

R U 2 0 1 1 1 5 7 1 2 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2011 115 712⁽¹³⁾ A

(51) МПК
A61K 9/20 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2011115712/15, 22.09.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.09.2008 US 61/098,945

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2012 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.04.2011

(86) Заявка РСТ:
US 2009/057750 (22.09.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/033954 (25.03.2010)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Автор(ы):
ВАЛАЗЗА Стивен (US),
УОГНЕР Роберт Франк (US),
ВИППАГУНТА Судха (US)

**(54) КОМБИНАЦИИ С ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗОЙ АЛИСКИРЕНА И АМЛОДИПИНА В
ФОРМЕ ДВУХСЛОЙНЫХ ИЛИ ОДНОСЛОЙНЫХ ТАБЛЕТОК**

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой, включающая
 - а) терапевтически эффективное количество алискирена или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно полуфумарата указанного соединения,
 - б) терапевтически эффективное количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно безилата указанного соединения,причем алискирен присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, амлодипин присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой характеризуется профилем растворения *in vitro* компонента а) 60% или менее через 10 мин и 98% или менее через 20 мин, и профилем растворения компонента б) 50% или более через 20 мин и 70% или более через 30 мин при pH 2.

2. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой, включающая

- а) терапевтически эффективное количество алискирена или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно полуфумарата указанного соединения,

R U 2 0 1 1 1 5 7 1 2 A

б) терапевтически эффективное количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно безилата указанного соединения, причем

- (1) алискирен присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, необязательно в присутствии жидкости для грануляции,

- (2) амлодипин присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой,

- (3) полученные соответствующие гранулят алискирена и гранулят амлодипина необязательно высушивают,

- (4) соответствующие гранулят алискирена и гранулят амлодипина просеивают,

- (5) соответствующие грануляты необязательно смешивают с эксципиентами внешней фазы, и

- (6) гранулят амлодипина и гранулят алискирена совместно прессуют, необязательно в присутствии эксципиентов внешней фазы, с получением двухслойной таблетки.

3. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой, включающая

а) терапевтически эффективное количество алискирена или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно полуфумарата указанного соединения,

б) терапевтически эффективное количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно безилата указанного соединения, причем

- (1) алискирен присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, необязательно в присутствии жидкости для грануляции,

- (2) амлодипин присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой,

- (3) полученные соответствующие гранулят алискирена и гранулят амлодипина необязательно высушивают,

- (4) соответствующие гранулят алискирена и гранулят амлодипина просеивают,

- (5) соответствующие гранулят алискирена и гранулят амлодипина необязательно смешивают с эксципиентами внешней фазы,

- (6) соответствующие гранулят алискирена и гранулят амлодипина смешивают,

- (7) материал, полученный на стадии (6), просеивают,

- (8) просеянный на стадии (7) материал необязательно смешивают с дополнительными фармацевтически приемлемыми добавками,

- (9) полученную на стадии (8) смесь прессуют с получением однослойной таблетки, и - (10) необязательно, на полученную однослойную таблетку наносят пленочное покрытие.

4. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по любому из пп.2 или 3, которая характеризуется профилем растворения *in vitro* компонента (а) 60% или менее через 10 мин и 98% или менее через 20 мин, и профилем растворения компонента (б) 50% или более через 20 мин и 70% или более через 30 мин при pH 2.

5. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.1, которая представляет собой твердую лекарственную форму.

6. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.5 в форме однослойной таблетки.

7. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.1, в которой компонент (а) физически отделен от компонента (б).

8. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.1 в форме двухслойной таблетки, включающей слой, содержащий компонент (а), и слой,

содержащий компонент (б).

9. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, в которой

- алискирен присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, которой является дезинтегрирующий агент,
- амлодипин присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, которой является дезинтегрирующий агент.

10. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.1 или 2, в которой

- алискирен присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, которой является дезинтегрирующий агент,
- амлодипин присутствует в форме гранулята в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, которой является дезинтегрирующий агент, и
- внешняя фаза включает дезинтегрирующий агент в качестве фармацевтически приемлемой добавки.

11. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, в которой

- алискирен присутствует в форме гранулята, включающего дезинтегрирующий агент, разбавитель и связующий агент в качестве фармацевтически приемлемых добавок.

- амлодипин присутствует в форме гранулята, включающего дезинтегрирующий агент и разбавитель в качестве фармацевтически приемлемых добавок,

12. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.1 или 2, в которой

- алискирен присутствует в форме гранулята, включающего дезинтегрирующий агент, разбавитель и связующий агент в качестве фармацевтически приемлемых добавок,

- амлодипин присутствует в форме гранулята, включающего дезинтегрирующий агент и разбавитель в качестве фармацевтически приемлемых добавок, и

- внешняя фаза включает дезинтегрирующий агент, разбавитель и необязательно скользящее вещество в качестве фармацевтически приемлемых добавок.

13. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.12, в которой

- в грануляте алискирена связующий агент содержится в количестве в интервале от 0,1% до 20%, предпочтительно от 0,5% до 15%, например от 0,7% до 5% в расчете на массу таблетки (до необязательного нанесения любого пленочного покрытия), разбавитель содержится в количестве в интервале от 1% до 40%, предпочтительно от 10% до 35% в расчете на массу таблетки (до необязательного нанесения любого пленочного покрытия), и дезинтегрирующий агент содержится в количестве в интервале от 0,5% до 20%,

- в грануляте амлодипина разбавитель содержится в количестве в интервале от 1% до 95% в расчете на массу таблетки (до необязательного нанесения любого пленочного покрытия).

14. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.9, включающая дезинтегрирующий агент в количестве от 2 до 15% в расчете на массу таблетки, и указанное массовое процентное содержание определяют до необязательного нанесения любого пленочного покрытия.

15. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.11, включающая дезинтегрирующий агент в количестве от 2 до 15% в расчете на массу таблетки, связующий агент в количестве в интервале от 0,5% до 15% в расчете на

массу таблетки, разбавитель в количестве в интервале от 1% до 60% в расчете на массу таблетки, и указанное массовое процентное содержание определяют до необязательного нанесения любого пленочного покрытия.

16. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.9, в которой дезинтегрирующий агент содержится в слое, включающем компонент (а), в количестве в интервале от приблизительно 0,5% до приблизительно 20%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 15%, и указанное массовое процентное содержание определяют до необязательного нанесения любого пленочного покрытия.

17. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.16, в которой дезинтегрирующий агент содержится в слое, включающем компонент (б), в количестве в интервале от приблизительно 1% до приблизительно 20%, предпочтительно от приблизительно 2% до приблизительно 10%, и указанное массовое процентное содержание определяют до необязательного нанесения любого пленочного покрытия.

18. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.9, включающая дезинтегрирующий агент в грануляте алискирена и дезинтегрирующий агент в грануляте амлодипина.

19. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.10, включающая дезинтегрирующий агент в грануляте алискирена, дезинтегрирующий агент в грануляте амлодипина и дезинтегрирующий агент во внешней фазе.

20. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, содержащая дезинтегрирующий агент, который выбирают из группы, включающей кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ-Са), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ-На), сшитый ПВП, альгиновую кислоту, альгинат натрия и гуаровую камедь, наиболее предпочтительно сшитый ПВП (CROSPovidone), сшитую КМЦ (Ac-Di-Sol), натриевую соль карбоксиметилкрахмала (P1RIMOJEL и EXPLOTAB).

21. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по п.20, включающая дезинтегрирующий агент, которым является кросповидон.

22. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, в которой компонент (а) присутствует в форме гранулята, полученного методом влажной грануляции.

23. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, в которой компонент (б) присутствует в форме гранулята, полученного методом ротационного уплотнения.

24. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, в которой содержание компонента (а) находится в интервале от 75 до 300 мг, прежде всего 300 мг свободного основания в стандартной лекарственной форме.

25. Фармацевтическая пероральная комбинация с фиксированной дозой по пп.1-3, в которой содержание компонента (б) находится в интервале от 1 до 20 мг, прежде всего 10 мг в стандартной лекарственной форме.

26. Применение фармацевтической пероральной комбинации с фиксированной дозой по любому из предшествующих пунктов для лечения гипертензии, застойной сердечной недостаточности, стенокардии, инфаркта миокарда, атеросклероза, диабетической нефропатии, диабетической сердечной миопатии, почечной недостаточности, заболевания периферических сосудов, гипертрофии левого желудочка, дисфункции познавательной способности, инсульта, головной боли и хронической сердечной недостаточности, прежде всего, гипертензии.

27. Способ получения фармацевтической пероральной комбинации с

фиксированной дозой по любому из пп.1, 2 или 9-25, включающий следующие стадии: (1) грануляция компонента (а) в смеси крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, необязательно в присутствии жидкости для грануляции, при этом получают гранулят алискирена, (2) грануляция компонента (б) в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, при этом получают гранулят амлодипина, (3) необязательно высушивание соответствующих полученных гранулятов, (4) просеивание соответствующих гранулятов, (5) необязательно смешивание соответствующих гранулятов с эксципиентами внешней фазы, и (6) совместное прессование гранулята амлодипина и гранулята алискирена с получением двухслойной таблетки.

28. Способ получения фармацевтической пероральной комбинации с фиксированной дозой по любому из пп.1, 3 или 9-25, включающий следующие стадии: (1) грануляция компонента (а) в смеси крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, необязательно в присутствии жидкости для грануляции, при этом получают гранулят алискирена, (2) грануляция компонента (б) в смеси по крайней мере с одной фармацевтически приемлемой добавкой, при этом получают гранулят амлодипина, (3) необязательно высушивание соответствующих полученных гранулятов, (4) просеивание соответствующих гранулятов, (5) необязательно смешивание соответствующих гранулятов с эксципиентами внешней фазы, (6) смешивание соответствующих гранулятов, (7) просеивание материала, полученного на стадии (6), (8) необязательно, смешивание просеянного на стадии (7) материала с дополнительными фармацевтически приемлемыми добавками, (9) прессование смеси, полученной на стадии (8), с получением однослойной таблетки и (10) необязательно, нанесение пленочного покрытия на полученную однослойную таблетку.