к основанию блокатора рецепторов ангиотензина-II или к его любой фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

Используемый здесь термин «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента» или «ингибитор АПФ» относится к основанию ингибитора ангиотензинпревращающего
45 фермента или к его любой фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

Используемый здесь термин «соль» относится к любой фармацевтически приемлемой соли (например, кислоты или основания) химического соединения по настоящему изобретению, которая при введении субъекту способна образовывать химическое

соединение по настоящему изобретению или его активный метаболит или остаток. Как известно специалистам в данной области техники, «соли» химических соединений по настоящему изобретению могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают в себя без ограничений соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, п-толуолсульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафтален-2-сульфоновую, бензолсульфоновую кислоту и тому подобное. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы в получении солей, пригодных в качестве промежуточных продуктов при получении химических соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей. Примеры оснований включают в себя без ограничений гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния), аммиак, химические соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и тому подобное. Примеры солей включают в себя без ограничений ацетат, адипат, альгинат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, додецилсульфат, циклопентанпропионат, этансульфонат, фумарат, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и тому подобное.

Используемый здесь термин «сложный эфир» относится к любому фармацевтически приемлемому сложному эфиру химического соединения по настоящему изобретению, который при введении субъекту способен образовывать химическое соединение по настоящему изобретению или его активный метаболит или остаток. Типичные примеры сложного эфира включают в себя медоксимил, цилексетил и тому подобное.

Применительно к целям настоящего изобретения термин «один раз в сутки» означает, что композиция по настоящему изобретению вводится только один раз в течение периода времени, равного 24 часам, обеспечивая тем самым терапевтически благоприятный уровень активных агентов в крови.

Используемый здесь термин «комбинация фиксированных доз» относится к комбинации двух или более активных агентов, объединенных в однодозовую лекарственную форму, в определенных дозах.

Термин «соблюдение схемы лечения» описывает желание или степень, с которыми пациент правильно придерживается назначенного курса лечения.

Используемый здесь термин «терапевтически синергический» относится к терапевтическому эффекту, достигаемому путем лечения комбинацией фиксированных доз, который превосходит оптимальный эффект, достигаемый при монотерапии, связанный с тем, что те же лекарственные препараты применяются в комбинации. Например, X представляет собой терапевтический эффект, обеспечиваемый лекарственным препаратом «А», а Y представляет собой терапевтический эффект, обеспечиваемый лекарственным препаратом «В» при введении, таким образом, когда лекарственные препараты «А» и «В» вводятся вместе, то ожидаемый терапевтический эффект должен быть «X+Y», но когда терапевтический эффект, достигаемый путем совместного введения обоих лекарственных препаратов в комбинации фиксированных доз, превосходит «X+Y», т.е. составляет «(X+Y)*Z», где Z больше 1, то такая комбинация

называется терапевтически синергической.

Используемый здесь термин «инертное ядро» включает в себя ядро, которое является нерастворимым в воде и ненабухающим.

Используемый здесь термин «нерастворимый» относится к инертному ядру, которое
5 не растворяется в воде.

Используемый здесь термин «ненабухающий» относится к инертному ядру, которое после 24 часов набухает на 20% или менее.

Используемый здесь термин «таблетка со вставкой» или «таблетка с вкладкой» относится к типу слоистой таблетки, в которой ядро таблетки не полностью окружено
10 покрытием, а вместо этого верхняя поверхность остается полностью открытой.

Используемый здесь термин «помещенный в указанный слой» означает, что таблетка метопролола может находиться в любом положении в указанном слое.

Используемый здесь термин «биодоступный» включает в себя без ограничений скорость и степень, с которыми активный агент(ы) становится доступным в месте
15 действия после введения.

Термин « C_{max} » означает наивысшую концентрацию лекарственного препарата в плазме крови, достигаемую в интервале между приемами лекарственного препарата.

Термин « T_{max} » означает период времени с момента введения лекарственной формы, за который концентрация активного агента в плазме крови достигает наивысшей
20 концентрации в плазме крови в интервале между приемами лекарственного препарата.

Используемый здесь термин « $ППК_{0-t}$ » означает площадь под кривой концентрация в плазме-время от момента введения лекарственного препарата до последней измеренной концентрации во время t .

Используемый здесь термин « $ППК_{0-\infty}$ » означает площадь под кривой концентрация в плазме-время, экстраполированной до бесконечного времени.

Термин «средний» перед фармакокинетическим параметром (например, среднее T_{max}) представляет собой среднее значение, полученное для группы пациентов или
здоровых добровольцев.

Настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки терапевтически синергической фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых
30 нарушений, где эта лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз метопролола с замедленным высвобождением и агента, выбранного из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного или нескольких блокаторов
35 рецепторов ангиотензина-II и одного или нескольких ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами.

Блокаторы кальциевых каналов могут быть выбраны без ограничений из одного или нескольких следующих веществ: амлодипин, бепридил, клентиазем, дилтиазем,
40 фендилин, галлопамил, мибефрадил, прениламин, семотиадил, теродилин, элгодипин, лацидипин, лерканидипин, манидипин, никардипин, нифедипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, флунаризин, лидофлазин, ломеризин, бенциклан, этафенон, пергексиллин, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, цилнидипин, клеvidипин, исрадипин, эфонидипин, фелодипин, пранидипин и верапамил.

В одном варианте осуществления изобретения блокатор кальциевых каналов представляет собой амлодипин или нифедипин или оба этих веществ.

Предпочтительная соль блокатора кальциевых каналов включает в себя амлодипина безилат, бепридила гидрохлорид, дилтиазема гидрохлорид, никардипина гидрохлорид

и верапамила гидрохлорид.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II могут быть выбраны без ограничений из одного или нескольких следующих веществ: валсартан, телмисартан, ирбесартан, лозартан, азилсартан, кандесартан, эпросартан и олмесартан.

5 В одном варианте осуществления изобретения блокатор рецепторов ангиотензина-II представляет собой валсартан или олмесартан или оба этих веществ.

Предпочтительная соль или сложный эфир блокатора рецепторов ангиотензина-II включает в себя лозартан калия, кандесартан цилексетил, олмесартан медоксомил и эпросартан мезилат.

10 Ингибиторы АПФ могут быть выбраны без ограничений из одного или нескольких следующих веществ: беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, эналаприлат, фозиноприл, рентиаприл, забициприл, спираприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприлат, трандолаприл, зофеноприл и хинаприл.

15 В одном варианте осуществления изобретения ингибиторы АПФ представляют собой лизиноприл или эналаприл или оба этих веществ.

Предпочтительная соль или сложный эфир ингибитора АПФ включает в себя беназеприла гидрохлорид, эналаприла малеат, фозиноприл натрия, лизиноприла дигидрат, периндоприла эрбумин и хинаприла гидрохлорид.

20 В одном варианте осуществления изобретения, когда принимаемая один раз в сутки терапевтически синергическая фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению содержит метопролол в форме с замедленным высвобождением и блокатор кальциевых каналов, количество метопролола и блокатора кальциевых каналов в этой лекарственной форме находится в диапазоне от примерно 25 мг до примерно 200 мг и от примерно 2,5 мг до примерно 800 мг, соответственно.

25 В другом варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки терапевтически синергическая фармацевтическая лекарственная форма содержит метопролол с замедленным высвобождением и блокатор кальциевых каналов в следующих комбинациях:

Дозы метопролола	Дозы блокаторов кальциевых каналов в комбинации с метопрололом						
	Амлодипин	Бепридил	Дилтиазем	Исрадипин	Никардипин	Нифедипин	Верапамил
25 мг	2,5 мг	200 мг	30 мг	5 мг	20 мг	400 мг	40 мг
50 мг	5 мг	300 мг	60 мг	10 мг	30 мг	600 мг	80 мг
100 мг	10 мг		90 мг			800 мг	120 мг
200 мг			120 мг				

35 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки терапевтически синергической единичной лекарственной форме, содержащей комбинацию фиксированных доз 25 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 2,5 мг амлодипина, 25 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 5 мг амлодипина, 50 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 5 мг амлодипина, 50 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 10 мг амлодипина, 100 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 5 мг амлодипина и 100 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 10 мг амлодипина.

45 В другом варианте осуществления изобретения, когда принимаемая один раз в сутки терапевтически синергическая фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению содержит метопролол в форме с замедленным высвобождением и блокатор рецепторов ангиотензина-II, количество метопролола и блокатора рецепторов ангиотензина-II в этой лекарственной форме находится в диапазоне от примерно 25 мг

до примерно 200 мг и от примерно 4 мг до примерно 800 мг, соответственно.

В другом варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки терапевтически синергическая фармацевтическая лекарственная форма содержит метопролол с замедленным высвобождением и блокатор рецепторов ангиотензина-II в следующих комбинациях:

Дозы метопролола	Дозы блокаторов рецепторов ангиотензина-II в комбинации с метопрололом						
	Лозартан	Валсартан	Кандесартан	Ирбесартан	Олмесартан	Телмисартан	Эпросартан
25 мг	25 мг	40 мг	4 мг	75 мг	5 мг	20 мг	400 мг
50 мг	50 мг	80 мг	8 мг	150 мг	20 мг	40 мг	600 мг
100 мг	100 мг	160 мг	16 мг	300 мг	40 мг	80 мг	800 мг
200 мг		320 мг	32 мг				

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки терапевтически синергической единичной лекарственной форме, содержащей комбинацию фиксированных доз 25 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 80 мг валсартана, 25 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением со 160 мг валсартана, 50 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением со 160 мг валсартана, 50 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 320 мг валсартана, 100 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением со 160 мг валсартана и 100 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 320 мг валсартана.

В другом варианте осуществления изобретения, когда принимаемая один раз в сутки терапевтически синергическая фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению содержит метопролол в форме с замедленным высвобождением и ингибитор АПФ, количество метопролола и ингибитора АПФ в этой лекарственной форме находится в диапазоне от примерно 25 мг до примерно 200 мг и от примерно 1 мг до примерно 100 мг, соответственно.

В другом варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки терапевтически синергическая фармацевтическая лекарственная форма содержит метопролол с замедленным высвобождением и ингибитор АПФ в следующих комбинациях:

Дозы метопролола	Дозы ингибиторов АПФ в комбинации с метопрололом								
	Беназеприл	Каптоприл	Эналаприл	Фозиноприл	Лизиноприл	Периндоприл	Рамиприл	Трандолаприл	Хинаприл
25 мг	5 мг	12,5 мг	2,5 мг	10 мг	2,5 мг	2 мг	1,25 мг	1 мг	5 мг
50 мг	10 мг	25 мг	5 мг	20 мг	5 мг	4 мг	2,5 мг	2 мг	10 мг
100 мг	20 мг	50 мг	10 мг	40 мг	10 мг	8 мг	5 мг	4 мг	20 мг
200 мг	40 мг	100 мг	20 мг		20 мг		10 мг		40 мг
					40 мг				

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки терапевтически синергической единичной лекарственной форме, содержащей комбинацию фиксированных доз 25 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 10 мг лизиноприла, 25 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 20 мг лизиноприла, 50 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 20 мг лизиноприла, 50 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 40 мг лизиноприла, 100 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 20 мг лизиноприла и 100 мг метопролола в форме с замедленным высвобождением с 40 мг лизиноприла.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения принимаемая один

раз в сутки терапевтически синергическая единичная лекарственная форма содержит комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением и активного агента, выбранного из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II и одного или
5 нескольких ингибиторов АПФ, с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами, где блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина-II или ингибитор АПФ обладает немедленным высвобождением из единичной лекарственной формы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к принимаемой
10 один раз в сутки терапевтически синергической фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением и активного агента, выбранного из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II и одного или нескольких
15 ингибиторов АПФ, вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами. Эта композиция содержит инертное ядро, покрытое одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами. Такие содержащие инертное ядро композиции раскрыты в патентной заявке РСТ № 20071110753 А и включены в настоящее описание в качестве
20 ссылки.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к принимаемой один раз в сутки терапевтически синергической фармацевтической лекарственной форме для лечения сердечно-сосудистых нарушений, содержащей комбинацию фиксированных доз метопролола в форме с замедленным высвобождением
25 и активного агента, выбранного из одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов, одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина-II и одного или нескольких ингибиторов АПФ, вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами, где эта композиция обладает профилем растворимости, при котором менее 6% метопролола высвобождается в течение 1 часа; 25-50% метопролола высвобождается в течение 6 часов и, по меньшей мере, 90% метопролола высвобождается после 20 часов, где скорость высвобождения
30 измеряется при помощи аппарата для определения скорости растворения типа 2 (Фармакопея США) (лопастной, 50 об/мин) с использованием в качестве среды растворения 500 мл фосфатного буфера pH 6,8 при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Как уже упоминалось в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, регулирующее скорость высвобождения вспомогательное вещество представляет собой регулирующее скорость высвобождения полимерное вспомогательное вещество или регулирующее скорость высвобождения неполимерное вспомогательное вещество или их комбинацию.
35

Подходящие регулирующие скорость высвобождения полимерные вспомогательные вещества выбраны без ограничений из одного или нескольких производных целлюлозы; многоатомных спиртов; сахаридов, камедей и их производных; виниловых производных, полимеров, сополимеров или их смесей; сополимеров малеиновой кислоты; полиалкиленоксидов или их сополимеров; полимеров акриловой кислоты и производных
45 акриловой кислоты; или любых их комбинаций.

Производные целлюлозы включают в себя без ограничений этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу,

гидроксипропилэтилцеллюлозу, карбоксиметилэтилцеллюлозу, карбоксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), метилгидроксиэтилцеллюлозу, метилгидроксипропилцеллюлозу,
5 карбоксиметилсульфоэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия или их комбинации.

Многоатомные спирты включают в себя без ограничений полиэтиленгликоль (ПЭГ) или полипропиленгликоль; или любые их комбинации.

Сахариды, камеди и их производные включают в себя без ограничений декстрин,
10 полидекстрин, декстран, пектин и производные пектина, альгиновую кислоту, альгинат натрия, полигалактуроновую кислоту, ксилан, арабиноксилан, арабиногалактан, крахмал, гидроксипропил крахмал, амилозу и амилопектин, КМЦ агар; гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, ксантановую камедь, камедь карайи, трагакантовую камедь, каррагинан, аравийскую камедь, гуммиарабик или геллановую
15 камедь или тому подобное; или любые их комбинации.

Виниловые производные, полимеры, сополимеры или их смеси включают в себя без ограничений поливинилацетат, поливиниловый спирт, смесь поливинилацетата (8 массовых частей) и поливинилпирролидона (2 массовых части) (Kollidon SR), сополимеры винилпирролидона, сополимеры винилацетата, поливинилпирролидон (ПВП); или их
20 комбинации.

Полиалкиленоксиды или их сополимеры включают в себя без ограничений полиэтиленоксид, полипропиленоксид, поли(оксиэтилен)-поли(оксипропилен) блок-сополимеры (полоксамеры) или их комбинации.

Сополимеры малеиновой кислоты включают в себя без ограничений сополимер
25 винилацетата и малеинового ангидрида, сополимер стирола и малеинового ангидрида, сополимер стирола и сложного моноэфира малеиновой кислоты, сополимер винилметилового эфира и малеинового ангидрида, сополимер этилена и малеинового ангидрида, сополимер винилбутилового эфира и малеинового ангидрида, сополимер акрилонитрила, метилакрилата и малеинового ангидрида, сополимер бутилакрилата,
30 стирола и малеинового ангидрида или тому подобное или любые их комбинации.

Полимеры акриловой кислоты включают в себя любые подходящие полимеры полиакриловой кислоты или карбоксивинилполимеры, такие как те, которые доступны под торговой маркой Carbopol. Фармацевтически приемлемый полимер акриловой кислоты может включать в себя без ограничений один или несколько из следующих
35 полимеров: сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, аминоалкилметакрилат сополимер, поли(акриловую кислоту), поли(метакриловую кислоту), сополимер метакриловой кислоты и алкиламида, поли(метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту) (ангидрид), метилметакрилат, полиметакрилат, поли
40 (метилметакрилат), поли(метилметакрилат) сополимер, полиакриламид, аминоалкилметакрилат сополимер, поли(метакриловый ангидрид) и глицидилметакрилат.

Подходящее регулирующее скорость высвобождения неполимерное вспомогательное вещество включает в себя без ограничений жир, воск, жирную кислоту, сложный эфир
45 жирной кислоты, длинноцепочечный одноатомный спирт или их сложные эфиры или любых их комбинаций.

Воск представляет собой сложные эфиры жирных кислот с длинноцепочечными одноатомными спиртами. Натуральный воск часто является смесью таких сложных

эфиров и может также содержать углеводы. Воск, используемый в настоящем изобретении, включает без ограничений натуральный воск, такой как животный воск, растительный воск и нефтяной воск, парафиновой воск, микрокристаллический воск, петролатумные парафины, минеральный воск и синтетический воск. Конкретные

5 примеры включают в себя без ограничений спермацетовый воск, карнаубский воск, японский воск, воск восковницы, льняной воск, пчелиный воск, желтый воск, китайский воск, шеллачный воск, воск ланолина, сахарно-тростниковый воск, канделильский воск, касторовый воск, парафиновый воск, микрокристаллический воск, петролатумный парафин, карбовакс и тому подобное или их смеси.

10 Воск также представляет собой моноглицериновые сложные эфиры, диглицериновые сложные эфиры или глицериновые сложные эфиры (глицериды) и их производные и смеси, образованные из жирной кислоты, имеющей от примерно 10 до примерно 22 атомов углерода, и глицерина, где одна или несколько гидроксильных групп глицерина

15 замещены жирной кислотой. Глицериды, используемые в настоящем изобретении, включают в себя без ограничений глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, глицерилтристеарат, глицерилдипальмитат, глицерилтрипальмитат, глицерилмонопальмитат, глицерилпальмитостеарат, глицерилдилаурат, глицерилтрилаурат, глицерилмонолаурат, глицерилдидокозаноат, глицерилтридокозаноат, глицерилмонодокозаноат, глицерилмонокапроат,

20 глицерилдикапроат, глицерилтрикапроат, глицерилмономирикат, глицерилдимирикат, глицерилтримирикат, глицерилмонодеценоат, глицерилдидеценоат, глицерилтридеценоат, глицерилбегенат (компритол), полиглицерилдиизостеарат, лауроилмакроголглицериды (Гелюцир), олеоилмакроголглицериды, стеароилмакроголглицериды, смеси моноглицеридов и диглицеридов олеиновой кислоты

25 (Пецеол) или их комбинации.

Жирные кислоты включают в себя без ограничений гидрогенизированное пальмоядровое масло, гидрогенизированное арахисовое масло, гидрогенизированное пальмовое масло, гидрогенизированное рапсовое масло, гидрогенизированное масло

30 из рисовых отрубей, гидрогенизированное соевое масло, гидрогенизированное подсолнечное масло, гидрогенизированное касторовое масло (Лубритаб), гидрогенизированное хлопковое масло и их смеси. Другие жирные кислоты включают в себя без ограничений докозановую кислоту, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, или тому подобное или их смеси.

Длинноцепочечные одноатомные спирты включают в себя без ограничений цетиловый

35 спирт или стеариловый спирт или их смеси.

Набухающее в воде инертное ядро может содержать гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал или их смеси.

Нерастворимое в воде инертное ядро может содержать диоксид кремния, частицы стекла, частицы пластмассовой смолы или их смеси.

40 Фармацевтическая лекарственная форма по настоящему изобретению дополнительно содержит другое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из разбавителя, связующего вещества, скользящего вещества, солюбилизатора, стабилизатора, смазывающих веществ, разрыхлителей, амортизирующих агентов, суспендирующего агента, загустителя, подсластителей,

45 вкусового агента или пластификатора.

Примеры подходящих разбавителей включают в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: лактозу, моногидрат лактозы, маннит, сахарозу, мальтодекстрин, декстрин, мальтит, сорбит, ксилит, целлюлозу в порошке, целлюлозную

камедь, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, фосфат кальция или карбонат металла.

Примеры подходящих связующих веществ включают в себя без ограничений крахмал, камеди, прежелатинизированный крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), коповидон, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) и их соли.

Подходящие смазывающие вещества включают в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: тальк, стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, гидрогенизированные растительные масла, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия, тальк и бензоат натрия.

Композиции по настоящему изобретению могут включать в себя скользящее вещество, такое как, но без ограничений, коллоидный диоксид кремния, силикагель, осажденный диоксид кремния или их комбинации.

Подходящий разрыхлитель может включать в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: крахмал, кроскармеллозу натрия, кросповидон и крахмалгликолят натрия.

Солюбилизатор может включать в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: поверхностно-активное вещество, модификатор pH, комплексообразующий агент или гидротропный агент.

Подходящими поверхностно-активными веществами являются те, которые известны среднему специалисту в данной области техники, и они могут включать в себя без ограничений одно или несколько из амфотерных, неионных, катионных или анионных поверхностно-активных веществ. Подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя одно или несколько из следующих веществ: лаурилсульфат натрия, монолаурат, моноолеат, монопальмитат, моностеарат или другой сложный эфир полиоксиэтиленсорбитана, диоктилсульфосукцинат натрия (ДСН), лецитин, стеариловый спирт, цетостеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтилен рициновое масло, полиоксиэтилен глицериды жирных кислот, поллоксамер, кремофор RH 40 и тому подобное.

Подходящие модификаторы pH включают в себя без ограничений буферы, аминокислоты или аминокислотные сахара.

Комплексообразующие агенты включают в себя молекулы класса циклодекстринов, такие как циклодекстрины, содержащие от шести до двенадцати глюкозных остатков, в частности, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гамма-циклодекстрин или их производные, такие как гидроксипропил бета-циклодекстрины, или их смеси. Комплексообразующие агенты могут также включать в себя циклические амиды, производные гидроксилбензойной кислоты, а также гентизиновую кислоту.

Подходящие пластификаторы включают в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: диэтилфталат, триэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, дибутилфталат, триацетин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль.

Растворители включают в себя одно или несколько из следующих веществ: дихлорметан, ацетон, этанол, метанол, изопропиловый спирт, воду или их смесь.

Подходящие амортизирующие агенты включают в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: ПЭГ и коллоидный диоксид кремния.

Подходящие загустители или модификаторы вязкости могут включать в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу,

альгинат, каррагинан, ксантановую камедь, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, камедь бобов рожкового дерева, гуаровую камедь, карбоксиполиметилен, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полоксамер, алюмосиликат магния (вигум), бентонит, гекторит, повидон, мальтит, хитозан или их комбинацию и тому
5 подобное.

Консерванты могут включать в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: бензоат натрия, сорбаты, такие как сорбат калия, соли этилендиаминтетраацетат (также известные как соли этилендиаминтетрауксусной кислоты или ЭДТА, такие как динатрия эдетат), хлорид бензалкония, парабены и тому
10 подобное.

Препараты по настоящему изобретению в некоторых случаях включают в себя один или несколько стабилизаторов для повышения стабильности и/или совместимости суспензии при изготовлении из нее лекарственной формы. Подходящие стабилизаторы представляют собой суспендирующие агенты, флокулирующие агенты, загустители,
15 гелеобразующие агенты, буферные агенты, антиоксиданты, консерванты, антимикробные агенты и их смеси. Теоретически действие стабилизатора заключается в минимизации необратимой агрегации суспендированных частиц и поддержании надлежащих гидродинамических свойств с целью облегчения процесса производства, например, чтобы обеспечить легкое перекачивание препарата и заполнения им
20 желаемого контейнера.

Подходящие суспендирующие агенты могут включать в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: производные целлюлозы, глины, натуральные камеди, синтетические камеди или другие агенты, известные из уровня техники. Конкретные суспендирующие агенты, в качестве примера, включают в себя
25 микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, целлюлозу в порошке, этилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, аттапульгит, бентонит, гекторит, монтмориллонит, силикагель, высокодисперсный диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, аравийскую камедь, агар, каррагинан, гуаровую камедь,
30 камедь бобов рожкового дерева, пектин, альгинат натрия, альгинат пропиленгликоля, тамариндовую камедь, ксантановую камедь, карбомер, повидон, крахмалгликолят натрия, крахмалы, трагакантовую камедь, алюмосиликат магния, силикат алюминия, силикат магния, желатин, глицирризин и тому подобное. Эти суспендирующие агенты могут дополнительно придавать суспензии различные реологические свойства.
35 Реологическими свойствами суспензии могут быть ньютоновское, пластическое, псевдопластическое, тиксотропное свойства или их комбинации. Смеси суспендирующих агентов также могут использоваться для оптимизации реологических свойств и вязкости.

Подходящие буферные агенты могут включать в себя без ограничений одно или несколько из следующих веществ: двууглекислую соль металла группы 1a, буферные
40 агент на основе щелочноземельного металла, аминокислоты, кислотную соль аминокислоты, щелочную соль аминокислоты и комбинации любых из вышеперечисленных веществ.

Кроме того, композиция по настоящему изобретению в некоторых случаях включает в себя общепринятые вспомогательные вещества, известные из уровня техники, такие
45 как стимулирующие слюноотделение агенты, такие как лимонная кислота, молочная кислота, яблочная кислота, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, адипиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота; агенты, вызывающие ощущение прохлады, такие как мальтит, мономентил сукцинат, ультракул; стабилизаторы, такие как камеди,

агар; вещества, исправляющие вкус, такие как акриловые полимеры, сополимеры акрилатов, целлюлоз, смол; красители, такие как диоксид титана, натуральные пищевые красители, красители, пригодные для применения в пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике; консерванты, такие как альфа-токоферол, лимонная кислота, 5 бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, аскорбиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия или пальмитат аскорбиновой кислоты; или придающие шипучесть агенты, такие как лимонная кислота, винная кислота, бикарбонат натрия, карбонат натрия и тому подобное.

Лекарственная форма по настоящему изобретению может быть выполнена в виде 10 таблетки, капсулы, гранул, таблетки в таблетке, таблетки, распадающейся в полости рта, пеллетов, таблетки(ок) в капсуле, гранул/пеллетов в капсуле, двухслойной таблетки, трехслойной таблетки, таблетки с вкладкой или суспензии.

Лекарственная форма таблетка в таблетке по настоящему изобретению может быть получена путем прессования метопролола с одним или несколькими регулируемыми 15 скоростью высвобождения вспомогательными веществами для получения внутренней таблетки; и прессования одного или нескольких блокаторов кальциевых каналов или одного или нескольких блокаторов рецепторов ангиотензина или одного или нескольких ингибиторов АПФ, при необходимости вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, на указанную 20 внутреннюю таблетку с получением прессованной наружной таблетки.

В одном варианте осуществления изобретения лекарственную форму таблетка в таблетке получают путем смешивания метопролола с регулирующим скорость высвобождения вспомогательным веществом и другими фармацевтически приемлемыми 25 вспомогательными веществами. Приготовленную смесь прессуют для получения внутренней таблетки. Отдельно, блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина или ингибитор АПФ смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Некоторую часть вышеуказанной смеси помещают в пресс-форму и внутреннюю таблетку помещают в 30 центр этой смеси, оставшуюся смесь загружают в пресс-форму и прессуют таким образом, чтобы таблетка метопролола образовывала внутреннюю таблетку, а блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина или ингибитор АПФ образовывал наружную таблетку.

Принимаемая один раз в сутки лекарственная форма по настоящему изобретению также может быть получена путем прессования метопролола с одним или несколькими 35 регулируемыми скоростью высвобождения вспомогательными веществами для получения ядра и активным агентом, выбранным из блокатора кальциевых каналов, блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора АПФ, образующим наружное покрытие с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В другом варианте осуществления изобретения принимаемую один раз в сутки 40 лекарственную форму получают путем смешивания метопролола с регулирующим скоростью высвобождения вспомогательным веществом и одним или несколькими другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Полученную смесь прессуют для получения таблеток. Затем полученные таблетки покрывают дисперсией, содержащей агент, выбранный из блокатора кальциевых каналов, блокатора 45 рецепторов ангиотензина и ингибитора АПФ, растворенный или диспергированный в подходящей системе растворителей вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Наружное покрытие может окружать таблетку метопролола полностью или частично.

В другом варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки лекарственная форма может быть получена путем смешивания двух частей с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с последующим прессованием. Первая часть может быть получена путем покрытия инертного ядра раствором или суспензией метопролола в растворителе. Слой лекарственного вещества метопролола далее покрывают одним или несколькими слоями, регулирующими скорость высвобождения. Вторая часть может быть получена путем покрытия инертного ядра одним или несколькими из блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина или ингибиторов АПФ, в некоторых случаях вместе с одним или несколькими слоями, регулирующими скорость высвобождения.

В другом варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки лекарственная форма может быть получена путем смешивания двух частей с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с последующим прессованием. Первую часть получают путем покрытия инертного ядра дисперсией, содержащей метопролол, одно или несколько регулирующих скорость высвобождения вспомогательных веществ в растворителе. Покрытое внутреннее ядро затем может быть покрыто одним или несколькими слоями, регулирующими скорость высвобождения, или защитной оболочкой. Вторую часть получают путем покрытия инертного ядра дисперсией, содержащей блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина или ингибитор АПФ, в растворителе.

В одном варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки лекарственная форма может включать в себя таблетку, содержащую метопролол с замедленным высвобождением с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами, где эта таблетка помещена в другой слой, содержащий блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина или ингибитор АПФ, и в некоторых случаях другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

В еще одном варианте осуществления изобретения лекарственная форма с вкладкой может быть получена путем смешивания метопролола с регулирующим скорость высвобождения вспомогательным веществом и другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Полученную смесь прессуют для получения внутренней таблетки. Один или несколько агентов, выбранных из блокатора кальциевых каналов, блокатора рецепторов ангиотензина и ингибитора АПФ, отдельно смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Некоторую часть вышеуказанной смеси помещают в пресс-форму и внутреннюю таблетку располагают таким образом, чтобы верхняя поверхность таблетки метопролола оставалась полностью открытой после прессования.

В другом варианте осуществления изобретения принимаемая один раз в сутки лекарственная форма может быть получена путем прессования первого слоя, содержащего метопролол с замедленным высвобождением вместе с одним или несколькими регулирующими скорость высвобождения вспомогательными веществами, и второго слоя, содержащего один или несколько из блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина или ингибиторов АПФ, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и, в некоторых случаях, регулирующее скорость высвобождения вспомогательное вещество, в двухслойную таблетку.

В другом варианте осуществления изобретения двухслойную лекарственную форму

получают путем смешивания метопролола с регулирующим скорость высвобождения вспомогательным веществом и другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Приготовленную смесь прессуют для получения первого слоя. На этот первый слой прессуют смесь, содержащую блокатор кальциевых каналов, блокатор рецепторов ангиотензина или ингибитор АПФ с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, для получения двухслойной таблетки.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного или нескольких нарушений, выбранных из гипертензии, застойной сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркта миокарда, атеросклероза, диабетической нефропатии, диабетической кардиомиопатии, почечной недостаточности, заболевания периферических сосудов, гипертрофии левого желудочка, когнитивной дисфункции и хронической сердечной недостаточности, где данный способ включает введение фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения гипертензии, где данный способ включает введение фармацевтической лекарственной формы настоящего изобретения пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В одном варианте осуществления изобретения способ лечения застойной сердечной недостаточности включает введение фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В другом варианте осуществления изобретения способ лечения инфаркта миокарда включает введение фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Приведенные ниже примеры служат для иллюстрации вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1: Таблетка сукцинат метопролола 3В/амлодипина безилат

Таблица 1 Сукцинат метопролола 3В/амлодипина безилат; экв. 50 мг тартрата/10 мг		
Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
	Этилцеллюлоза	0,01-10
	Триэтилцитрат	0,001-5
Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-20
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Эудрагит L30-D55	0,1-20
	Триэтилцитрат	0,001-5
	Тальк	0,1-20
Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль	0,1-20
Добавление лекарственного препарата (амлодипина безилата) и таблетирование	Амлодипина безилат	0,1-30
	Просолв SMCC 90	10-75
	Крахмалгликолят натрия	0,1-20
	Полиэтиленгликоль	0,1-20
	Стеарилфумарат натрия	0,1-5
Нанесение пленочной оболочки	Опадрай белый	0,1-10

Процесс изготовления:

Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из

этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой таблетки наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом таблетки наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением таблетки с последующим нанесением покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Эти покрытые ПЭГ таблетки смешивали с просолвом, амлодипина безилатом, кроскармеллезой натрия, ПЭГ и стеарилфумаратом натрия и прессовали в таблетку. На основу таблетки наносили опадрай.

Таблетки, полученные в Примере 1, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 2.

Растворимость сукцината метопролола		Растворимость амлодипина	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 500 мл 0,01 н. HCl, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 75 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	6	10	89
2	10	20	95
4	24	30	96
6	40	45	97
8	53	60	98
10	66	-	-
12	75	-	-
16	88	-	-
20	95	-	-
24	98	-	-

Пример 2: Таблетка сукцинат метопролола ЗВ/амлодипина безилат

Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
	Этилцеллюлоза	0,01-10
	Триэтилцитрат	0,001-5
Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-20
	Опадрай прозрачный	0,1-20
	Эудрагит L30-D55	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Триэтилцитрат	0,001-5
	Тальк	0,1-20
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-20
Наслоение лекарственного препарата (амлодипина безилата)	Амлодипина безилат	0,1-25
	Опадрай прозрачный	0,1-40
Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль	0,1-10
Таблетирование	Просолв SMCC 90	10-60
	Кроскармеллоза натрия	0,5-15
	Полиэтиленгликоль	0,1-10
	Стеарилфумарат натрия	0,01-5
Нанесение пленочной оболочки	Опадрай белый	0,1-10

Процесс изготовления:

Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением пеллеты с последующим нанесением слоя лекарственного препарата амлодипина безилат и покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Эти покрытые ПЭГ пеллеты смешивали с просолвом, кроскармеллозой натрия, ПЭГ и стеарилфумаратом натрия и прессовали в таблетку. На основу таблетки наносили опадрай.

Таблетки, полученные в Примере 2, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 4.

Растворимость сукцината метопролола		Растворимость амлодипина	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 500 мл 0,01 н. HCl, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 75 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	6	10	84
2	9	20	94
4	25	30	98
6	39	45	99
8	61	60	99
10	68	-	-
12	81	-	-
16	92	-	-
20	98	-	-
24	99	-	-

Пример 3: Таблетка сукцинат метопролола ЗВ/амлодипина безилат

Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
	Этилцеллюлоза	0,01-10
	Триэтилцитрат	0,001-5
Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-20
	Опадрай прозрачный	0,1-20
	Эудрагит L30-D55	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Триэтилцитрат	0,001-5
	Тальк	0,1-20
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль	0,1-10
Таблетирование	Просолв SMCC 90	10-60
	Кроскармеллоза натрия	0,5-15
	Полиэтиленгликоль	0,1-10
	Стеарилфумарат натрия	0,01-5
Наслоение лекарственного препарата (амлодипина безилата)	Амлодипина безилат	0,1-50
	Опадрай прозрачный	0,1-25
Нанесение пленочной оболочки	Опадрай белый	0,1-10

Процесс изготовления:

Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой таблетки наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом таблетки наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением таблетки с последующим нанесением покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Эти покрытые ПЭГ таблетки смешивали с просолвом, кроскармеллозой натрия, ПЭГ и стеарилфумаратом натрия и прессовали в таблетку. Полученные внутренние таблетки сукцината метопролола покрывали амлодипина безилатом, используя в качестве связующего вещества опадрай. На полученные покрытые таблетки наносили опадрай.

Таблетки, полученные в Примере 3, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 6.

Растворимость сукцината метопролола		Растворимость амлодипина	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 500 мл 0,01 н. HCl, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 75 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	3	10	91
2	6	20	98
4	22	30	100
6	38	45	100
8	61	60	101
10	67	-	-
12	77	-	-
16	89	-	-
20	98	-	-
24	100	-	-

Пример 4: Таблетка сукцинат метопролола 3В/валсартан; экв. 25 мг тартрата/160 мг

Компонент	Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
Таблетка I (Внутреннее ядро)	Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
		Этилцеллюлоза	0,01-20
		Триэтилцитрат	0,001-1
	Наслоение лекарственного препарата (сукцинат метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
		Опадрай прозрачный	0,1-10
	Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-30
		Опадрай прозрачный	0,1-10
		Эудрагит L30-D55	0,1-10
	Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Триэтилцитрат	0,001-5
		Тальк	0,1-10
		Опадрай прозрачный	0,1-10
	Нанесение защитной оболочки II	Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль
Просолв SMCC 90			10-80
Смешивание		Кроскармеллоза натрия	0,5-15
		Полиэтиленгликоль	0,1-10

		Стеарилфумарат натрия	0,01-5
5 Таблетка II (Наружная часть)	Гранулирование	Валсартан	5-70
		Микрокристаллическая целлюлоза	5-40
		Гипромеллоза	0,1-20
		Кросповидон	0,1-10
		Диоксид кремния	0,1-10
		Стеарат магния	0,1-5
Покрытие	Нанесение пленочной оболочки	Опадрай белый	0,1-10

Процесс изготовления:

Процесс изготовления включал в себя технологию таблетка в таблетке, где
 10 внутреннюю таблетку получали с использованием сфер микрокристаллической целлюлозы, которые покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя
 15 этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением пеллеты с последующим нанесением покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Эти покрытые ПЭГ пеллеты смешивали с просолвом, кроскармеллозой натрия, ПЭГ и
 20 стеарилфумаратом натрия для получения внутренней таблетки. Наружную часть таблетки в таблетке получали путем смешивания валсартана с микрокристаллической целлюлозой, гипромеллозой, кросповидоном, диоксидом кремния и смазывающим веществом стеаратом магния. Обе смеси использовали для получения препарата таблетка в таблетке. Полученные таблетки сукцинат метопролола/валсартан покрывали опадраем.
 25 Таблетки, полученные в Примере 4, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 8.

Таблица 8 Профиль растворимости			
Растворимость сукцината метопролола		Растворимость валсартана	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 1000 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	5	10	75
2	7	20	86
35 4	21	30	99
6	39	45	99
8	61	60	100
10	68	-	-
12	76	-	-
16	90	-	-
40 20	98	-	-
24	98	-	-

Пример 5: Таблетка сукцинат метопролола 3В/валсартан; экв. 25 мг тартрата/80 мг

Таблица 9 Таблетированная композиция сукцинат метопролола 3В/валсартан			
Компонент	Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
45 Таблетка I (Внутреннее ядро)	Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
		Этилцеллюлоза	0,01-20
		Триэтилцитрат	0,001-1
	Наслоение лекарственного препарата (сукцинат метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70

5			Опадрай прозрачный	0,1-10
		Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-30
			Опадрай прозрачный	0,1-10
		Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Эудрагит L30-D55	0,1-10
			Триэтилцитрат	0,001-5
Тальк	0,1-10			
	Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-10	
10		Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль	0,1-10
			Просолв SMCC 90	10-80
		Смешивание	Кроскармеллоза натрия	0,5-15
			Полиэтиленгликоль	0,1-10
			Стеарилфумарат натрия	0,01-5
15	Таблетка II (Наружная часть)	Гранулирование	Валсартан	5-70
			Микрокристаллическая целлюлоза	5-40
			Гипромеллоза	0,1-20
			Кросповидон	0,1-10
			Диоксид кремния	0,1-10
			Стеарат магния	0,1-5

Процесс изготовления:

Процесс изготовления включал в себя получение таблетки с вкладкой, где внутреннюю таблетку получали с использованием микрокристаллической целлюлозы в качестве ядра, которое покрывали защитной оболочкой I, используя подходящую систему растворителей. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай в подходящей системе растворителей. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением пеллеты с последующим нанесением покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Эти покрытые ПЭГ пеллеты смешивали с просолвом, кроскармеллозой натрия, ПЭГ и стеарилфумаратом натрия для получения внутренней таблетки. Наружную часть таблетки с вкладкой получали путем гранулирования валсартана с микрокристаллической целлюлозой, гипромеллозой, кросповидоном, диоксидом кремния с последующим добавлением смазывающего вещества стеарат магния. Обе смеси использовали для получения таблеток с вкладкой.

Таблетки, полученные в Примере 5, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 10.

Таблица 10 Профиль растворимости			
Растворимость сукцината метопролола		Растворимость валсартана	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопоя США) при 50 об/мин		Способ: 1000 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопоя США) при 50 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	4	10	76
2	7	20	84
4	22	30	96
6	44	45	98
8	61	60	98
10	71	-	-
12	80	-	-
16	94	-	-

20	99	-	-
24	100	-	-

Пример 6: Капсула сукцинат метопролола 3В/валсартан; экв. 50 мг тартрата/80 мг

5 Таблица 11
Таблетированная композиция сукцинат метопролола 3В/валсартан

Компонент	Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
10 Пеллеты сукцината метопролола 3В	Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
		Этилцеллюлоза	0,01-20
		Триэтилцитрат	0,001-1
	Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
		Опадрай прозрачный	0,1-10
	Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-30
		Опадрай прозрачный	0,1-10
		Эудрагит L30-D55	0,1-10
	Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Триэтилцитрат	0,001-5
		Тальк	0,1-10
15 Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-10	
	Нанесение смазывающего вещества	Тальк	0,05-5
20 Гранулы валсартана	Гранулирование	Валсартан	5-50
		Микрокристаллическая целлюлоза	1-40
		Повидон	0,1-10
		Кросповидон	10-50
		Стеарат магния	1-5

Процесс изготовления:

Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На 25 покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением пеллеты с последующим нанесением защитной оболочки II для 30 получения пеллетов с сукцинатом метопролола 3В. Гранулы валсартана получали путем влажного гранулирования валсартана, микрокристаллической целлюлозы и кросповидона, используя в качестве связующего вещества повидон, с последующей сушкой и смазыванием стеаратом магния.

35 Таблетки, полученные в Примере 6, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 12.

40 Таблица 12
Профиль растворимости

Растворимость сукцината метопролола		Растворимость валсартана	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 1000 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	3	10	74
2	7	20	85
4	24	30	94
45 6	38	45	97
8	60	60	98
10	66	-	-
12	77	-	-
16	89	-	-

20	97	-	-
24	99	-	-

Пример 7: Капсулы сукцинат метопролола ЗВ/лизиноприл ЗВ

5	Таблица 13 Капсулы сукцинат метопролола ЗВ/лизиноприл ЗВ; экв. 50 мг тартрата/5 мг			
	Компонент	Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
	Пеллеты сукцината метопролола ЗВ	Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
			Этилцеллюлоза	0,01-20
			Триэтилцитрат	0,001-1
10		Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-40
			Опадрай прозрачный	0,1-10
		Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-30
			Опадрай прозрачный	0,1-10
		Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Эудрагит L30-D55	0,1-10
			Триэтилцитрат	0,001-5
15			Тальк	0,1-10
	Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-10	
		Тальк	0,1-10	
	Пеллеты лизиноприла	Наслоение лекарственного препарата (лизиноприла)	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-10
			Лизиноприл	0,1-25
20			Опадрай прозрачный	0,1-10
		Тальк	0,1-10	
		Нанесение смазывающего вещества	Тальк	0,01-5

Процесс изготовления:

25 Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением II пеллеты с последующим нанесением защитной оболочки II и смазыванием тальком для получения пеллет сукцината метопролола ЗВ.

30 Для получения пеллет лизиноприла сферы микрокристаллической целлюлозы непосредственно покрывали лизиноприлом вместе с опадраем в качестве связующего вещества. Эти покрытые лекарственным препаратом пеллеты смазывали тальком и помещали их вместе с пеллетами сукцината метопролола ЗВ в пустую желатиновую капсулу.

Капсулы, полученные в Примере 7, подвергали исследованию на растворимость. 40 Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 14.

45	Таблица 14 Профиль растворимости			
	Растворимость сукцината метопролола		Растворимость лизиноприла	
	Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 900 мл 0,1 н. HCl, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин	
	Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
	1	4	10	86
	2	6	20	98
	4	20	30	98
	6	34	45	99

	8	60	60	99
	10	66	-	-
	12	76	-	-
	16	89	-	-
	20	97	-	-
5	24	100	-	-

Пример 8: Таблетка сукцинат метопролола 3В/эналаприла малеат

Таблица 15 Таблетка сукцинат метопролола 3В/эналаприла малеат; экв. 50 мг тартрата/10 мг		
Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
10 Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
	Этилцеллюлоза	0,01-20
	Триэтилцитрат	0,001-5
Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
	Опадрай прозрачный	0,1-20
15 Нанесение покрытия с замедленным высвобождением I	Этилцеллюлоза	0,1-30
	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Эудрагит L30-D55	0,1-20
	Триэтилцитрат	0,001-5
	Тальк	0,1-20
Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль	0,1-20
20 Гранулирование	Эналаприла малеат	0,1-30
	Лактоза	1-40
	Бикарбонат натрия	0,1-30
	Кукурузный крахмал	0,1-10
25 Смешивание и таблетирование	Просолв SMCC 90	10-80
	Прежелатинизированный крахмал	0,1-20
	Полиэтиленгликоль	0,1-20
	Стеарилфумарат натрия	0,01-10
Нанесение пленочной оболочки	Опадрай белый	0,1-10

Процесс изготовления:

30 Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением пеллеты с последующим нанесением покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Отдельно, эналаприла малеат смешивали с лактозой и обрабатывали бикарбонатом натрия. Обработанную бикарбонатом натрия смесь затем гранулировали, используя крахмальную пасту. Покрытые ПЭГ пеллеты сукцината метопролола смешивали с гранулами эналаприла малеата, просолвом, прежелатинизированным крахмалом, ПЭГ и стеарилфумаратом натрия и прессовали в таблетку. На основу таблетки наносили опадрай.

45 Таблетки, полученные в Примере 8, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 16.

Таблица 16 Профиль растворимости	
Растворимость сукцината метопролола	Растворимость эналаприла малеата

Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопья США) при 50 об/мин		Способ: 900 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопья США) при 50 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	6	10	89
2	10	20	95
4	24	30	96
6	40	45	97
8	53	60	98
10	66	-	-
12	75	-	-
16	88	-	-
20	95	-	-
24	98	-	-

Пример 9: Таблетка сукцинат метопролола 3В/эналаприла малеат

Компонент	Этап	Ингредиенты	% мас./мас.
Слой I (сукцинат метопролола)	Нанесение защитной оболочки I	Сферы микрокристаллической целлюлозы	0,1-20
		Этилцеллюлоза	0,01-20
		Триэтилцитрат	0,001-5
	Наслоение лекарственного препарата (сукцината метопролола)	Сукцинат метопролола	2-70
		Опадрай прозрачный	0,1-20
Нанесение	Этилцеллюлоза	0,1-30	
Слой II (эналаприла малеат)	покрытия с замедленным высвобождением I	Опадрай прозрачный	0,1-20
		Эудрагит L30-D55	0,1-20
	Нанесение покрытия с замедленным высвобождением II	Триэтилцитрат	0,001-5
		Тальк	0,1-20
	Нанесение защитной оболочки II	Опадрай прозрачный	0,1-20
	Нанесение покрытия ПЭГ	Полиэтиленгликоль	0,1-10
	Смешивание	Просолв SMCC 90	10-80
Кроскармеллоза натрия		0,5-15	
Полиэтиленгликоль		0,1-10	
Стеарилфумарат натрия		0,01-5	
Слой II (эналаприла малеат)	Гранулирование	Эналаприла малеат	0,1-25
		Лактоза	0,1-25
		Бикарбонат натрия	0,1-25
		Крахмал	0,1-20
		Стеарат магния	0,1-10
Покрытие	Нанесение пленочной оболочки	Опадрай белый	0,1-10

Процесс изготовления:

Сферы микрокристаллической целлюлозы покрывали защитной оболочкой I из этилцеллюлозы. На эти покрытые защитной оболочкой пеллеты наносили слой сукцината метопролола со связующим веществом в водной системе растворителей. На покрытые лекарственным препаратом пеллеты наносили покрытие с замедленным высвобождением I, используя этилцеллюлозу и опадрай. Покрытие с замедленным высвобождением II из эудрагита наносили, используя пластификатор, триэтилцитрат и тальк. Защитную оболочку II наносили на покрытые покрытием с замедленным высвобождением пеллеты с последующим нанесением покрытия ПЭГ в подходящей системе растворителей. Эти покрытые ПЭГ пеллеты смешивали с просолвом, кроскармеллозой натрия, ПЭГ и стеарилфумаратом натрия для получения смеси слоя I. Гранулы слоя II получали путем обработки эналаприла малеата и лактозы бикарбонатом натрия. Эти обработанные гранулы гранулировали с крахмалом, сушили

и смазывали стеаратом магния. Обе смеси использовали для получения двух слоев двухслойной таблетки. Полученные двухслойные таблетки сукцинат метопролола/эналаприла малеат покрывали опадраем.

Таблетки, полученные в Примере 9, подвергали исследованию на растворимость. Результаты проведенного исследования растворимости приведены в Таблице 18.

Таблица 18 Профиль растворимости			
Растворимость сукцината метопролола		Растворимость эналаприла малеата	
Способ: 500 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин		Способ: 900 мл фосфатного буфера pH 6,8, аппарат типа 2 (Фармакопея США) при 50 об/мин	
Моменты времени (ч)	% растворенного лекарственного препарата	Моменты времени (мин)	% растворенного лекарственного препарата
1	3	10	65
2	6	20	85
4	20	30	96
6	25	45	98
8	56	60	98
10	63	-	-
12	73	-	-
16	88	-	-
20	98	-	-
24	99	-	-

Пример 10: Клинические исследования

Способы исследования включали в себя многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, несбалансированное исследование влияния различных факторов на снижение кровяного давления. Пациентов с подтвержденным диагнозом гипертензия II стадии отбирали для участия в исследованиях. Пациентов случайным образом распределяли по одной из нескольких групп лечения:

Исследование 1: Группа I получала сукцинат метопролола с замедленным высвобождением (ЗВ) (экв. 25 мг тартрата, экв. 50 мг тартрата, экв. 100 мг тартрата). Группа II получала амлодипина безилат (2,5 мг, 5 мг, 10 мг). Группа III получала сукцинат метопролола ЗВ/амлодипина безилат НВ (дозы по настоящему изобретению).

Исследование 2: Группа I получала сукцинат метопролола с замедленным высвобождением (экв. 25 мг тартрата, экв. 50 мг тартрата, экв. 100 мг тартрата). Группа II получала валсартан (40 мг, 80 мг, 160 мг, 320 мг). Группа III получала сукцинат метопролола ЗВ/валсартан НВ (дозы по настоящему изобретению).

Исследование 3: Группа I получала сукцинат метопролола с замедленным высвобождением (экв. 25 мг тартрата, экв. 50 мг тартрата, экв. 100 мг тартрата). Группа II получала лизиноприл (10 мг, 20 мг, 40 мг). Группа III получала сукцинат метопролола с замедленным высвобождением/лизиноприл с немедленным высвобождением (дозы по настоящему изобретению).

После одного месяца лечения пациентам, у которых отсутствовал клинический ответ на терапию, осуществляли постепенный подбор дозы или применяли препараты резервной терапии.

Группы лечения во всех трех исследованиях были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам и показали абсолютные изменения кровяного давления относительно его исходного значения на первой неделе. Было обнаружено, что по меньшей мере 10% улучшение показателей кровяного давления (систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление) было достигнуто после 3 месяцев лечения с применением фармацевтической лекарственной формы по настоящему изобретению.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая лекарственная форма для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и пригодная для введения один раз в день, содержащая комбинацию фиксированных доз:

а) метопролола или его фармацевтически приемлемой соли в форме с замедленным высвобождением,

б) амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли и

в) одного или нескольких контролирующих скорость полимерных наполнителей, включающих полимеры целлюлозы или их производные, и полимеры акриловой кислоты или их производные, которые образуют два слоя на метопрололе или его фармацевтически приемлемой соли, где лекарственная форма обладает профилем растворения таким, что менее 6% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается в течение 1 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Туре 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл рН 6,8 фосфатном буфере при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, как среды растворения.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 90% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается через 20 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Туре 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл рН 6,8 фосфатном буфере при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, как среды растворения.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 1, где лекарственная форма содержит от 25 мг до 200 мг метопролола или его фармацевтически приемлемой соли и от 2,5 мг до 800 мг амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 1, где лекарственная форма демонстрирует немедленное высвобождение амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Фармацевтическая лекарственная форма для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и пригодная для введения один раз в день, содержащая комбинацию фиксированных доз:

а) метопролола или его фармацевтически приемлемой соли в форме с замедленным высвобождением,

б) валсартан или олмесартан или их фармацевтически приемлемые соли и

в) одного или нескольких контролирующих скорость полимерных наполнителей, включающих полимеры целлюлозы или их производные, и полимеры акриловой кислоты или их производные, которые образуют два слоя на метопрололе или его фармацевтически приемлемой соли, где лекарственная форма обладает профилем растворения таким, что менее 6% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается в течение 1 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Туре 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл рН 6,8 фосфатном буфере при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, как среды растворения.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 5, где по меньшей мере 90% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается через 20 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Туре 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл рН 6,8 фосфатном буфере при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, как среды растворения.

7. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 5, где лекарственная форма содержит от 25 мг до 200 мг метопролола или его фармацевтически приемлемой соли и от 20 мг

до 800 мг блокаторов рецепторов ангиотензина II, выбранных из валсартана или олмесартана или их фармацевтически приемлемых солей.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 5, где лекарственная форма демонстрирует немедленное высвобождение блокатора рецептора ангиотензина II, выбранного из валсартана или олмесартана или их фармацевтически приемлемых солей.

9. Фармацевтическая лекарственная форма для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и пригодная для введения один раз в день, содержащая комбинацию фиксированных доз:

а) метопролола или его фармацевтически приемлемой соли в форме с замедленным высвобождением,

б) лизиноприла или эналаприла или их фармацевтически приемлемые соли и

с) одного или нескольких контролирующих скорость полимерных наполнителей, включающих целлюлозные полимеры или их производные, и полимеры акриловой кислоты или их производные, которые образуют два слоя на метопрололе или его фармацевтически приемлемой соли, где лекарственная форма обладает профилем растворения таким, что менее 6% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается в течение 1 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Type 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл pH 6,8 фосфатном буфере при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, как среды растворения.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 9, где по меньшей мере 90% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается через 20 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Type 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл pH 6,8 фосфатном буфере при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, как среды растворения.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 9, где лекарственная форма содержит от 25 мг до 200 мг метопролола или его фармацевтически приемлемой соли и от 1 мг до 100 мг ингибиторов АПФ, выбранных из лизиноприла или эналаприла или их фармацевтически приемлемых солей.

12. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 9, где лекарственная форма обладает немедленным высвобождением ингибиторов АПФ, выбранных из лизиноприла или эналаприла или их фармацевтически приемлемых солей.

13. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1, 5 или 9, где лекарственная форма содержит одну или несколько набухающих в воде или нерастворимых в воде инертных ядер, покрытых одним или более наполнителем, регулирующим скорость.

14. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 13, где набухающее в воде ядро включает микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, крахмал или их смеси.

15. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 13, где нерастворимое в воде инертное ядро содержит диоксид кремния, стеклянные частицы, пластмассовые частицы смолы, или их смесь.

16. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1, 5 или 9, где контролирующий скорость наполнитель включает полимерный наполнитель регулирующей скоростью или его производные, или их смеси.

17. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пп. 1, 5 или 9, где полимер целлюлозы представляет собой этил целлюлозу и полимер акриловой кислоты представляет собой сополимер метакриловой кислоты/этилакрилата или их смесь.

18. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из п. 1, 5 или 9, где

лекарственная форма демонстрирует профиль растворения такой, что менее 6% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается в течение 1 часа; и по меньшей мере 90% метопролола или его фармацевтически приемлемой соли высвобождается через 20 ч, когда скорость высвобождения измеряется в USP Type 2 Растворение Устройство лопастного типа при 50 об/мин с помощью 500 мл pH 6,8 фосфатном буфере при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, как среды растворения.

19. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из п. 1, 5 или 9, где эта лекарственная форма находится в виде таблетки, капсулы, гранул, пеллетов, таблетки в таблетке, таблетки(ок) в капсуле, гранул или пеллеттов в капсуле, двухслойной таблетки, трехслойной таблетки и таблетки с вкладкой.

20. Применение фармацевтической лекарственной формы по любому из п. 1-19 для лечения одного или более нарушений выбранных из следующих: гипертензия, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, инфаркт миокарда, атеросклероз, диабетическая нефропатия, диабетическая кардиомиопатия, почечная недостаточность, заболевание периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, когнитивная дисфункция и хроническая сердечная недостаточность.

20

25

30

35

40

45