

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2015-687

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



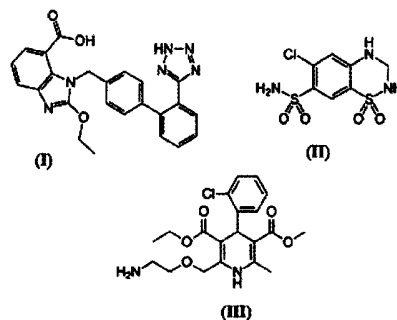
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.10.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2017**
(Věstník č. 15/2017)

A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

- (71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Praveen Khullar, 403601 Dona Paula, Goa, IN
Kum Prasad, 403002 Tiswadi-North Goa, IN
Kishor Kothawade, 403601 Vidyanagar, Gogol,
Margao Goa, IN
Prashant Gupta, 403601 Margao, South Goa, Goa,
IN
Saravanan Devarajan, 403001 Miramar, Panaji, IN
Santosh Kumar Deolia, 403601 Alto-Betim,
Bardez-go, IN
Kalsotra Sachin, 403601 Gogol, Margao, Goa, IN
- (74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



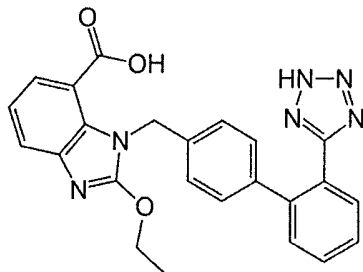
- (54) Název přihlášky vynálezu:
Farmaceutická kompozice obsahující kombinaci kandesartanu, amlodipinu a hydrochlorthiazidu

- (57) Anotace:
Řešení se týká kompozice pro prevenci nebo léčeni kardiovaskulárních chorob obsahující kombinaci kandesartanu vzorce I, chemicky 2-ethoxy-1-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)fenyl]fenyl}methyl)-1H-1,3-benzodiazol-7-karboxylová kyselina, nebo její jeho farmaceuticky přijatelné soli s hydrochlorthiazidem vzorce II, chemicky 6-chlor-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a amlodipinem vzorce III, chemicky 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboxylát, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a způsobu její přípravy. Volba těchto činidel a jejich dávkování v kombinačním režimu jsou navrženy tak, aby zesilovaly snášenlivost minimalizací rizika nepříznivých účinků závislých na dávce, které jsou obvykle spojeny s jednotlivými činidly, což lze do značné míry odstranit navrhovaným trojitým kombinovaným produktem.

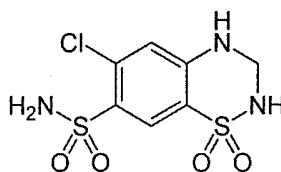
FARMACEUTICKÁ KOMPOZICE OBSAHUJÍCÍ KOMBINACI KANDESARTANU, AMLODIPINU A HYDROCHLORTHIAZIDU

Oblast techniky

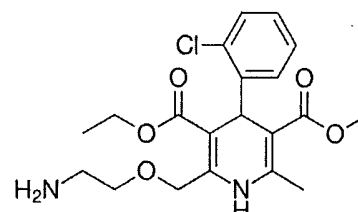
Tento vynález se týká kompozice pro prevenci nebo léčení kardiovaskulárních chorob obsahující kombinaci kandesartanu vzorce **I**, chemicky 2-ethoxy-1-({4-[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)fenyl]fenyl}methyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-7-karboxylová kyselina, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s hydrochlorthiazidem vzorce **II**, chemicky 6-chlor-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a amlodipinem vzorce **III**, chemicky 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboxylát, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a způsobu její přípravy. Volba těchto činidel a jejich dávkování v kombinačním režimu jsou navrženy tak, aby zesilovaly snášenlivost minimalizací rizika nepříznivých účinků závislých na dávce, které jsou obvykle spojeny s jednotlivými činidly, což se do značné míry odstraní vynálezem navrhovaného trojitého kombinovaného produktu.



(I)



(II)



(III)

Dosavadní stav techniky

Hypertenzi lze klasifikovat na esenciální (primární) nebo sekundární hypertenzi a nejvíce (přibližně 90 až 95 %) hypertenze patří do třídy esenciální hypertenze. Zatímco sekundární hypertenze je obecně léčitelná napravením známých příčin, esenciální hypertenze, jejíž přesná příčina není dosud vyjasněna, se obecně léčí relaxační terapií, dietní terapií a terapií cvičením, které se volitelně kombinují s léčivými. Pozoruhodná antihypertenzní léčiva zahrnují diuretika, sympatolytická činidla a vasodilátory. Vasodilátory jsou nejvíce předepisovanými antihypertenzními léčivými a dělí se do několika skupin podle svého farmakologického působení,

kteře zahrnujı inhibitory ACE (enzym přeměňující angiotensin), antagonisty receptorů pro angiotensin II a blokátory vápníkových kanálů.

Diuretická léčiva se dlouho klinicky používají jako antihypertenzní činidla kvůli tomu, že mají mírné hypotenzní účinky. Nicméně se diskutují nežádoucí vedlejší účinky způsobené dlouhodobým používáním, vlivy na metabolismus, například hypokalémie, hyperurikémie, hyperlipidémie a cukrovka.

I když byly vápníkové antagonisty používány jako léčebná činidla pro oběhové choroby jako hypertenze, srdeční choroby, cévní mozková příhoda, nefritida a ateroskleróza, bylo též známo, že mají sklon způsobovat takové nežádoucí vedlejší účinky jako tachykardie, hypotenze, erytroprosopálgie a encefalálgie, které se považují za důsledek jejich okamžitého vasodilatačního působení.

Oproti tomu je v EP 0 425 921, EP 0 459 136 a EP 0 520 423 popsáno, že deriváty benzimidazolu mají antagonistické aktivity na angiotensin II a jsou užitečné pro léčbu oběhových chorob včetně hypertenze, srdečních chorob (srdeční nedostatečnost, infarkt myokardu atd.), cévní mozková příhoda, nefritida a ateroskleróza. Za mechanismus působení se považuje to, že tyto deriváty benzimidazolu inhibují vazbu angiotensinu II majícího silné vasokonstrikční působení na akceptor angiotensinu II. A zatím je v JPA H3(1991)-27362 a JPA H5(1993)-132467 popsáno, že se podává derivát imidazolu mající antagonistické působení na angiotensin II společně s diuretickým činidlem nebo antagonistickým činidlem pro vápník.

WO 2008/044 862 se týká funkčního kombinovaného přípravku obsahujícího blokátor vápníkového kanálu na bázi dihydropyridinu jako amlodipin a ARB (blokátor receptoru pro angiotensin-2) jako losartan. Obzvláště se tento dokument týká chronoterapeuticky navržených kombinovaných formulací pro přípravu a léčení kardiovaskulárních chorob, které se formulují na základě xenobiotik a chronoterapie pro umožnění chronoterapeutického uvolnění těchto dvou léčiv, čímž se zlepší léčebná aktivita v porovnání se současným podáváním každého léčiva ve formě jednotlivé tablety, zatímco se sníží vedlejší účinky a udrží se terapeutická aktivita tak vysoká, jak je to jen možné, během časového období dne, kdy je riziko výskytu kardiovaskulární choroby nejvyšší.

WO 2005/070 463 se týká farmaceutické kompozice obsahující enantiomerně čistý (S)-amlodipin malát, ARB a volitelně jiná aktivní činidla. Kromě toho je tento dokument zaměřen na způsoby pro léčení, prevenci a zvládání kardiovaskulárních onemocnění a poruch a jejich příznaků s použitím této kompozice.

EP 1 314 425 je zaměřena na léčebné kompozice pro prevenci nebo léčení srdečního selhání a popisuje kompozice obsahující inhibitor HMG-CoA-reduktázy zvolený ze skupiny sestávající z

pravastatinu, simvastatinu, lovastatinu, pitavastatinu a ZD-4522, antagonistu receptoru pro angiotensin II a volitelně blokátor vápníkového kanálu.

Indická patentová přihláška 755/MUM/2003 se týká postupu pro výrobu stabilní farmaceutické formulace tablety obsahující účinné množství besylátové soli (S)-amlodipinu s farmaceuticky přijatelnými a slučitelnými (fyzikálně a chemicky) pomocnými látkami.

Při léčení hypertenze je důležitější důsledně udržovat krevní tlak v normálním rozmezí než jednoduše snížit samotné hladiny krevního tlaku, pro snížení rizik komplikací jako koronárních srdečních onemocnění a kardiovaskulárních chorob, např. mrtvice, srdečního selhání a infarktu myokardu. V souladu s tím by antihypertenzní činidla měla být účinná pro dlouhodobé léčení hypertenze. Dále pokročilá léčba s použitím kombinace dvou nebo více léčiv majících odlišná farmakologická působení umožňuje zlepšit preventivní nebo léčebné účinky, zatímco sníží vedlejší účinky pocházející z dlouhodobého podávání jediného léčiva. Tudíž jasně existuje potřeba dalšího vývoje způsobů léčení, kombinace a farmaceutických kompozic. Dále je pro pacienty mnohem uživatelsky příjemnější, když budou brát pouze jednou kombinovaný produkt s fixní dávkou obsahující všechny tři aktivní farmaceutické přísady: (i) blokátor receptoru pro angiotensin (ARB) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, (ii) blokátor vápníkového kanálu (CCB) a (iii) diuretikum, přednostně obsahující kandesartan (ARB), amlodipin (CCB) a hydrochlorthiazid (diuretikum), ve srovnání s oddělenými jednotlivě dávkovanými produkty.

Je cílem tohoto vynálezu poskytnout kompozici pro prevenci nebo léčení kardiovaskulárních chorob obsahující kombinaci kandesartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s hydrochlorthiazidem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a amlodipinem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a způsob pro přípravu této kompozice.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je poskytnout farmaceutickou kompozici obsahující: (i) blokátor receptoru pro angiotensin (ARB) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, (ii) blokátor vápníkového kanálu (CCB) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, a (iii) diuretikum nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Tento vynález se týká farmaceutické kompozice, v níž (i) je blokátor receptoru pro angiotensin (ARB) zvolen ze skupiny sestávající z kandesartanu, losartanu, olmesartanu, telmisartanu, valsartanu, irbesartanu, azilsartanu; (ii) blokátor vápníkového kanálu (CCB) je zvolen ze skupiny sestávající z amlodipinu, barnidipinu, felodipinu, nifedipinu, lerkanidipinu, manidipinu; a (iii) diuretikum je zvoleno ze skupiny sestávající z bumetanidu, furosemidu, chlorthalidonu,

chlorthiazidu, hydrochlorthiazidu, hydroflumethiazidu, methylchlorthiazidu. Specificky se tento vynález týká farmaceutické kompozice, v níž (i) je blokátorem receptoru pro angiotensin (ARB) kandesartan; (ii) blokátorem vápníkového kanálu (CCB) je amlodipin; a (iii) diuretikem je hydrochlorthiazid. V přednostním provedení se tento vynález týká farmaceutické kompozice, která se podává orálně, přednostně ve formě tablety. Přednostněji farmaceutické kompozice, která se podává orálně ve formě dvouvrstvé tablety.

Ještě v dalším provedení se tento vynález týká farmaceutické kompozice, v níž první vrstva obsahuje kandesartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a hydrochlorthiazid a druhá vrstva obsahuje amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. V přednostním provedení se tento vynález týká farmaceutické kompozice, v níž je farmaceuticky přijatelnou solí kandesartanu kandesartan cilexetil a farmaceuticky přijatelnou solí amlodipinu je amlodipin besylát.

Tudíž se tento vynález týká farmaceutické kompozice, v níž je kandesartan obsažen v množství od 5 do 150 mg, amlodipin je obsažen v množství od 1 mg do 50 mg a hydrochlorthiazid je obsažen v množství od 0,5 mg do 30 mg.

V přednostním provedení se tento vynález týká farmaceutické kompozice, v níž je kandesartan obsažen v množství od 10 do 50 mg, amlodipin je obsažen v množství od 5 mg do 35 mg a hydrochlorthiazid je obsažen v množství od 1 mg do 20 mg.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob přípravy této farmaceutické kompozice, zahrnující krok granulování kandesartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli společně s hydrochlorthiazidem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí pro získání granulovaného podílu kandesartanu a hydrochlorthiazidu. Přednostně tento způsob dále zahrnuje krok, v němž se dohromady smísí granulovaný podíl kandesartanu a hydrochlorthiazidu se směsným podílem obsahujícím amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Přednostněji tento způsob dále zahrnuje kroky: (i) výroba vrstvy 1: granule kandesartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a hydrochlorthiazidu s použitím přístupu vlhké granulace; a (II) výroba vrstvy 2: granule amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s použitím přístupu lisování (slugging). Přednostně je farmaceuticky přijatelnou solí kandesartanu kandesartan cilexetil. Přednostně je farmaceuticky přijatelnou solí amlodipinu amlodipin besylát.

Tento vynález se rovněž týká farmaceutické kompozice pro použití při prevenci nebo léčení stavu nebo choroby zvolené ze skupiny sestávající z hypertenze, srdečního selhání jako (akutního a chronického) městnavého srdečního selhání, dysfunkce levé komory a hypertrofické kardiomyopatie, diabetické srdeční myopatie, supraventrikulárních a ventrikulárních arytmií, atriální fibrilace, atriálního flutteru, škodlivé remodelace cév, infarktu myokardu a jeho následků, aterosklerózy, angíny (ať nestabilní, nebo stabilní), ledvinové nedostatečnosti

(diabetické a nediabetické), srdečního selhání, angíny pectoris, cukrovky, sekundárního aldosteronismu, primární a sekundární plicní hypertenze, stavů selhání ledvin, jako je diabetická nefropatie, glomerulonefritida, skleroderma, glomerulární skleróza, proteinurie z primárního onemocnění ledvin, a rovněž renální cévní hypertenze, diabetická retinopatie, zvládání jiných cévních chorob jako migréna, onemocnění periferních cév, Raynaudova choroba, luminální hyperplazie, kognitivní dysfunkce (jako je Alzheimerova choroba), glaukom a mrtvice.

V dalším provedení se tento vynález týká farmaceutické kompozice pro použití při prevenci nebo léčení odpovídajících kardiovaskulárních chorob. Přednostněji jsou kardiovaskulární choroby zvoleny ze skupiny sestávající z angíny pectoris, hypertenze, arteriálního vasospasmu, hluboké žilní trombózy, srdeční hypertrofie, mozkového infarktu, městnavého srdečního selhání a infarktu myokardu.

Řešeným technickým problémem, kdy se připravuje trojitý kombinovaný produkt amlodipinu, kandesartanu a hydrochlorthiazidu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, byla příslušná nečistota související s hydrochlorthiazidem, tj. nečistota salamid (4-amino-6-chlorbenzen-1,3-disulfonamid). Tento problém se řeší poměrem hydrochlorthiazidu k monohydrátu laktózy v konečné kompozici. Přednostní poměr hydrochlorthiazidu k laktóze v kombinované tabletě by měl být udržován od 1 : 3 do 1 : 10, ještě přednostněji v poměru od 1 : 5 do 1 : 7.

Nicméně nově vynalezený trojitý kombinovaný produkt si překvapivě zachovává tytéž vlastnosti původního mono- nebo duálního kombinovaného srovnávacího produktu (Atacand Plus – tableta kandesartan cilexetilu a hydrochlorthiazidu) a tablet Esidrix (hydrochlorthiazid) – např. rozpouštěcí rychlosti. Kombinovaná formulace zabraňuje nadměrné degradaci jednotlivých složek, a tudíž přispívá k lepší stabilitě konečného trojitého kombinovaného produktu. Proto není nutné nějak upravovat skladovací doby trojitého kombinovaného produktu. Tudíž existuje potřeba vývoje dávkové formy, která dokáže překonat obtíže stavu techniky a obtíže zjištěné během výrobního postupu. Konkrétněji existuje potřeba vyvinout jednoduché a hospodárné prostředky pro výrobu dávkové formy, která umožňuje jednoduché laboratorní testování a která omezuje možnost interakcí jedné API s dalšími API nebo s jednou či více z pomocných látek použitých v této formulaci.

Stručný popis výkresů

Výše uvedené a další cíle a znaky tohoto vynálezu budou jasnější z následujícího popisu tohoto vynálezu, kde se posoudí ve spojení s připojenými výkresy, které v tomto pořadí znázorňují:

Obr. 1: Rozpouštěcí rychlosti kandesartan cilexetilu 32 mg, kde se porovnávají mezi odlišnými kombinacemi ze srovnávacích produktů a Testovacím příkladem 1

Obr. 2: Rozpouštěcí rychlosti hydrochlorthiazidu 25 mg, kde se porovnávají mezi odlišnými kombinacemi ze srovnávacích produktů a Testovacím příkladem 1

Podrobný popis vynálezu

Tento vynález se týká farmaceutické kompozice pro léčení kardiovaskulárních chorob, která obsahuje 2-ethoxy-1-({4-[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)fenyl]fenyl}methyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-7-karboxylovou kyselinu (kandesartan) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v kombinaci s 6-chlor-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamidem (hydrochlorthiazid, HCTZ) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a 3-ethyl-5-methyl-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylátem (amlodipin) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, v jedné tabletě.

Amlodipin je generický název pro 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorfenyl)-6-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindikarboxylát, a zveřejněná patentová přihláška č. EP 89 167 popisuje různé formy farmaceuticky přijatelných solí amlodipinu. Farmaceuticky přijatelné soli amlodipinu používané v tomto vynálezu mohou být vytvořeny s použitím kyselin, které tvoří netoxické, farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, které zahrnují, ale nejsou omezeny na hydrochloridové, hydrobromidové, síranové, fosforečnanové, acetátové, maleátové, fumarátové, laktátové, vínanové, citrátové, glukonátové, besylátové a kamsylátové soli, a amlodipin je v současnosti dostupný jako Norvasc.

Kandesartan je generický název pro 2-ethoxy-1-({4-[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)fenyl]fenyl}methyl)-1*H*-1,3-benzodiazol-7-karboxylovou kyselinu a je popsán v EP 0 425 921, EP 0 459 136 a EP 0 520 423, přičemž tyto benzimidazolové deriváty vykazují antagonistické aktivity na angiotensin II a jsou použitelné pro léčbu oběhových chorob včetně hypertenze, srdečních onemocnění (srdeční nedostatečnost, infarkt myokardu atd.), cévní mozkové příhody, nefritidy a aterosklerózy. Kandesartan cilexetil je v současnosti dostupný jako Atacand. V souladu s tím je přednostní farmaceuticky přijatelnou solí kandesartanu, kterou lze použít v tomto vynálezu, kandesartan cilexetil.

Hydrochlorthiazid je generický název pro 6-chlor-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid a hydrochlorthiazid je v současnosti dostupný jako Esidrix a kombinace kandesartan cilexetilu společně s hydrochlorthiazidem je v současnosti dostupná jako Atacand Plus.

Za mechanismus působení se považuje to, že deriváty benzimidazolu inhibují vazbu angiotensinu II majícího silné vasokonstrikční působení na akceptor angiotensinu II. A zatím je v JPA H3(1991)-27362 a JPA H5(1993)-132467 popsáno, že derivát imidazolu mající

antagonistické působení na angiotensin II se podává společně s diuretickým činidlem nebo antagonistickým činidlem pro vápník.

Inventivní kompozice kandesartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s hydrochlorthiazidem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí a amlodipinem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí může dosahovat zlepšených preventivních nebo léčebných účinků pro kardiovaskulární choroby, jako je angína pectoris, hypertenze, arteriální vasospasmus, hluboká žilní, srdeční hypertrofie, mozkový infarkt, městnavé srdeční selhání a infarkt myokardu, ve srovnání s konvenčními formulacemi jediného léčiva, zatímco se minimalizují nepříznivé účinky jednotlivých léčiv.

Uvedená formulace se připraví jako nepotažená dvouvrstvá tableta a výrobní postup zahrnuje následující kroky:

- a) výrobu první vrstvy: granule kandesartanu a hydrochlorthiazidu s použitím přístupu vlhké granulace, a
- b) výrobu druhé vrstvy: granule amlodipinu s použitím přístupu lisování (slugging).

Příklady

Následující kompozice a výrobní postup jsou určeny pro další dokreslení tohoto vynálezu bez omezení jeho rozsahu. Výroba kompozice a postup pro tablety kandesartanu, hydrochlorthiazidu a amlodipinu obsahující kandesartan (jako kandesartan cilexetil), hydrochlorthiazid (HCTZ), amlodipin besylát (jako amlodipin besylát) jsou poskytnuty pro ilustraci. Farmaceutickou kompozici z tohoto vynálezu lze připravit pomocí předpisů popsanych v následujícím textu.

Zkratka "qs" označuje "quantum satis", což znamená množství, které je nutně potřebné. Označuje určité množství přísady, které je nutně potřebné pro dosažení požadovaného účinku, ale ne více.

Tabulka 1

Testovací příklad 1: Příprava kombinované tablety I

	32/25/10 mg	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Kandesartan cilexetil	32,00	11,43
Hydrochlorthiazid	25,00	8,93
Laktóza (Pharmatose 200 M)	170,60	60,93
Kukuřičný škrob	30,00	10,71

	32/25/10 mg	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Sodná sůl kroskarmelózy	5,00	1,79
Hydroxypropylcelulóza (LF)	5,00	1,79
Polyethylenglykol 8000	5,20	1,86
Přečištěná voda	qs	0,00
Oxid železitý žlutý/červený	0,20	0,07
Sodná sůl kroskarmelózy	6,00	2,14
Stearát hořečnatý	1,00	0,36
Kande + HCTZ hmotnost vrstvy	280,00	100,00
Amlodipin vrstva 2		
Amlodipin besylát ekv. k amlodipinu	13,89	8,68
MCC (Avicel PH 112)	110,00	68,75
Škrob 1500	34,61	21,63
Stearát hořečnatý	1,50	0,94
Amlodipin hmotnost vrstvy	160,00	100,00
Konečná hmotnost dvouvrstvy	440,00	

Přísady ze směsného podílu kandesartanu a hydrochlorthiazidu byly granulovány za vlhka s použitím roztoku PEG a HPC a vysušeny pro získání granulovaného podílu majícího specifikovaná množství přísady. Směsný podíl kandesartanu a hydrochlorthiazidu byl smísen s přísadami granulovaného podílu amlodipinu podle odpovídajících množství a výsledná směs byla stlačena do tablet s použitím lisu pro dvouvrstvé tablety mající 32 mg kandesartanu (jako kandesartan cilexetil) a 25 mg hydrochlorthiazidu jako první vrstvu a 13,89 mg amlodipinu (jako amlodipin besylát) jako druhou vrstvu.

Kombinovaná tableta připravená v Příkladu 1 a Srovnávací produkty – tablety Atacand (kandesartan cilexetil), Atacand Plus (tableta kandesartan cilexetilu a hydrochlorthiazidu), Esidrix (hydrochlorthiazid) a Norvasc (amlodipin besylát) byly podrobeny testování rozpouštění léčiva pro účely srovnání. Získané rozpouštěcí rychlosti jsou znázorněny na Obrázku 1 a 2.

Tabulka 2

Testovací příklad 2: Příprava kombinované tablety II

	16/12,5/10	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Kandesartan cilexetil	16,00	11,43
Hydrochlorthiazid	12,50	8,93
Laktóza (Pharmatose 200 M)	85,30	60,93
Kukuřičný škrob	15,00	10,71
Sodná sůl kroskarmelózy	2,50	1,79
Hydroxypropylcelulóza (LF)	2,50	1,79
Polyethylenglykol 8000	2,60	1,86
Přečištěná voda	qs	0,00
Oxid železitý žlutý/červený	0,10	0,07
Sodná sůl kroskarmelózy	3,00	2,14
Stearát hořečnatý	0,50	0,36
Kande + HCTZ hmotnost vrstvy	140,00	100,00
Amlodipin vrstva 2		
Amlodipin besylát ekv. k amlodipinu	13,89	8,68
MCC (Avicel PH 112)	110,00	68,75
Škrob 1500	34,61	21,63
Stearát hořečnatý	1,50	0,94
Amlodipin hmotnost vrstvy	160,00	100,00
Konečná hmotnost dvouvrstvy	300,00	

Kombinovaná tableta obsahující 16 mg kandesartanu (jako kandesartan cilexetil), 12,50 mg hydrochlorthiazidu a 13,89 mg amlodipinu (jako amlodipin besylát) byla připravena zopakováním postupu z příkladu 1.

Tabulka 3

Testovací příklad 3: Příprava kombinované tablety III

	16/12,5/5	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Kandesartan cilexetil	16,00	11,43
Hydrochlorthiazid	12,50	8,93
Laktóza (Pharmatose 200 M)	85,30	60,93
Kukuřičný škrob	15,00	10,71
Sodná sůl kroskarmelózy	2,50	1,79
Hydroxypropylcelulóza (LF)	2,50	1,79
Polyethylenglykol 8000	2,60	1,86
Přečištěná voda	qs	0,00
Oxid železitý žlutý/červený	0,10	0,07
Sodná sůl kroskarmelózy	3,00	2,14
Stearát hořečnatý	0,50	0,36
Kande + HCTZ hmotnost vrstvy	140,00	100,00
Amlodipin vrstva 2		
Amlodipin besylát ekv. k amlodipinu	6,95	8,69
MCC (Avicel PH 112)	55,00	68,75
Škrob 1500	17,30	21,63
Stearát hořečnatý	0,75	0,94
Amlodipin hmotnost vrstvy	80,00	100,00
Konečná hmotnost dvouvrstvy	220,00	

Kombinovaná tableta obsahující 16 mg kandesartanu (jako kandesartan cilexetil), 12,50 mg hydrochlorthiazidu a 6,95 mg amlodipinu (jako amlodipin besylát) byla připravena zopakováním postupu z příkladu 1.

Tabulka 4

Testovací příklad 4: Příprava kombinované tablety IV

	32/12,5/10 mg	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Kandesartan cilexetil	32,00	11,43
Hydrochlorthiazid	12,50	4,46
Laktóza (Pharmatose 200 M)	183,10	65,39
Kukuřičný škrob	30,00	10,71
Sodná sůl kroskarmelózy	5,00	1,79
Hydroxypropylcelulóza (LF)	5,00	1,79
Polyethylenglykol 8000	5,20	1,86
Přečištěná voda	qs	0,00
Oxid železitý žlutý/červený	0,20	0,07
Sodná sůl kroskarmelózy	6,00	2,14
Stearát hořečnatý	1,00	0,36
Kande + HCTZ hmotnost vrstvy	280,00	100,00
Amlodipin vrstva 2		
Amlodipin besylát ekv. k amlodipinu	13,89	8,68
MCC (Avicel PH 112)	110,00	68,75
Škrob 1500	34,61	21,63
Stearát hořečnatý	1,50	0,94
Amlodipin hmotnost vrstvy	160,00	100,00
Konečná hmotnost dvouvrstvy	440,00	

Kombinovaná tableta obsahující 32 mg kandesartanu (jako kandesartan cilexetil), 12,50 mg hydrochlorthiazidu a 13,89 mg amlodipinu (jako amlodipin besylát) byla připravena zopakováním postupu z příkladu 1.

Tabulka 5

Testovací příklad 5: Příprava kombinované tablety V

	32/12,5/5 mg	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Kandesartan cilexetil	32,00	11,43
Hydrochlorthiazid	12,50	4,46
Laktóza (Pharmatose 200 M)	183,10	65,39
Kukuřičný škrob	30,00	10,71
Sodná sůl kroskarmelózy	5,00	1,79
Hydroxypropylcelulóza (LF)	5,00	1,79
Polyethylenglykol 8000	5,20	1,86
Přečištěná voda	qs	0,00
Oxid železitý žlutý/červený	0,20	0,07
Sodná sůl kroskarmelózy	6,00	2,14
Stearát hořečnatý	1,00	0,36
Kande + HCTZ hmotnost vrstvy	280,00	100,00
Amlodipin vrstva 2		
Amlodipin besylát ekv. k amlodipinu	6,95	8,69
MCC (Avicel PH 112)	55,00	68,75
Škrob 1500	17,30	21,63
Stearát hořečnatý	0,75	0,94
Amlodipin hmotnost vrstvy	80,00	100,00
Konečná hmotnost dvouvrstvy	360,00	

Kombinovaná tableta obsahující 32 mg kandesartanu (jako kandesartan cilexetil), 12,50 mg hydrochlorthiazidu a 6,95 mg amlodipinu (jako amlodipin besylát) byla připravena zopakováním postupu z příkladu 1.

Analýza stability

Test stability byl proveden pro kombinovanou tabletu získanou ve výše uvedeném Příkladu I, II, III, a IV a V za následujících podmínek.

Podmínky inkubace: PVC / PVDC blistr při 40 °C /75% relativní vlhkosti

Doba inkubace: 0, 3 a 6 měsíců

Předmět testu: Příbuzná látka pro kandesartan, hydrochlorthiazid a amlodipin

Výsledky stability Příkladu I, II a III jsou znázorněny v Tabulce 6 a výsledky stability Příkladu IV a V jsou znázorněny v Tabulce 7.

Tabulka 6: Výsledky stability Příkladu I, II a III

Příklad I				Příklad II			Příklad III		
Síly	32/25/10 mg			16/12,5/5 mg			16/12,5/10 mg		
Testy	Počáteční	3 M	6M	Počáteční	3 M	6M	Počáteční	3 M	6M
Kandesartan									
Ethylester	0,053	0,055	0,048	0,056	0,054	0,051	0,054	0,053	0,054
Keton cilexetil	0,210	0,213	0,272	0,186	0,175	0,221	0,199	0,211	0,278
N-Ethylkandesartan	0,167	0,183	0,226	0,148	0,154	0,187	0,177	0,168	0,243
Maximální neznámá	0,051	0,057	0,032	0,049	0,050	0,028	0,065	0,077	0,075
Celková nečistota	0,712	0,715	0,815	0,744	0,644	0,718	0,920	0,857	0,967
Amlodipin									
Nečistota -D	0,026	0,164	0,303	0,018	0,028	0,259	0,023	0,172	0,093
Nečistota -F	0,068	0,064	0,065	0,058	0,057	0,055	0,067	0,059	0,067
Nečistota-E	0,029	0,032	0,039	0,034	0,029	0,024	0,035	0,029	0,026
Maximální neznámá	0,020	0,035	0,061	0,015	ND	0,056	0,014	0,045	0,013
Celková nečistota	0,186	0,411	0,703	0,152	0,273	0,626	0,146	0,406	0,247
Hydrochlorthiazid									
5-Chlor-HCTZ	ND	ND	0,02	ND	ND	0,026	ND	ND	0,013
Chlorthiazid	0,012	0,012	0,021	0,012	0,011	0,02	0,011	0,011	0,022
Salamid	0,086	0,398	<u>0,972</u>	0,079	0,347	<u>0,896</u>	0,090	0,356	<u>0,870</u>
Maximální neznámá	0,043	0,094	0,065	0,044	0,094	0,067	0,043	0,061	0,054
Celková nečistota	0,204	0,817	<u>1,399</u>	0,187	0,737	<u>1,332</u>	0,196	0,844	<u>1,686</u>

Tabulka 7: Výsledky stability Příkladu IV a V

		Příklad IV			Příklad V		
Síly	32/12,5/10 mg			32/12,5/ 5 mg			
Testy	Počáteční	3 M	6M	Počáteční	3 M	6M	
Kandesartan							
Ethylester	0,056	0,055	0,053	0,055	0,05	0,052	
Keton cilexetil	0,183	0,173	0,206	0,155	0,144	0,198	
N-Ethylkandesartan	0,144	0,144	0,175	0,12	0,114	0,197	
Maximální neznámá	0,052	0,049	0,09	0,042	0,038	0,024	
Celková nečistota	0,659	0,661	0,742	0,563	0,534	0,635	
Amlodipin							
Nečistota -D	0,018	0,149	0,295	0,02	0,12	0,25	
Nečistota -F	0,063	0,065	0,066	0,073	0,068	0,118	
Nečistota-E	0,029	0,031	0,031	0,036	0,034	0,023	
Maximální neznámá	0,019	0,039	0,056	0,033	0,04	0,069	
Celková nečistota	0,172	0,375	0,644	0,231	0,375	0,656	
Hydrochlorthiazid							
5-Chlor-HCTZ	ND	ND	0,017	ND	ND	0,045	
Chlorthiazid	0,011	0,011	0,021	0,012	0,01	0,02	
Salamid	0,101	0,686	<u>1,731</u>	0,116	0,546	<u>1,345</u>	
Maximální neznámá	0,047	0,171	0,141	0,046	0,201	0,179	
Celková nečistota	0,228	1,356	<u>2,445</u>	0,272	1,279	<u>2,237</u>	

Jak je znázorněno v Tabulce 6 a 7, byla nečistota související s hydrochlorthiazidem – *salamid* pozorována více v Příkladu IV a V v porovnání s Příkladem I, II a III. Hlavní rozdíl mezi kompozicemi z Příkladu IV a V ve srovnání s Příkladem I, II, a III je poměr hydrochlorthiazidu k laktóze, tj. 1 : 6,72 pro 32/25 a 16/12,5 mg, kdy se porovná s 1 : 14,42 pro 32/12,5 mg jako část vrstvy I (kandesartan cilexetil a hydrochlorthiazid).

Následující Příklad a studie stability při otevřeném vystavení je určen pro další dokreslení dopadu poměru hydrochlorthiazidu k laktóze na nečistotu *salamid*.

Tabulka 8

Testovací příklad 8: Příprava kombinované tablety VI

	32/12,5/10 mg	
Kandesartan + HCTZ vrstva 1	mg/tab	% hmotn./hmotn.
Kandesartan cilexetil	32,00	22,86
Hydrochlorthiazid	12,5	8,93
Laktóza (Pharmatose 200 M)	69,3	49,50
Kukuřičný škrob	15,00	10,71
Sodná sůl kroskarmelózy	2,50	1,79
Hydroxypropylcelulóza (LF)	2,50	1,79
Polyethylenglykol 8000	2,60	1,86
Přečištěná voda	qs	0,00
Oxid železitý žlutý/červený	0,10	0,07
Sodná sůl kroskarmelózy	3,00	2,14
Stearát hořečnatý	0,50	0,36
Kande + HCTZ hmotnost vrstvy	140,00	100,00
Amlodipin vrstva 2		
Amlodipin besylát ekv. k amlodipinu	13,89	8,68
MCC (Avicel PH 112)	110,00	68,75
Škrob 1500	34,61	21,63
Stearát hořečnatý	1,50	0,94
Amlodipin hmotnost vrstvy	160,00	100,00
Konečná hmotnost dvouvrstvy	300,00	

Kombinovaná tableta obsahující 32 mg kandesartanu (jako kandesartan cilexetil), 12,50 mg hydrochlorthiazidu a 13,89 mg amlodipinu (jako amlodipin besylát) byla připravena zopakováním postupu z příkladu 1.

Studie stability při otevřeném vystavení pro hydrochlorthiazid

Studie stability při otevřeném vystavení byla provedena pro kombinovanou tabletu získanou ve výše uvedeném Příkladu IV a VI se vzorky Atacand plus 32/12,5 mg od vynálezce za následujících podmínek.

Podmínky inkubace: Otevřené vystavení, 40 °C /75% relativní vlhkost

Doba inkubace: Počáteční, 2 týdny (2W)

Předmět testu: Příbuzná sloučenina pro hydrochlorthiazid

Výsledky stability pro otevřené vystavení znázorněné v Tabulce 9 níže

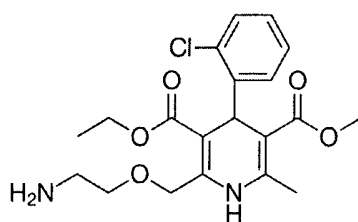
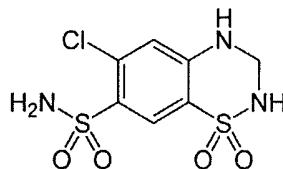
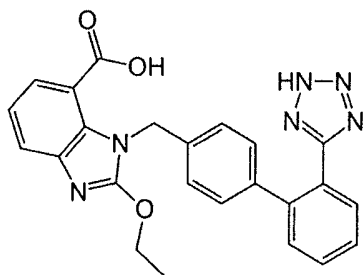
Tabulka 9: Výsledky stability při otevřeném vystavení

	Atacand Plus		Příklad IV		Příklad VI	
Hydrochlorthiazid : monohydrát laktózy			1:14,42		1:5,54	
Síla	32/12.5 mg		32/12,5/10 mg			
Nečistota související s hydrochlorthiazidem	Počáteční	2W	Počáteční	2W	Počáteční	2W
Salamid	0,072	1,025	0,107	1,468	0,089	1,146
Celkem	0,232	1,235	0,209	1,704	0,191	1,380

Výsledky získané v 2týdenní studii stability při otevřeném vystavení ukázaly, že nečistota salamid se snížila se sníženým množstvím monohydrátu laktózy a srovnatelně s vynálezcem.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice obsahující: (i) blokátor receptoru pro angiotensin (ARB) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, (ii) blokátor vápníkového kanálu (CCB) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, a (iii) diuretikum nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.
2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v níž (i) je blokátorem receptoru pro angiotensin (ARB) kandesartan vzorce **I** nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl; (ii) blokátorem vápníkového kanálu (CCB) je amlodipin vzorce **III** nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl; a (iii) diuretikem je hydrochlorthiazid vzorce **II** nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.



(I)

(II)

(III)

3. Farmaceutická kompozice podle nároků 1 až 2, kde je tato kompozice ve formě určené pro orální podávání.
4. Farmaceutická kompozice podle nároků 1 až 3, kde je touto kompozicí tableta.
5. Farmaceutická kompozice podle nároku 4, kde je tato tableta ve formě dvouvrstvé tablety.
6. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, kde první vrstva obsahuje kandesartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a hydrochlorthiazid a druhá vrstva obsahuje amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

7. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která dále obsahuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů nebo pomocných látek.
8. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která dále obsahuje laktózu.
9. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která dále obsahuje laktózu v jedné vrstvě s hydrochlorthiazidem a volitelně dále obsahuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů nebo pomocných látek.
10. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která dále obsahuje laktózu v jedné vrstvě s hydrochlorthiazidem s poměrem hydrochlorthiazidu k laktóze od 1 : 3 do 1 : 10, přednostněji v poměru od 1 : 5 do 1 : 7.
11. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která dále obsahuje kukuřičný škrob, sodnou sůl kroskarmelózy a stearát hořečnatý.
12. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, která dále obsahuje hydroxypropylcelulózu a polyethylenglykol.
13. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde farmaceuticky přijatelnou solí kandesartanu je kandesartan cilexetil.
14. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z předcházejících nároků, kde farmaceuticky přijatelnou solí amlodipinu je amlodipin besylát.
15. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 11, v níž je kandesartan obsažen v množství od 5 do 150 mg, amlodipin je obsažen v množství od 1 mg do 50 mg a hydrochlorthiazid je obsažen v množství od 0,5 mg do 30 mg.
16. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, v níž je kandesartan obsažen v množství od 10 do 50 mg, amlodipin je obsažen v množství od 5 mg do 35 mg a hydrochlorthiazid je obsažen v množství od 1 mg do 20 mg.

17. Způsob přípravy farmaceutické kompozice, jak je nárokována v kterémkoli z nároků 1 až 16, zahrnující krok granulování kandesartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli společně s hydrochlorthiazidem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí pro získání granulovaného podílu kandesartanu a hydrochlorthiazidu.
18. Způsob, jak je nárokován v nároku 17, v němž se dohromady smísí granulovaný podíl kandesartanu a hydrochlorthiazidu se směsným podílem obsahujícím amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.
19. Způsob, jak je nárokován v nároku 18, který dále zahrnuje kroky:
- a) výroba vrstvy 1: granule kandesartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a hydrochlorthiazidu s použitím přístupu vlhké granulace; a
 - b) výroba vrstvy 2: granule amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s použitím přístupu lisování (slugging).
20. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 16 pro použití při prevenci nebo léčení stavu nebo choroby zvolené ze skupiny sestávající z hypertenze, srdečního selhání jako (akutního a chronického) městnavého srdečního selhání, dysfunkce levé komory a hypertrofické kardiomyopatie, diabetické srdeční myopatie, supraventrikulárních a ventrikulárních arytmií, atriální fibrilace, atriálního flutteru, škodlivé remodelace cév, infarktu myokardu a jeho následků, aterosklerózy, angíny (ať nestabilní, nebo stabilní), ledvinové nedostatečnosti (diabetické a nediabetické), srdečního selhání, angíny pectoris, cukrovky, sekundárního aldosteronismu, primární a sekundární plicní hypertenze, stavů selhání ledvin, jako je diabetická nefropatie, glomerulonefritida, skleroderma, glomerulární skleróza, proteinurie z primárního onemocnění ledvin, a rovněž renální cévní hypertenze, diabetická retinopatie, zvládání jiných cévních chorob jako migréna, onemocnění periferních cév, Raynaudova choroba, luminální hyperplazie, kognitivní dysfunkce (jako je Alzheimerova choroba), glaukom a mrtvice.
21. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 1 až 16 pro použití při prevenci nebo léčení odpovídajících kardiovaskulárních chorob.
22. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, kde jsou kardiovaskulární choroby zvoleny ze skupiny sestávající z angíny pectoris, hypertenze, arteriálního vasospasmu, hluboké žilní

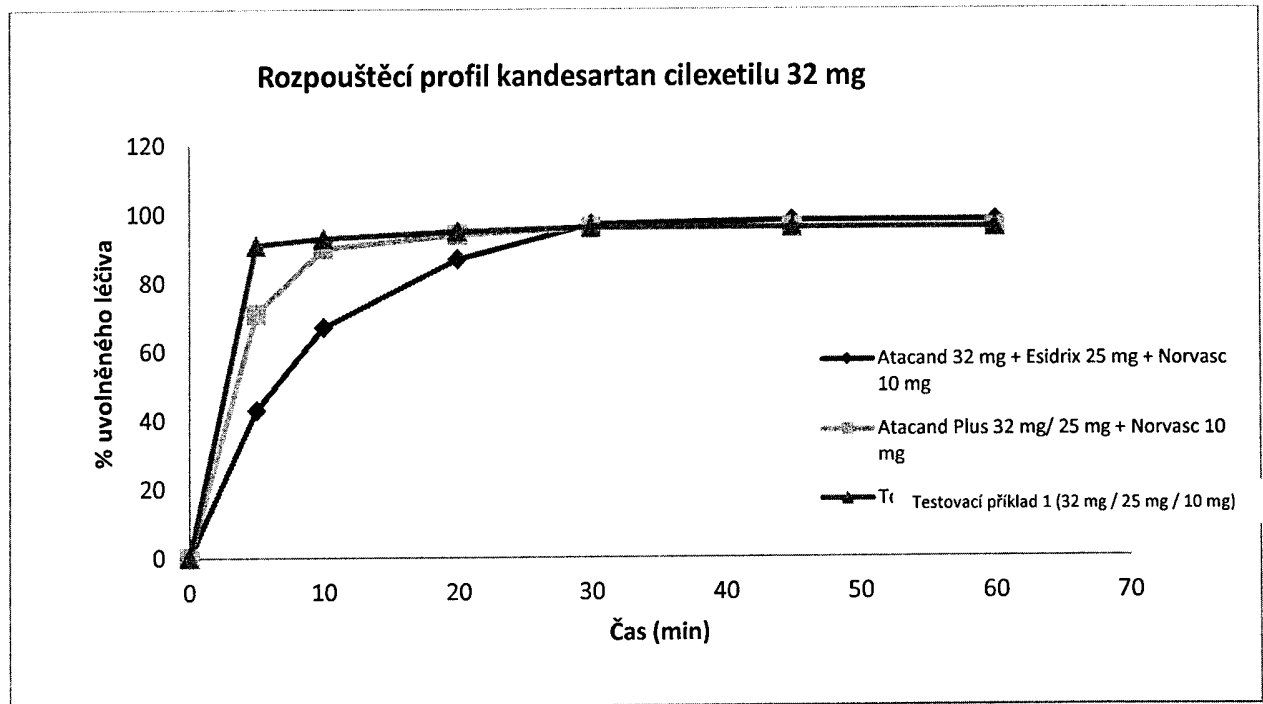
02.10.15

trombózy, srdeční hypertrofie, mozkového infarktu, městnavého srdečního selhání a infarktu myokardu.

Obrázky

1/1

Obr. 1



Obr. 2

