HU 000226894 B1

(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 894** (13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 01146**
(22) A bejelentés napja: **1995. 08. 30.**

(40) A közzététel napja: **1997. 06. 30.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2010. 01. 28.**

(51) Int. Cl.: ***A61K 9/22*** *(2006.01)*
A61K 38/05 *(2006.01)*
A61K 31/44 *(2006.01)*

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/SE 95/00972
(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9607400**

(30) Elsőbbségi adatok:

9402924-6	**1994. 09. 02.**	**SE**
9402925-3	**1994. 09. 02.**	**SE**

(72) Feltalálók:
Bauer, Brigitte, Darmstadt (DE);
Karlsson, Christer, Lindome (SE);
Lundberg, Per Johan, Mölndal (SE);
Nilsson, Berit, Göteborg (SE);
Sandberg, Anders, Mölndal (SE);
Sickmüller, Alfred, Frankfurt/Main (DE)

(73) Jogosult:
AstraZeneca AB, Södertälje (SE)

(74) Képviselő:
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Az ACE-inhibitor ramiprilt és egy dihidropiridinszármazékot tartalmazó új gyógyszerkészítmény és eljárás előállítására**

(57) Kivonat

A találmány tárgya olyan perorális használatra szolgáló gyógyszerkészítmény, amely
a) az ACE-inhibitor ramiprilnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának és
b) a felodipin nitrendipin, nifedipin és lacidipin közül választott dihidropiridinszármazéknak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának kombinációját tartalmazza,
és amelyben a ramiprilkomponens azonnali felszabadulást biztosító formában, a dihidropiridinszármazék nyújtott idejű felszabadulást biztosító formában, a kombináció pedig szilárd, meghatározott egységadag (tabletta, kapszula) formában van.

A készítmény a ramiprilt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját 1 és 10 mg közötti, a dihidropiridinszármazékot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját 1 és 70 mg közötti mennyiségben tartalmazza egységadagonként.

A ramiprilkomponens és felodipinkomponens adagjának aránya 1:1.

A készítmény nyújtott idejű felszabadulást biztosító komponense hidrofil gélmátrix alakban van jelen.

A ramiprilkomponens részét képezheti a dihidropiridinkomponenst körülvevő bevonórétegnek, vagy a két komponens lehet egy-egy olyan tablettarétegben, amelyek egymással közvetlenül vagy hatóanyagot nem tartalmazó egy vagy több rétegen át érintkeznek.

HU 226 894 B1

A találmány tárgya perorális használatra szolgáló új gyógyszerkészítmény és annak emlősöknél, köztük az embernél a magas vérnyomás és a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek és azok másodlagos hatásainak terápiájában való felhasználása. A találmány tárgyát képezik a készítmények és ezeknek a gyógyszerkészítményeknek az előállítására szolgáló eljárások is. A gyógyszerkészítmény az angiotenzint konvertáló enzim (angiotensine converting enzyme=ACE) nyújtott hatású inhibitora, a ramipril meghatározott egységadag formája, azonnali felszabadulást biztosító (instant release) alakban, és egy dihidropiridin típusú kalciumantagonista, vagyis egy kalciumcsatorna-blokkoló ágens (egy dihidropiridinszármazék) nyújtott hatású felszabadulást eredményező (extended release) kiszerelésben.

A találmány vonatkozik olyan szilárd készítményekre is, amelyek a nyújtott hatású ACE-inhibitor, a ramipril azonnali felszabadulást biztosító formájának és valamilyen dihidropiridinszármazék, így az érrendszerszelektív felodipin hatóanyag nyújtott idejű felszabadulását biztosító formájának meghatározott kombinációi, amelyekre az jellemző, hogy napi egyszeri bevétel után 24 órán át fejtik ki hatásukat. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények jó terápiás hatást biztosítanak a magas vérnyomás kezelésében, még akkor is, ha a hatásos gyógyszereket kis adagokban alkalmazzuk. Ezek a gyógyszerkészítmények csökkentik a komponens gyógyszerek külön-külön nagyobb adagokban való alkalmazásából származó, az adagokkal összefüggő káros hatásokat. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egyszerűsítik a gyógyszerek alkalmazását és a betegek gyógyszerszedéssel kapcsolatos szabálytartó magatartásának (compliance) javítását szolgálják.

A ACE-inhibitorok olyan vegyületek, amelyek gátolják az angiotenzin I-nek a hatásos angiotenzin II-vé való átalakulását, valamint a hatásos értágító bradikinin bomlását. E két mechanizmus mindegyike értáguláshoz vezet. Ilyen vegyületek szerepelnek például az EP 158927, EP 317878 számú európai szabadalmi leírásokban, valamint az US 4,743,450 és US 4,857,520 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban. Az EP 079022 számú európai szabadalmi leírásban közzétett ramipril egy nyújtott hatású ACE-inhibitor. Hatékony metabolitja a szabad sav ramiprilat, amely in vivo a ramipril alkalmazásával nyerhető. A ramipril magas vérnyomásban szenvedő betegeknél való alkalmazásáról tudjuk, hogy csökkenti a perifériás artériák ellenállását, így csökkenti a vérnyomást a szívfrekvencia kompenzáló növekedése nélkül. Használják a magas vérnyomás és a pangásos szívelégtelenség kezelésében. A ramiprilről kimutatták továbbá, hogy csökkenti az akut miokardiális infarktust túlélő és a pangásos szívbénulás klinikai jeleit mutató betegek mortalitását. A ramiprilről azt is felvetették, hogy sok más ACE-inhibitorral szemben, a szövetekben kifejtett kifejezett ACE-gátlása következtében további előnyökkel is rendelkezik, amelyek egyes szervekben, így a szívben, tüdőben és a vesében védőhatásokat eredményeznek.

A ramipril hatóanyag érzékeny a magas hőmérsékletre, nedvességre és az összenyomásra, ezért stabilitásának megőrzése érdekében gyógyszerkészítményekké történő formázásának során speciális figyelmet igényel (lásd az US 5,151,433 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

A kalciumantagonisták olyan vegyületek, amelyek befolyásolják a kalciumionoknak a sejtekbe, különösen a simaizmok sejtjeibe való beáramlását. Az ilyen dihidropiridin típusú vegyületek szerepelnek például a GB 1358951 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban (nitrendipin), az US 3,644,627 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (nifedipin), EP 007293 számú európai szabadalmi leírásban (felodipin) és a GB 2164336 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban (lacidipin).

A találmány szerinti ACE-inhibitor és kalciumantagonisták klinikai használatánál észlelt leggyakoribb káros hatások: fejfájás, köhögés, perifériás ödéma, bőrpír, szédülés, fáradtság és hányinger.

Egyes dihidropiridinszármazékok, így a nifedipin és felodipin fény hatásának kitéve elbomlanak, ezért stabilitásuk megtartása érdekében a velük való kezelés során és gyógyszerkészítményekké történő formázásuknál speciális figyelmet igényelnek.

Az ACE-inhibitorok és dihidropiridin típusú kalciumantagonisták kombinációinak a magas vérnyomás kezelésében való alkalmazását tárgyalják például az EP 488059, EP 180785 és EP 265685 számú európai szabadalmi leírásokban.

A. D. Bainbridge és munkatársai tanulmányozták [Br. J. Clin. Pharmac., *36,* 323–330 (1993)] a ramipril angiotenzint konvertáló enziminhibitornak és a felodipin-dihidropiridin kalciumcsatorna-antagonista nyújtott hatású felszabadulást biztosító formájának az alkalmazását szabad kombinációban, azokat különálló adagolási formákban adva.

Az US 4,703,038 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepelnek bizonyos ACE-inhibitorok és bizonyos dihidropiridinszármazékok, köztük a nitrendipin és felodipin perorális alkalmazásra szánt szilárd kombinációi. Ebben a dokumentumban leírnak egy módszert is embernél a magas vérnyomás kezelésére ilyen kombinációk használatával. Az US 4,703,038 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban azonban nem szólnak a ramiprilről, mint ACE-inhibitorról. Úgyszintén nem írják le a dihidropiridinszármazékok nyújtott idejű felszabadulást biztosító készítményeinek a használatát.

Az US 5,236,933 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közlik bizonyos ACE-inhibitorok, köztük egyebek között a ramipril és bizonyos kalciumantagonisták, egyebek között a felodipin kombinációinak felhasználását a fehérjevizelés megelőzésében és/vagy kezelésében.

Az „azonnali felszabadulást biztosító” („instant release”) kifejezés az itt használt értelemben egy hatásos gyógyszerkomponens olyan felszabadulását határozza meg, amely egyezésben van az USP XXII-nek a „<711> Oldódás” („<711> Dissolution”) alatti kritériu-

maival, ha Q=75%, az időintervallum 60 perc és az oldó közeg az alábbi 5–8. példákban megadottak valamelyike.

A „nyújtott idejű felszabadulást biztosító" („extended release") kifejezés az itt használt értelemben a gyógyszer hatásos komponensének az adagolási formából való hosszabb időszak alatt, azaz az alábbi 5–8. példákban leírt tesztmódszerek szerint mérve több, mint 6 óra alatt bekövetkező kioldódását határozza meg.

A „meghatározott egységadagforma" az itt használt értelemben heterogén szerkezetű, egynél több hatásos gyógyszerkomponenst tartalmazó fizikai megvalósítást határoz meg.

A hatásos gyógyszer gyógyászatilag elfogadható sói adagjainak itt megadott számadatai a megfelelő szabad bázis vagy sav mennyiségére vonatkoznak.

A találmány rendelkezésre bocsát egy szilárd, perorális alkalmazásra szánt, meghatározott egységadagformát, például a nyújtott hatású ramipril ACE-inhibitor vagy a ramipril egy gyógyászatilag elfogadható sója azonnali felszabadulást biztosító készítményének és a felodipin, nitrendipin, nifedipin és lacidipin, vagy ezek valamilyen gyógyászatilag elfogadható sója közül választott dihidropiridinszármazék nyújtott idejű felszabadulást biztosító készítményének tablettáját vagy kapszuláját. Ez a szilárd, meghatározott egységadagforma napi egyszeri alkalmazással hatásos és elviselhető. A dihidropiridinszármazékok közül a legelőnyösebb a felodipin vagy annak valamilyen gyógyászatilag elfogadható sója.

A nyújtott hatású ramipril ACE-inhibitor azonnali felszabadulást biztosító készítményének és a nyújtott idejű felszabadulást biztosító dihidropiridinkészítménynek a megválasztásával mindkettő hozzájárul a két gyógyszer optimális felhasználásához, ezáltal minimálisra csökkennek a káros mellékhatások, miközben a készítmény hatásos a magas vérnyomással szemben.

A ramiprilmolekulának öt királis centruma van, így 32 különböző enantiomer formában fordulhat elő. Előnyös a (2S,3aS,6aS)-1-{N-[(S)-1-(etoxi-karbonil)-3-(fenil-propil)]-L-alanil}-oktahidrociklopenta[b]pirrol-2-karbonsav nevű enantiomer. Ezt a vegyületet nevezzük ramiprilnek.

A ramipril gyógyászatilag elfogadható sói, például a gyógyászatilag elfogadható aminokkal vagy szervetlen vagy szerves savakkal, így a sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, maleinsavval, fumársavval, borkősavval és citromsavval alkotott sók.

A felodipinnek egy királis centruma van, így két különböző enantiomer formában fordulhat elő. Az S-forma értágító hatása erősebb, mint az R-formáé. Használható azonban mind az S-forma, mind az S-forma és R-forma racém elegye.

A felodipin gyógyászatilag elfogadható sóit előállíthatjuk szervetlen és szerves savakkal, köztük például az ecetsavval, benzolszulfonsavval, benzoesavval, kámforszulfonsavval, citromsavval, etánszulfonsavval, fumársavval, glükonsavval, glutaminsavval, hidrogén-bromiddal, sósavval, izetionsavval, tejsavval, maleinsavval, almasavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, nyálkasavval, salétromsavval, embonsavval (pamoic acid), pantoténsavval, foszforsavval, borostyánkősavval, kénsavval, borkősavval és p-toluolszulfonsavval.

Egy nyújtott idejű felszabadulást biztosító készítményt megszerkeszthetünk például úgy, hogy az egy hidrofil gélmátrixot képezzen, amelybe a hatóanyag be van zárva, és amely vizes oldatokkal érintkezve megduzzad, hogy így a hatóanyag diffúzióval és/vagy súrlódás hatására szabaddá váljék.

A ramipril tárolás közben a nedvesség hatására vagy a gyártási folyamat során nyomás hatására bekövetkező bomlásának a megakadályozására az anyagot a találmány szerint előnyösen porbevonattal látjuk el, ha az adagolási forma nyomás alatti részét képezi. A dihidropiridinszármazék fényérzékeny, ezért fényvédő bevonatréteggel látjuk el.

A ramipril adagolási tartománya a kombinált, meghatározott egységadag formákban 1 mg és 10 mg között van. Az adagolási tartomány a kombinált, meghatározott egységadag formákban a felodipinnél 1 és 10 mg között van, a nitrendipinnél 2–40 mg, a nifedipinnél 5–70 mg és a lacidipinnél 1–8 mg.

A legelőnyösebb adagolási tartomány a kombinált, meghatározott egységadag formákban a ramiprilnél 1–5 mg, a felodipinnél 1–5 mg, a nitrendipinnél 5–20 mg, a nifedipinnél 10–60 mg és a lacidipinnél 2–6 mg.

A találmány egy előnyös formája perorális alkalmazásra szánt szilárd, meghatározott egységadag formából áll, amely 1–5 mg nyújtott hatású ramipril ACE-inhibitor vagy valamilyen gyógyászatilag elfogadható sója azonnali felszabadulást biztosító készítményének és 1–5 mg érrendszerszelektív felodipin kalciumantagonista vagy valamilyen gyógyászatilag elfogadható sója nyújtott idejű felszabadulást biztosító készítményének alacsony adagú kombinációját tartalmazza. Ennek a találmány szerinti előnyös formának különösen előnyös adagtartományai: 1–3 mg ramipril és 1–3 mg felodipin. A ramipril és felodipin közötti előnyös adagarány a találmány előnyös formájánál 1:1.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények napi egyszeri bevételre valók, felhasználva az azonnali felszabadulást biztosító készítményben lévő ramipril ACE-inhibitor és a nyújtott idejű felszabadulást biztosító készítményben lévő, a felodipin, nitrendipin, nifedipin és lacidipin közül választott dihidropiridin-származék egymástól eltérő vérnyomáscsökkentő mechanizmusát. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény ramiprilkomponensének biológiai hasznosulása (bioavailability) a ramiprilat vérplazma-koncentrációjának mérése alapján ekvivalens azzal, ha ugyanezt a komponenst önmagában alkalmazzuk, lásd az 1. példát. A gyógyszerkészítmény dihidropiridinszármazék-komponensének biológiai hasznosulása úgyszintén ekvivalens azzal, amit akkor kapunk, ha ugyanezen módon mérjük, lásd a 2. példát. A megvizsgált tabletták összetételét a 12. példában mutatjuk be.

A naponta egyszer beadott, találmány szerinti gyógyszerkészítmény két hatásos komponense ala-

csony adagjának és a dihidropiridinkomponens nyújtott idejű felszabadulásának a felhasználása vérnyomást csökkentő hatású, a szívfrekvencia kompenzáló növekedése nélkül. Hatásos mind a szisztolés, mind a diasztolés magas vérnyomás kezelésében. A gyógyszerkészítmény különösen hatásos a szisztolés magas vérnyomás kezelésében. Így alkalmazva, a készítményeknek jótékony hatásuk van a magas vérnyomásra és az azzal társult körülményekre az emlősöknél, köztük az embernél. A 3. és 4. példában összehasonlító tesztekben bemutatjuk a találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatásosságát akár a ramipril, akár a felodipin, és a ramipril és felodipin szilárd, meghatározott kombinációjú adagolási formái között. Látható, hogy meglepő módon a példa szerinti kombinált alacsony adagot (2,5 mg ramipril + 2,5 mg felodipin) tartalmazó készítmény nagyfokú szisztolés és diasztolés vérnyomáscsökkentést eredményez, mind a komponensek külön-külön „monoterápiában" alkalmazottéhoz, mind a komponensek meghatározott kombinációját nagy adagban (5 mg + 5 mg) tartalmazottéhoz képest. Az ACE-inhibitor alkalmazása során leggyakrabban fellépő káros mellékhatások (szédülés, fejfájás, fáradtság, hányinger és köhögés) gyakorisága alacsony és a placeboéval összemérhető. A dihidropiridinszármazék kalciumantagonisták alkalmazásával járó káros mellékhatások (megnövekedett szívfrekvencia, bőrpír, perifériás ödéma, fejfájás és szédülés) szintén csekélyek, és a placeboéval összemérhetők.

A 3. és 4. példából mindenekelőtt nyilvánvaló, hogy az ACE-inhibitorok alkalmazásának legkellemetlenebb mellékhatása, nevezetesen a köhögés és a dihidropiridinszármazék kalciumantagonisták alkalmazásának legkellemetlenebb mellékhatása, mégpedig a perifériás ödéma és a bőrpír a monoterápiákkal (F5 és R5) összehasonlítva kevésbé gyakori az alacsony adagos kombinációnál.

Az egyes komponensek in vitro tesztekben való felszabadulása az 5–8. példákban látható.

A gyógyszerkészítményt perorális alkalmazásra szánt kombinált, szilárd, meghatározott egységadagformaként formázzuk, amely a napi egyszeri bevétellel kombinálva megkönnyíti a gyógyszer szedését, és a beteg gyógyszerszedéssel kapcsolatos szabálytartó magatartásának (compliance) javítását szolgálja.

A találmány szerinti kombinált szilárd, meghatározott egységadagformák lehetnek például kapszulák vagy tabletták, amelyeket adott esetben bevonattal is elláthatunk.

A ramiprilkészítmények példáiként, amelyek be lehetnek zárva kapszulákba, megemlíthetjük a por vagy granulátum formában lévő ramiprilt, adott esetben valamilyen hordozóanyaghoz kapcsolva, és a tablettákat. Az ilyen kapszulákba bezárható nyújtott idejű felszabadulást biztosító dihidropiridinszármazék-készítmények példáiként szolgálnak a granulátumok vagy a tabletták. Egy kapszulát, amelyben a ramipril valamilyen hordozóval van társítva, és a dihidropiridinszármazék be van zárva egy hidrofil gélmátrixból álló tablettamagba, és az ennek előállítására szolgáló eljárást a 9. példában mutatjuk be.

A meghatározott egységadag formájú ramiprilből és nyújtott idejű felszabadulást biztosító dihidropiridinszármazékból álló tabletták szerkezetének példáit az 1., 2. és 3. ábrán mutatjuk be.

Az 1. ábrán bemutatunk egy olyan tablettát, amelynél a nyújtott idejű felszabadulást biztosító (extended release=ER) dihidropiridinszármazék mátrixkészítmény (D) be van zárva egy, az azonnali felszabadulást biztosító, ramiprilt tartalmazó körülzáró rétegbe (R). Az ilyen tabletta elkészíthető alkalmas tablettázógéppel. Más módszer szerint, a dihidropiridinszármazékot tartalmazó mátrix tablettázógéppel tablettákká sajtolható, és azután bevonható ramiprilt tartalmazó bevonattal. Egy ilyen típusú tablettát a 10. példában mutatunk be.

A 2. ábra olyan tablettát szemléltet, amelynél a ramiprilkomponens (R) az ER dihidropiridinszármazékot (D) tartalmazó mátrix felső részén van elhelyezve. Az azonnal felszabaduló ramiprilkomponens egy, az ER felodipint tartalmazó különálló, nagyobb darabba bezárt kisebb részben van. A ramipril azonnali felszabadulása megvalósul, minthogy az nincs teljesen a mátrixba bezárva. Ilyen tabletta alkalmas tablettázógéppel elkészíthető.

A 3. ábra olyan tablettát mutat be, amely egy azonnal felszabaduló ramiprilt (R) tartalmazó tablettarétegből és az ehhez csatlakozó ER dihidropiridinszármazék-készítményt tartalmazó másik (D) tablettarétegből áll, ami többrétegű tablettát eredményez. A két tablettaréteg kapcsolódhat egymáshoz közvetlenül vagy egy vagy több közbülső réteg (L) útján.

1. példa

Bemutatjuk a ramiprilat farmakokinetikáját a 12. példában leírt, találmány szerinti készítmény (A) és egy monoterápiában alkalmazott szabad ramipriltabletta (B) 5-5 mg-os adagokban, 18 egészséges önként vállalkozónak naponta egyszer beadott kezelés után a 7. kezelési napon mért értékei alapján. $C_{max.}$ jelenti a maximális plazmakoncentrációt; $t_{max.}$ jelenti azt az időt, amely alatt a beadás után a maximális koncentráció kialakult; $C_{min.}$ az időszak alatti legalacsonyabb plazmakoncentrációt jelenti. AUC a plazmakoncentráció-görbe alatti területet (area under the curve) jelenti, SD a standard deviáció. A 0,05 feletti p-értékek azt jelentik, hogy nem áll rendelkezésre statisztikai szignifikancia a hányadosban vagy a különbségben.

Paraméter		Kezelés		Összehasonlítás
		A	B	
$c_{max.}$ (nmol/liter)	átlag	23, 8	24,2	A/B
	SD	13,8	12,2	p=0,57

Táblázat (folytatás)

Paraméter		Kezelés		Összehasonlítás
$t_{max.}$ (óra)	átlag	2,8	2,5	A–B
	SD	1,1	0,9	P=0,35
$c_{min.}$ (nmol/liter)	átlag	3,9	4,1	A–B
	SD	1,2	0,9	p=0,64
AUC (nmol, óra/liter)	átlag	211, 1	213,3	A/B
	SD	54,7	45,3	p=0,94

2. példa

Bemutatjuk a felodipin farmakokinetikáját a 12. példában leírt, találmány szerinti készítmény (A) és egy monoterápiában alkalmazott szabad felodipintabletta (B) 5-5 mg-os adagokban 18 egészséges önként vállalkozónak naponta egyszer beadott kezelés után a 7. kezelési napon mért értékei segítségével. $C_{max.}$ jelenti a maximális plazmakoncentrációt; $t_{max.}$ jelenti azt az időt, amely alatt a beadás után a maximális koncentráció kialakult; $C_{min.}$ az időszak alatti legalacsonyabb plazmakoncentrációt jelenti. AUC a plazmakoncentráció-görbe alatti területet jelenti. SD a standard deviációt jelenti. A 0,05 feletti p-értékek azt jelentik, hogy nem áll fenn statisztikai szignifikancia a hányadosban vagy a különbségben.

Paraméter		Kezelés		Összehasonlítás
		A	B	
$C_{max.}$ (nmol/liter)	átlag	2, 8	3,2	A/B
	SD	1,0	1,3	p=0,18
$t_{max.}$ (óra)	átlag	4,6	4,6	A–B
	SD	1,9	2,6	p=0,91
$C_{min.}$ (nmol/liter)	átlag	0,9	0,9	A–B
	SD	0,3	0,3	p=0,16
AUC (nmol, óra/liter)	átlag	38,4	39,5	A/B
	SD	14,5	12, 9	p=0,33

3. példa

Összehasonlítottuk a kombinált, meghatározott egységadag formájú ER felodipin és ramipril magas vérnyomás elleni hatékonyságát és elviselhetőségét 5+5 mg-os és 2,5+2,5 mg-os adagokban az 5 mg-os adagban beadott ER felodipin és ugyancsak 5 mg-os adagban beadott ramipril egyéni monoterápiájával és placebóval ebben a kettős vak, ötágú, párhuzamos multicentrumos vizsgálatban. Olyan primer hipertenziós betegeket, akiknek fekvő helyzetben (supine) mért diasztolés vérnyomása (diastolic blood pressure=DBP) a 4–6 hétig placebót alkalmazó bejáratő időszak (run-in period) alatt két külön alkalommal mérve 95-től 110 mm Hg-ig terjedt, randomizáltan beosztottunk vagy ER felodipin-ramipil 5+5 mg-ot (FR 5+5), ER felodipin-ramipril 2,5+2,5 mg-ot (FR 2,5+2,5), ER felodipin 5 mg-ot (F5), ramipril 5 mg-ot (R5) vagy placebót alkalmazó kezelésre.

Ezeregyszázhárom (1103) beteget soroltunk be és közülük hat országból (Ausztrália, Kanada, Dánia, Olaszország, Új-Zéland és Svédország) származó kilencszázharminckilenc (939) beteget randomizáltunk ebbe a tanulmányba. Nyolcszázhetven (870) betegen fejeztük be a kísérletet. Az analízisben 518 férfi és 421 nő szerepelt, 24-től 86 éves korig, 57 éves átlag életkorral.

Mértük fekvő helyzetben a diasztolés vérnyomást (DBP) és fekvő helyzetben a szisztolés vérnyomást (SBP) randomizálva (alapvonal) adagolás után 4 órával és 24 órával, és 11 és 12 hetes kezelés után.

A fekvő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (DBP) és szisztolés vérnyomás (SBP) átlagos csökkenése az alapvonaltól a 11 és 12 hetes kezelés átlagában (a 0,05-nél kisebb p-értékek statisztikusan szignifikánsak)

Fekvő helyzetben mért (supine) DBP (mmHg)

Alkalmazott ágens	4 óra	24 óra
Placebo	–6,5	–5,9
FR 2,5+2,5	–12,4	–10, 1
FR 5+5	–14, 0	–11,5
F5	–11,4	–9,4
R5	–8,9	–7,6

Fekvő helyzetben mért (supine) SBP (mmHg)

Alkalmazott ágens	4 óra	24 óra
Placebo	–6,8	–5,6
FR 2,5+2,5	–17,9	–14,2
FR 5+5	–20,1	–14,8
F 5	–13,3	–11,9
R 5	–12, 1	–8,6

Valamennyi aktív kezelés a placebóhoz képest statisztikusan szignifikáns csökkenést eredményezett az alapvonaltól a fekvő helyzetben mért DBP-ben (24 órával és 4 órával az adagolás után) a 11 és 12 hetes kezelés átlagában.

Átlagos különbségek a vérnyomás változásában (az alapvonaltól a 11 és 12 hetes kezelés átlagában). A kombinált és a placebót alkalmazó kezelések összehasonlítása

Összehasonlítás	Fekvő helyzetben mért DBP		Fekvő helyzetben mért SBP	
	24 óra	4 óra	24 óra	4 óra
	p-érték	p-érték	p-érték	p-érték
FR 2,5+2,5 a placebóval szemben	–4,5<0,001	–6,6<0,001	–9,0<0,001	–13,2<0,001
FR 5+5 a placebóval szemben	–6,0<0,001	–8,0<0,001	–9,6<0,001	–15,0<0,001

A kombinált, meghatározott egységadag formájú mindkét kezelés magas vérnyomásban szenvedő betegeknél naponta egyszer alkalmazva statisztikusan szignifikáns csökkenést okozott mind a fekvő helyzetben mért szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásban a placebóval összehasonlítva, mind az adag bevétele utáni 4 órás csúcsban, mind az adag bevétele utáni 24 órás értékminimumban.

Átlagos különbségek a fekvő helyzetben mért vérnyomás változásában (az alapvonaltól a 11 és 12 hetes kezelés átlagában). Az egyes kezelések összehasonlítása

Összehasonlítás	Fekvő helyzetben mért DBP				Fekvő helyzetben mért SBP			
	24 óra		4 óra		24 óra		4 óra	
	p-érték		p-érték		p-érték		p-érték	
FR 5+5 az F5-tel szemben	–1,9	0,015	–2,8	0,004	–1,9	0,198	–7,3	<0,001
FR 5+5 az R5-tel szemben	–3,9	<0,001	–5,7	<0,001	–6,9	<0,001	–8,5	<0,001
FR 2,5+2,5 az F5-tel szemben	–0,4	0,617	–1,3	0,166	–1,3	0,379	–5,5	0,001
FR 2,5+2,5 az R5-tel szemben	–2,4	0,003	–4,2	<0,001	–6,3	<0,001	–6,7	<0,001

A kombinált, meghatározott egységadagformát alkalmazó kezelések szintén szignifikánsan nagyobb csökkenést okoztak mind a fekvő helyzetben mért szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásban, mint az individuális monoterápiák.

Továbbá, az alacsony adagos kombináció azonosan hatékony (a felodipinhez mérten) vagy hatékonyabb (a ramiprilhez mérten) a fekvő helyzetű diasztolés és szisztolés vérnyomás csökkentésében, mint az individuális monoterápiák kétszeres adagjai.

Hasonló eredményeket kaptunk álló helyzetben, ami nem jelez ortosztatikus hatásokat egyik kezelésnél sem.

A leggyakoribb káros mellékhatások előfordulása a betegek %-ainál

	N=187	N=186	N=190	N=188	N=188
	Plac	FR2,5+2,5	FR5+5	F5	R5
Fejfájás	9,1	5,9	7,4	6,9	5,9
Szédülés	5,3	4,3	3,3	5,3	6,4
Fáradtság	1,6	1,1	2,6	<1,0	3,2
Hányinger	2,7	1,6	1,1	1,6	3,2
Perifériás ödéma	3,7	3,8	4,7	5,9	1,6
Hőhullám/bőrpír	<1,0	3,8	2,6	7,4	2,7
Köhögés	2,7	5,9	7,4	4,8	10,6

A kombinált, meghatározott egységadagformát alkalmazó mindkét terápiát a betegek nagyon jól tolerálták. A káros mellékhatásokat mutató betegek száma és a kezelés abbahagyását okozó káros mellékhatásokat mutató betegek száma a meghatározott kombinációs csoportokban hasonló a placebót alkalmazó csoportokéhoz.

Egy ACE-inhibitor alkalmazása során észlelt legáltalánosabb káros mellékhatások (szédülés, fejfájás, fáradtság, hányinger és köhögés), valamint a dihidropiridin kalciumantagonisták alkalmazása során észleltek (megnövekedett szívfrekvencia, bőrpír, perifériás ödéma, fejfájás és szédülés) előfordulása a kombinált, meghatározott egységadag formájú terápiánál alacsonyabb tendenciát mutatott, mint az egyéni monoterápiáknál. Ez mindenekelőtt nyilvánvaló az ACE-inhibitorok alkalmazásánál fellépő legkellemetlenebb káros mellékhatás, a köhögés, és a dihidropiridin kalciumantagonisták alkalmazásánál fellépő legkellemetlenebb káros mellékhatások, a perifériás ödéma és a bőrpír tekintetében.

4. példa

Ebben a példában egy, a naponta egyszer beadott felodipin ER és ramipril 2,5+2,5 mg-os (FR 2,5+2,5) kombinált, meghatározott egységadagjának a ramipril 2,5 mg-os (R 2,5) és felodipin ER 2,5 mg-os (F 2,5) egyéni monoterápiájával szembeni hatásosságát és elviselhetőségét kiértékelő klinikai tanulmány eredményeit mutatjuk be. A vizsgálat kettős vak, multicentrumos, háromágú, párhuzamos csoportos volt. Az inklúziós kritériumok az 1. példában alkalmazottakhoz hasonlók voltak, a kezelési idő 12 hét volt. Körülbelül 600 betegen végeztük el a vizsgálatot. Az alkalmazás után 24 órával mért vérnyomások eredményét adjuk meg.

A fekvő helyzetben mért DBP és SBP átlagos csökkenése az alapvonaltól a 12 hetes kezelés után (a vérnyomások mm Hg-ban). A fekvő helyzetű BP az alkalmazás után 24 órával mérve

Alkalmazott ágens	Fekvő helyzetben mért DBP	Fekvő helyzetben mért SBP
PR 2,5+2,5	–12,0	–15,5
F 2,5	–9,6	–12,0
R 2,5	–9,8	–11,3

Kiegyenlített átlagos különbség az alapvonaltól való változásban a 12 hetes kezelés után. A fekvő helyzetű BP az alkalmazás után 24 órával mérve

Összehasonlítás	Fekvő helyzetben mért BDP		Fekvő helyzetben mért SBP	
	24 óra	p-érték	24 óra	p-érték
FR 2,5+2,5 az F 2,5-tel szemben	–2,4	0,1	–4,0	0,02
FR 2,5+2,5 az R 2,5-tel szemben	–1,6	0,07	–3,9	0,02

A legáltalánosabb káros mellékhatások fellépése a beteg %-ainál

	N=216	N=213	N=213
	FR 2,5+2,5	F 2,5	R 2,5
Fejfájás	5,1	5,6	4,2
Hátfájás	3,7	3,8	6,6
Köhögés	6,0	1,4	5,2
Értágulás	3,7	3,3	1,9
Fertőződés	1,9	3,3	2,3
Perifériás ödéma	2,3	3,8	0,9
Szédülés	2,3	1,9	2,3

5. példa

Hordozón 2,5 mg ramiprilt és 5,0 mg felodipin komprimált egységet tartalmazó kapszula. A ramipril gyorsan felszabadul („azonnal felszabaduló”=„instant release” forma), a felodipin viszont hosszabb időszak alatt szabadul fel („nyújtott idejű felszabadulás”=„extended release”).

Vizsgáltuk a ramipril/felodipin in vitro kioldódását 500 ml 0,1 M 6,5 pH-jú foszfátpufferben, amelyhez 0,4% (cetil-trimetil-ammónium)-bromidot (CTAB) adtunk. Az USP szerinti, a kioldódás vizsgálatára szolgáló 2. számú, állókosaras, forgólapátos (paddle) készüléket használtuk, amelynél a lapát forgási sebessége 100 fordulat/perc (rpm). A kioldódási számok a %-ban megadott átlagértékek, zárójelben a minimális és maximális értékek. 6 kapszulát vizsgáltunk. A kapszulák összetételét lásd a 9. példában.

Idő (óra)	Ramipril	Felodipin
0,5	102 (100–103)	nem határoztuk meg
1	nem határoztuk meg	11 (11–13)
4	”	61 (58–64)
7	”	101 (99–104)

6. példa

Ramipril/felodipin in vitro kioldódásának vizsgálata 2,5 mg/5 mg hatóanyag-tartalmú bevont tablettából 500 ml 0,1 M 6,5 pH-jú foszfátpufferben, amelyhez elő-

zőleg 0,4% (cetil-trimetil-ammónium)-bromidot (CTAB) adtunk. Az USP szerinti, a hatóanyag kioldódásának vizsgálatára szolgáló 2. számú, állókosaras, forgólapátos (paddle) készüléket használtuk, amelynél a lapát forgási sebessége 100 fordulat/perc volt. A kioldódási számok a %-ban megadott átlagértékek, zárójelben a minimum- és maximumértékekkel. 6 tablettát vizsgáltunk. A tabletta összetételét lásd a 10. példában.

Idő (óra)	Ramipril	Felodipin
0,5	103 (99–107)	nem határoztuk meg
1	nem határoztuk meg	9 (8–9)
4	”	53 (50–56)
7	”	90 (86–94)

7. példa

Ramipril/felodipin in vitro kioldódásának vizsgálata 2,5 mg/2,5 mg hatóanyag-tartalmú rétegezett tablettából 500 ml 0,1 M 6,5 pH-jú foszfátpufferben, amelyhez előzőleg 0,4% (cetil-trimetil-ammónium)-bromidot (CTAB) adtunk. Az USP szerinti, a hatóanyag kioldódásának vizsgálatára szolgáló 2. számú, állókosaras, forgólapátos készüléket használtuk, amelynél a lapát forgási sebessége 100 fordulat/perc volt. A kioldódási számok a %-ban megadott átlagértékek, zárójelben a minimum- és maximumértékekkel. 6 tablettát vizsgáltunk. A vizsgált tabletták összetételét lásd a 11. példában.

Idő (óra)	Ramipril	Felodipin
0,5	97 (90–103)	nem határoztuk meg
1	nem határoztuk meg	8 (6–9)
4	”	54 (51–56)
7	”	92 (89–94)

8. példa

Ramipril/felodipin in vitro kioldódásának vizsgálata 5 mg/5 mg hatóanyag-tartalmú rétegezett tablettából 500 ml 0,1 M 6,5 pH-jú foszfátpufferben, amelyhez előzőleg 0,4% (cetil-trimetil-ammónium)-bromidot adtunk. Az USP szerinti, a hatóanyag kioldódásának vizsgálatára szolgáló 2. számú, állókosaras, forgólapátos készüléket használtuk, amelynél a lapát forgási sebessége 100 fordulat/perc volt. A kioldódási számok a %-ban megadott átlagértékek, zárójelben a minimum- és maximumértékekkel. 6 tablettát vizsgáltunk. A vizsgált tabletta összetételét lásd a 12. példában.

Idő (óra)	Ramipril	Felodipin
0,5	94 (89–100)	nem határoztuk meg
1	nem határoztuk meg	12 (12–13)
4	”	60 (58–61)
7	”	95 (93–96)

9. példa

Hordozón 2,5 mg ramiprilt és 5,0 mg felodipin komprimált egységet tartalmazó kapszula. A ramipril gyorsan felszabadul („azonnal felszabaduló”=„instant release”), és a felodipin hosszabb időszak alatt szabadul fel („nyújtott idejű felszabadulás”=„extended release”).

A felodipintabletta-magot a Colin D. Melia által a „Hydrophilic Matrix Sustained Release Systems Based on Polysaccharide Carriers” című cikkben [Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, *8(4),* 395–421 (1991)] leírt hidrofil gélmátrix szerint készítjük a következő módon: két különböző granulálóoldatot (I és II) készítünk, és ezeket az oldatokat használjuk a portömeg (III) granulálásához.

I. oldat	*mg/tabletta*
Felodipin	5,00
Polioxi 40 hidrogénezett ricinusolaj	12,50
Propil-gallát	0,060
Etanol	30,00
II. oldat	
Poli(vinil-pirrolidon)	24,00
Etanol	300,0
Porok a III. granulátumhoz	
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	200,00
Nátrium-alumínium-szilikát	94,00
Laktóz	56,00
Mikrokristályos cellulóz	6,00
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	30,00
Nátrium-sztearil-fumarát	8,60

A porelegyet megnedvesítjük az I. oldattal, és homogénre keverjük. Ezután hozzáadjuk a II. oldatot, és a keverést folytatjuk, amíg homogén nem lesz. A granulátum szárítását szárítószekrényben végezzük.

A száraz granulátumot Frewitt oszcillálógranulátor segítségével megőröljük. Őrlés után a granulátumhoz további 30 mg/tabletta mennyiségben (hidroxi-propil)-metil-cellulózt (HPMC) adunk, és azzal homogénre keverjük, majd nátrium-sztearil-fumaráttal síkosítjuk. A végső keverést 3 percig folytatjuk. A préselést egy Korsch Pharmapress 100-típusú 7×13 hornyolt nyomófejes készülékkel hajtjuk végre. Az így kapott tablettáknak a leghosszabb tengely mentén mért keménysége nagyobb 20 kP-nél.

A ramiprilhordozót a következő módon készítjük:

Bevonóoldat	
Ramipril	3,33 g
HPMC	10,00 g
0,01 M ecetsav	200 g
Etanol	200 g

Mag
Non-Pareille inert mag 210 g
(Az USP-nek a „Sugar Spheres"-re vonatkozó monográfiája szerint).

Készülékek
Fluid ágy (Wurster készülék).
Fecskendőfej: Schlick-típusú.
A betétcső átmérője 50 mm, hossza 60 mm.

A bevonóeljárás 13,5 mg/g ramipriltartalmú gyöngyöket eredményez. A fenti tabletták egyikét a ramiprilt tartalmazó gyöngyökből 185 mg-mal együtt 00-méretű keményzselatin-kapszulába töltjük.

Az így kapott kapszulák tulajdonságai

A kapszula tömege	747 mg
Felodipintartalma	5,0 mg/kapszula
Ramipriltartalma	2,4 mg/kapszula

10. példa

A bevonatban ramiprilt és a tablettamagban felodipint tartalmazó tabletta. A ramipril azonnal szabaddá válik, míg a felodipin hosszabb idő alatt szabadul ki a tablettából.

A felodipintabletta-magot a hidrofil gélmátrix elve szerint (lásd a 9. példánál leírt hivatkozást) állítjuk össze a következő módon: két különböző granulálóoldatot (I. és II.) készítünk, és ezeket használjuk a III. portömeg granulálásához.

I. oldat	*mg/tabletta*
Felodipin	5,00
Polioxi 40 hidrogénezett ricinusolaj	5,00
Propil-gallát	0,060
Etanol	30,00

II. oldat	*mg/tabletta*
(Hidroxi-propil)-cellulóz	10,00
Etanol	160,0

III. porok	
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	100,00
Nátrium-alumínium-szilikát	47,00
Laktóz	28,00
Mikrokristályos cellulóz	3,00
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	30,00
Nátrium-sztearil-fumarát	4,20

A porkeveréket megnedvesítjük az I. oldattal, és homogénre keverjük. Ezután hozzáadjuk a II. oldatot, és a keverést folytatjuk, amíg homogén nem lesz. A granulátum szárítását szárítószekrényben végezzük.

A száraz granulátumot Frewitt-típusú oszcillálógranulátorban megőröljük. Őrlés után a granulátumot nátrium-sztearil-fumaráttal síkosítjuk, és a végső keverést 3 percig folytatjuk. A tablettázást 9 mm-es körkörös konkáv nyomófejjel ellátott tablettázógéppel hajtjuk végre. Az így kapott tabletták keménysége Schleuniger keménységvizsgálóval mérve körülbelül 7-8 kP.

A fentiek szerint kapott felodipintablettákat magként használjuk egy olyan bevonóeljárásnál, amely bevonórétegként ramiprilt és kötőanyagként etanol és ecetsav vizes oldatban oldott 6 cP viszkozitású (hidroxi-propil)-metil-cellulózt tartalmaz.

A tablettamagokat a következő módon vonjuk be:

Bevonóoldat

0,01 M ecetsavoldat	200 g
Etanol	200 g
HPMC (6 cP viszkozitású)	10 g
Ramipril	3,46 g

Magok
5 mg felodipint tartalmazó
ER tabletták, melyeknek
átmérője 9 mm; 1000 tablettához 206 g

Készülékek
Fluid ágy (Wurster készülék).
Fecskendőfej: Schlick-típusú.
A betétcső átmérője 50 mm, hossza 60 mm.

A HPMC-t oldjuk a vizes ecetsavoldat és etanol elegyében, és azután a ramiprilport oldjuk ebben az oldatban. Az oldatot a fentiekben megadott készülék és körülmények alkalmazásával a tablettákra permetezzük. Más módszer szerint a bevonást más szokásos berendezéssel, így az Accela Coata-ban vagy bevonóedényekben is végrehajthatjuk.

Az így kapott tabletták tulajdonságai

A tabletta tömege	216 mg/tabletta
Felodipintartalma	4,9 mg/tabletta
Ramipriltartalma	2,4 mg/tabletta

11. példa

A ramipril azonnali felszabadulását és a felodipin nyújtott idejű felszabadulását biztosító 2,5 mg/2,5 mg hatóanyag-tartalmú kombinált, rétegezett tabletták. Összetételük:

Komponens	*mg/tabletta*
Ramiprilréteg	
Ramipril	2,5
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	0,4
Laktóz	24,0
Kukoricakeményítő 1500	48,8
Mikrokristályos cellulóz	24,0
Nátrium-sztearil-fumarát	≤1,0
Tisztított víz	szükség szerinti mennyiségben
Felodipinréteg	
Felodipin	2,5
(Hidroxi-propil)-cellulóz	10, 0
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	100
Laktóz	28,0
Mikrokristályos cellulóz	3,0
Polioxi 40 hidrogénezett ricinusolaj	2,5
Propil-gallát	0,06
Nátrium-alumínium-szilikát	47, 0
Nátrium-sztearil-fumarát	≤6,0
Etanol	szükség szerinti mennyiségben

Bevonóréteg	
Vas-oxid-színezék	körülbelül 0,3
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	7,4
Paraffin	körülbelül 0,1
Poli(etilénglikol)	1,9
Titán-dioxid	0,8
Tisztított víz	körülbelül 64

A ramiprilt granuláljuk (hidroxi-propil)-metil-cellulózzal a tisztított vízben. A megszárított anyagot osztályozzuk, és összekeverjük a laktózzal, kukoricakeményítővel és a mikrokristályos cellulózzal. A végső keverést a megszitált nátrium-sztearil-fumaráttal végezzük. A felodipingranulátumot a 9. példában leírt eljárás szerint külön készítjük. A két granulátumot azután két betáplálócsonkkal ellátott rétegezőprésbe töltjük, és tablettákká sajtoljuk.

A tablettákat végül szokásos berendezés használatával külső bevonóréteggel látjuk el.

12. példa

5 mg/5 mg hatóanyagot tartalmazó, a ramipril azonnali felszabadulását, a felodipin nyújtott idejű felszabadulását biztosító kombinált, réteges tabletták. Összetételük:

Komponens	*mg/tabletta*
Ramiprilréteg	
Ramipril	5,0
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	0,9
Laktóz	23,5
Kukoricakeményítő 1500	46,8
Mikrokristályos cellulóz	23,5
Nátrium-sztearil-fumarát	≤1,0
Tisztított víz	szükség szerinti mennyiségben
Felodipinréteg	
Felodipin	5,0
(Hidroxi-propil)-cellulóz	10,0
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	100,0
Laktóz	28,0
Mikrokristályos cellulóz	3,0
Polioxi 40 hidrogénezett ricinusolaj	5,0
Propil-gallát	0,06
Nátrium-alumínium-szilikát	47,0
Nátrium-sztearil-fumarát	≤6
Etanol	szükség szerinti mennyiségben
Bevonóréteg	
Vas-oxid-színezék	körülbelül 0,3
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz	7,5
Paraffin	körülbelül 0,1
Poli(etilénglikol)	1,9
Titán-dioxid	0,8
Tisztított víz	körülbelül 65

A gyártási eljárást illetően lásd a 11. példát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Perorális alkalmazásra szolgáló,

a) az ACE-inhibitor ramipril vagy gyógyászatilag elfogadható sójának és

b) a felodipin, nitrendipin, nifedipin és lacidipin közül választott dihidropiridinszármazék vagy gyógyászatilag elfogadható sójának kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy

1) a ramipril azonnali felszabadulást biztosító (instant release) formában;

2) a dihidropiridinszármazék nyújtott idejű felszabadulást biztosító (extended release=ER) formában;

3) a kombináció szilárd, meghatározott egységadag formában van.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a dihidropiridinszármazék a felodipin.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a dihidropiridinszármazék a nitrendipin.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a dihidropiridinszármazék a nifedipin.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a dihidropiridinszármazék a lacidipin.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy benne a ramipril vagy gyógyászatilag elfogadható sójának mennyisége 1 és 10 mg között, és a dihidropiridinszármazék vagy gyógyászatilag elfogadható sójának mennyisége 1 és 70 mg között van egységadagonként.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy benne a ramipril vagy gyógyászatilag elfogadható sójának mennyisége 1 és 5 mg között, és a dihidropiridinszármazék vagy gyógyászatilag elfogadható sójának mennyisége 1 és 60 mg között van egységadagonként.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy benne mind a ramipril vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, mind a felodipin vagy gyógyászatilag elfogadható sójának mennyisége 1 és 5 mg között van egységadagonként.

9. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy benne mind a ramipril vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, mind a felodipin vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a mennyisége 1 és 3 mg között van egységadagonként.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy benne a komponensek adagjának aránya 1:1.

11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy benne a nyújtott idejű felszabadulást biztosító (ER) készítmény hidrofil gélmátrix alakban van.

12. Az 1–11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a szilárd, meghatározott egységadagforma a kapszula.

13. Az 1–11. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a szilárd, meghatározott egységadagforma a tabletta.

14. Az 1–13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a ramiprilkomponens egy bevonóréteg részét képezi, amely körülveszi a dihidropiridinszármazék ER komponenst.

15. A 13. vagy 14. igénypont bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a dihidropiridinszármazék ER komponens egy olyan tablettarétegben van, amely kapcsolódik a ramiprilkomponenst tartalmazó másik tablettaréteghez, vagy adott esetben a dihidropiridinszármazék ER komponens egy olyan tablettarétegben van, amely közvetetten, hatóanyagot nem tartalmazó egy vagy több rétegen át kapcsolódik a ramiprilkomponenst tartalmazó másik tablettaréteghez.

16. Az 1–11. és 13. vagy 14. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve,* hogy a komponensek egyike egy kisebb egységben van, amelyet a másik komponenst tartalmazó nagyobb, különálló egység tartalmaz.

17. Eljárás az 1–11. vagy 13–16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a ramiprilt és a dihidropiridinszármazék ER komponenst tablettázógépben tablettává sajtoljuk.

18. Eljárás az 1–11., vagy 13., 15. vagy 16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a ramiprilkomponenst tartalmazó tablettaréteget a dihidropiridinszármazék ER anyagot tartalmazó tablettaréteghez kapcsolva kombinált tablettát formázunk.

19. A 17. vagy 18. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a tablettaterméket bevonjuk egy gyógyászatilag elfogadható bevonattal.

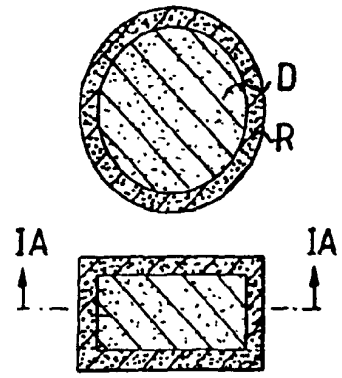
20. Eljárás egy 12. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a ramiprilt és a dihidropiridinszármazék nyújtott idejű felszabadulást biztosító formáját kapszulába zárjuk.

21. Az 1–16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek, különösen a magas vérnyomásnak a megelőzésében vagy kezelésében való alkalmazásra.

22. Az 1–16. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

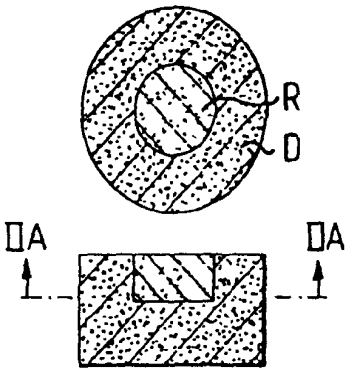
23. Az 1–16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény a terápiában való alkalmazásra.

24. Az 1–16. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény emlősöknél, köztük az embernél a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek, különösen a magas vérnyomás megelőzésében vagy kezelésében való alkalmazásra.



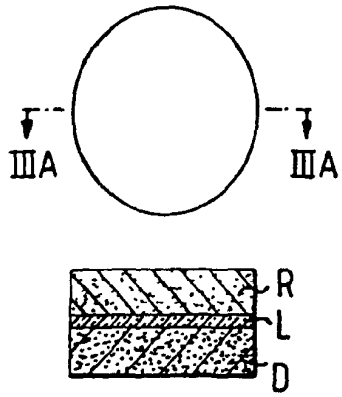
1A. ábra

1B. ábra



2A. ábra

2B. ábra



3A. ábra

3B. ábra

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
Felelős vezető: Törőcsik Zsuzsanna
Windor Bt., Budapest