

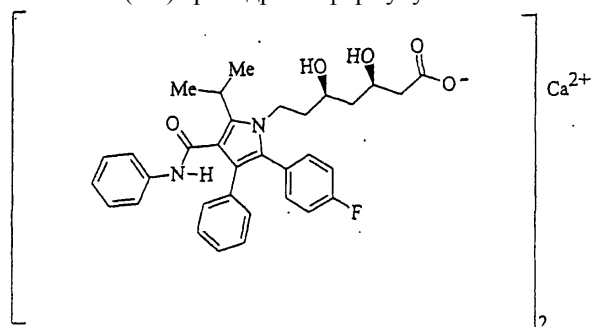
Область изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим амлодипин и его фармацевтически приемлемые соли и аторвастатин и его фармацевтически приемлемые соли, и к способу получения этих композиций, к наборам, содержащим такие композиции, а также к способам применения таких композиций для лечения субъектов, страдающих стенокардией, атеросклерозом, сочетанной гипертензией и гиперлипидемией и/или гиперхолестеринемией, и для лечения субъектов, у которых присутствуют симптомы риска заболеваний сердца, включая людей.

Предпосылки изобретения

Превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (ГМГ-КоА) в мевалонат является ранней и лимитирующей скоростью стадией пути биосинтеза холестерина. Эту стадию катализирует фермент ГМГ-КоА-редуктаза. Статины ингибируют катализ этого превращения ГМГ-КоА-редуктазой. Сами по себе статины совместно потенцируют агенты, снижающие липиды.

Аторвастатин кальций, раскрытый в патенте США № 5273995, который включен здесь путем ссылки, в настоящее время имеется в продаже как Lipitor®, имеющий химическое наименование [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты кальциевая соль (2:1) тригидрат и формулу



Аторвастатин и его фармацевтически приемлемые соли являются селективными конкурентными ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Сам аторвастатин кальций является соединением, эффективно снижающим липиды, и поэтому полезен в качестве гиполипидемического и/или гипохолестеринемического агента.

В патенте США № 4681893, который включен здесь путем ссылки, раскрыты некоторые транс-6-[2-(3-или 4-карбоксамидо-замещенные-пиррол-1-ил)алкил]-4-гидрокси-пиран-2-оны, включая транс-(±)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[(2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1-Н-пиррол-3-карбоксамид.

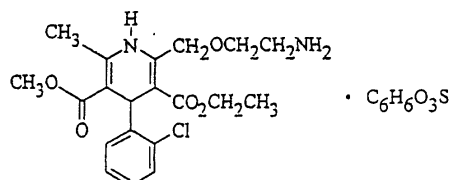
В патенте США № 5273995, который включен здесь путем ссылки, раскрыт энантиомер, имеющий R форму открыто-кольцевой кислоты транс-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[(2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1-Н-пиррол-3-карбоксамид, то есть [R-(R*,R*)]-2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановая кислота, которая представляет собой аторвастатин.

В патентах США №№ 5003080; 5097045; 5103024; 5124482; 5149837; 5155251; 5216174; 5245047; 5248793; 5280126; 5397792; 5342952; 5298627; 5446054; 5470981; 5489690; 5489691; 5510488; 5998633 и 6087511, которые включены здесь путем ссылки, раскрыты различные способы и ключевые промежуточные соединения для получения аторвастатина.

Кристаллические формы аторвастатина кальция раскрыты в патентах США №№ 5969156 и 6121461, которые включены здесь путем ссылки.

Стабильные пероральные препараты аторвастатина кальция раскрыты в патентах США №№ 5686104 и 6126971.

Амлодипин и родственные дигидропиридиновые соединения раскрыты в патенте США № 4572909, который включен здесь путем ссылки, как эффективные антиишемические и антигипертензивные агенты. В патенте США № 4879303, который включен здесь путем ссылки, раскрыта соль бензолсульфонат амлодипина (также называемая амлодипина бесилат). Амлодипин и амлодипина бесилат являются эффективными и длительно действующими блокаторами кальциевых каналов. Сами по себе амлодипин, амлодипина бесилат и другие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот амлодипина являются полезными в качестве антигипертензивных агентов и в качестве антиишемических агентов. Амлодипин и его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также раскрыты в патенте США № 5155120 как полезные для лечения застойной сердечной недостаточности. Амлодипина бесилат в настоящее время имеется в продаже как Norvasc®. Амлодипин имеет формулу



Атеросклероз представляет собой состояние, характеризующееся нерегулярно распределенными липидными отложениями в интима артерий, включая коронарную, сонную и периферические артерии. Атеросклеротическая коронарная болезнь сердца (здесь называемая «КБС») является причиной 53% всех смертельных случаев в результате сердечно-сосудистых заболеваний. КБС ответственна почти за половину (примерно 50-60 миллиардов \$) суммарных расходов на сердечно-сосудистое здравоохранение США и примерно 6% суммарного национального медицинского бюджета каждый год. Несмотря на попытки корректировки вторичных факторов риска, таких как, среди прочего, курение, ожирение и недостаток физической нагрузки, и лечение дислипидемии посредством корректировки диеты и фармакотерапии, КБС остается наиболее распространенной причиной смерти в США.

Состояниями, вовлеченными в возникновение атеросклероза, являются высокие уровни холестерина в крови и липидов крови. Хорошо известно, что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) эффективны в снижении уровня холестерина плазмы крови, в частности, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Х), у человека (Brown and Goldstein, *New England Journal of Medicine*, 1981; 305 (9): 515-517). В настоящее время установлено, что снижение уровня ЛПНП-Х обеспечивает защиту от ишемической болезни сердца (см., например, The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet*, 1994; 344: 1383-1389 и Shepherd J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 1995; 333: 1301-1307).

Стенокардия представляет собой тяжелую сдавливающую боль в грудной клетке, часто иррадиирующую из прекардиальной области в левое плечо и вниз по левой руке. Часто стенокардия является следствием ишемии сердца и обычно вызвана ишемической болезнью.

В настоящее время лечение симптоматической стенокардии значительно различается в разных странах. В США пациентов, у которых присутствует стабильная симптоматическая стенокардия, часто лечат хирургическими процедурами или путем чрескожной катетерной коронаропластики (ПТСА, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Пациенты, которые перенесли ПТСА или другие хирургические процедуры, предназначенные для лечения стенокардии, часто страдают осложнениями, такими как рестеноз. Такой рестеноз может проявляться либо как кратковременный пролиферативный ответ на травму, индуцированную коронаропластикой, либо как длительное прогрессирование атеросклеротического процесса как в трансплантатах сосудов, так и в реконструированных сегментах сосудов.

Симптоматическое лечение стенокардии включает применение ряда лекарств, часто в виде комбинации двух или более чем двух из приведенных ниже классов: бета-блокаторы, нитраты и блокаторы кальциевых каналов. Большинству, если не всем, пациентам также необходима терапия агентом, снижающим липиды. Национальная образовательная программа по холестерину (NCEP, National Cholesterol Education Program) считает пациентов с существующей ишемической артериальной болезнью специальным классом, требующим активного лечения повышенного ЛПНП-Х.

Амлодипин способствует предупреждению ишемии миокарда у пациентов со стенокардией напряжения путем снижения общего периферического сосудистого сопротивления или постнагрузки, что снижает степень давления и, таким образом, потребность миокарда в кислороде на любом конкретном уровне нагрузки. Продемонстрировано, что у пациентов с вазоспастической стенокардией амлодипин блокирует спазм и, таким образом, восстанавливает снабжение миокарда кислородом. Кроме того, показано, что амлодипин увеличивает снабжение миокарда кислородом посредством расширения коронарных артерий.

Гипертензия часто сопутствует гиперлипидемии, и оба состояния считают основными факторами риска развития заболевания сердца, в конечном итоге приводящими к опасным заболеваниям сердца. Это объединение факторов риска потенциально является следствием общего механизма. Кроме того, соблюдение больным режима и схемы лечения при лечении гипертензии обычно лучше, чем соблюдение больным режима и схемы лечения при лечении гиперлипидемии. Следовательно, для пациентов было бы предпочтительным иметь единую терапию, которая лечит оба эти состояния.

Ишемическая болезнь сердца является многофакторным заболеванием, при котором на заболеваемость и тяжесть влияют профиль липидов, наличие диабета и пол субъекта. На заболеваемость часто влияют курение и гипертрофия левого желудочка, которая вторична по отношению к гипертензии. Чтобы значительно снизить риск ишемической болезни сердца, важно устранить весь спектр факторов риска. Например, в исследованиях терапевтического воздействия на гипертензию не смогли продемонстрировать полную нормализацию сердечно-сосудистой летальности вследствие ишемической болезни серд-

ца. Лечение ингибиторами синтеза холестерина у пациентов с ишемической артериальной болезнью или без нее снижает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

The Framingham Heart Study, проводящееся проспективное исследование взрослых мужчин и женщин, показало, что некоторые факторы риска можно использовать для предсказания развития ишемической болезни сердца (см. Wilson et al., Am. J. Cardiol., 1987: 59 (14): 91G-94G). Эти факторы включают возраст, пол, суммарный уровень холестерина, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), кровяное систолическое давление, курение сигарет, непереносимость глюкозы, расширение сердца (гипертрофия левого желудочка на электрокардиограмме, эхокардиограмме или увеличенное сердце на рентгенограмме грудной клетки). Вычислительную технику и компьютеры можно легко программировать, используя многовариантную логистическую функцию, которая дает возможность вычисления условной вероятности случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Эти определения, основанные на исследовании 5209 мужчин и женщин, участвовавших в исследовании Framingham, позволили оценить риск ишемической артериальной болезни в течение варьирующих периодов наблюдения. Смоделированные вероятности заболеваемости находятся в диапазоне от менее 1 до более 80% за произвольно выбранный 6-годовой интервал. Однако эти вероятности типично менее 10% и редко превышают 45% у мужчин и 25% у женщин.

Kramsch et al., Journal of Human Hypertension, 1995 (Suppl. 1): 53-59, раскрыли применение блокаторов кальциевых каналов, включая амлодипин, для лечения атеросклероза. Кроме того, в данной ссылке сделано предположение, что атеросклероз можно лечить комбинацией амлодипина и агента, снижающего липиды. В клинических исследованиях на людях показано, что блокаторы кальциевых каналов обладают полезными эффектами в лечении ранних атеросклеротических повреждений (см., например, Lichtlen P. R. et al., Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine, Lancet, 1990: 335: 1109-1113; и Waters D. et al., A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis, Circulation, 1990; 82: 1940-1953). В патенте США № 4681893 раскрыто, что некоторые статины, включая аторвастатин, являются гиполипидемическими агентами и как таковые полезны для лечения атеросклероза. Jukema et al., Circulation, 1995 (Suppl. 1): 1-197, раскрыли, что существуют данные, что блокаторы кальциевых каналов обладают синергическим действием в комбинации с агентами, снижающими липиды (например ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы), а именно с правастатином.

Orekhov et al., Cardiovascular Drugs and Therapy, 1997; 11: 350, раскрыли применение амлодипина в комбинации с ловастатином для лечения атеросклероза.

В международной публикации патентной заявки WO 99/11259 раскрыты терапевтические комбинации, содержащие амлодипин и аторвастатин. Следовательно, желательно иметь возможность вводить эти два фармацевтических агента пациенту, нуждающемуся в двойной терапии. Кроме того, даже более желательно иметь возможность вводить оба эти агента в единой лекарственной форме.

Следовательно, задачей настоящего изобретения является разработка стабильной лекарственной формы, обладающей хорошей биодоступностью. В задачу настоящего изобретения также входила разработка стабильной композиции с низкими уровнями примесей и/или продуктов распада, которые могут появляться в процессе изготовления и/или последующего хранения этой композиции. Авторы изобретения сделали удивительное и неожиданное открытие, что амлодипин и аторвастатин можно приготовить в виде единой лекарственной формы, которая является стабильной, обладает биодоступностью, эквивалентной введению каждого терапевтического агента в отдельной лекарственной форме, и содержит очень низкие уровни примесей и/или продуктов распада, несмотря на известные несовместимости между амлодипином и аторвастатином.

Краткое изложение сущности изобретения

Соответственно, первый аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую два компонента:

(а) первый компонент, содержащий гранулят аторвастатина или его фармацевтически приемлемых солей и носитель, включающий подщелачивающий агент, который создает рН выше 5, и

(б) второй компонент, содержащий амлодипин или его фармацевтически приемлемые соли и носитель, исключая подщелачивающий агент, который создает рН выше 5, где эти два компонента объединены с образованием итоговой композиции для твердой лекарственной формы.

Второй аспект настоящего изобретения представляет собой способ получения фармацевтической композиции, включающий в себя:

[А] грануляцию аторвастатина, включающую стадии:

стадия (1) - растворение поверхностно-активного агента в воде и добавление и гидратирование связующего агента;

стадия (2) - смешивание аторвастатина кальция, подщелачивающего агента, который создает рН выше 5, наполнителя/разбавителя, наполнителя/разбавителя/разрыхляющего агента и разрыхляющего агента в грануляционном аппарате;

стадия (3) - гранулирование порошкообразной смеси со стадии (2) с раствором со стадии (1) в грануляционном аппарате и

стадия (4) - высушивание гранулята в сушильном аппарате;

[Б] приготовление итогового препарата, включающее стадии:

стадия (1) - добавление амлодипина бесилата, наполнителя/разбавителя, разрыхляющего агента и глиданта к препарату аторвастатина;

стадия (2) - пропускание порошкообразной смеси через мельницу и

стадия (3) - смешивание измельченной порошкообразной смеси и смазывающего агента в смесителе с получением однородно смешанной композиции для твердой лекарственной формы.

Третий аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, имеющую низкие уровни продуктов распада и/или примесей.

Четвертый аспект настоящего изобретения представляет собой способ применения фармацевтических композиций для лечения субъектов, страдающих стенокардией, атеросклерозом, сочетанной гипертензией и гиперлипидемией и/или гиперхолестеринемией, и для лечения субъектов, у которых присутствуют симптомы риска заболеваний сердца, включая людей.

Пятый аспект настоящего изобретения представляет собой терапевтическую упаковку или набор, подходящие для коммерческой продажи, содержащие контейнер и фармацевтическую композицию, имеющую низкие уровни продуктов распада и/или примесей.

Описание графических материалов

Далее изобретение описано с помощью приведенных ниже не ограничивающих примеров со ссылкой на прилагаемые фиг. 1-18, краткие описания которых приведены ниже.

Фиг. 1. Профили средней концентрации амлодипина в плазме по времени после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и таблеток аторвастатина 10 мг (закрашенные символы) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (незакрашенные символы). На верхней и нижней панели представлены линейный и полулогарифмический графики, соответственно.

Фиг. 2. Профили средней концентрации аторвастатина в плазме по времени после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и таблеток аторвастатина 10 мг (закрашенные символы) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (незакрашенные символы). На верхней и нижней панели представлены линейный и полулогарифмический графики, соответственно.

Фиг. 3. Индивидуальные значения C_{max} амлодипина после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и таблеток аторвастатина 10 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 4. Индивидуальные значения ППК (площадь под кривой) $(0-\infty)$ амлодипина после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и таблеток аторвастатина 10 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 5. Индивидуальные значения C_{max} аторвастатина после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и таблеток аторвастатина 10 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 6. Индивидуальные значения ППК $(0-\infty)$ аторвастатина после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и таблеток аторвастатина 10 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 7. Профили средней концентрации амлодипина в плазме по времени после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 40 мг (закрашенные символы) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина (незакрашенные символы). На верхней и нижней панели представлены линейный и полулогарифмический графики, соответственно.

Фиг. 8. Профили средней концентрации аторвастатина в плазме по времени после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 40 мг (закрашенные символы) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина (незакрашенные символы). На верхней и нижней панели представлены линейный и полулогарифмический графики, соответственно.

Фиг. 9. Индивидуальные значения C_{max} амлодипина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 10. Индивидуальные значения ППК $(0-\infty)$ амлодипина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 11. Индивидуальные значения C_{max} аторвастатина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипи-

на/40 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 12. Индивидуальные значения ППК(0-∞) аторвастатина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 13. Профили средней концентрации амлодипина в плазме по времени после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 2x40мг (закрашенные символы) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (незакрашенные символы). На верхней и нижней панели представлены линейный и полулогарифмический графики, соответственно.

Фиг. 14. Профили средней концентрации аторвастатина в плазме по времени после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 2x40 мг (закрашенные символы) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (незакрашенные символы). На верхней и нижней панели представлены линейный и полулогарифмический графики, соответственно.

Фиг. 15. Индивидуальные значения C_{max} амлодипина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 2x40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 16. Индивидуальные значения ППК(0-∞) амлодипина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 2x40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 17. Индивидуальные значения C_{max} аторвастатина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 2x40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Фиг. 18. Индивидуальные значения ППК(0-∞) аторвастатина после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и таблеток аторвастатина 2x40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (опыт). Значения индивидуальных субъектов и средние значения представлены кружками и треугольниками, соответственно.

Подробное описание изобретения

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат амлодипин или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и аторвастатин или его фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований.

Амлодипин может быть легко получен, как описано в патенте США № 4572909, который включен здесь путем ссылки. Амлодипина бесилат, который в настоящее время имеется в продаже как Norvasc®, может быть получен, как описано в патенте США № 4879303, который включен здесь путем ссылки. Амлодипин и амлодипина бесилат являются эффективными и длительно действующими блокаторами кальциевых каналов.

Аторвастатин может быть легко получен, как описано в патенте США № 5273995, который включен здесь путем ссылки. Гемикальциевая соль аторвастатина в настоящее время имеется в продаже как Lipitor®.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные с нетоксичными неорганическими кислотами, такими как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромисто-водородная, йодисто-водородная, фтористо-водородная, фосфористая и подобные, а также соли, полученные с нетоксичными органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенолзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д. Такие соли, таким образом, включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пиррофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, трифторацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, малеат, тартрат, метансульфонат и подобные. Рассматривают также соли аминокислот, такие как аргинат и подобные, а также глюконат, галактуронат (см., например, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharm. Sci., 1977; 66: 1).

Соли присоединения кислот указанных основных соединений получают путем приведения в контакт формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли общепринятым способом. Форму свободного основания можно регенерировать путем приведения солевой формы в контакт с основанием и выделения свободного основания общепринятым способом. Формы свободного основания несколько отличаются от их соответствующих солевых форм некоторыми физиче-

скими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в иных отношениях эти соли эквивалентны их соответствующим свободным основаниям для целей настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований образуются с металлами или аминами, такими как щелочные или щелочно-земельные металлы или органические амины. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и тому подобное. Примерами подходящих аминов являются N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин (см., например, Berge et al., 1977, выше).

Соли присоединения оснований указанных кислых соединений получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания для получения соли общепринятым способом. Форму свободной кислоты можно регенерировать путем приведения солевой формы в контакт с кислотой и выделения свободной кислоты общепринятым способом. Формы свободной кислоты несколько отличаются от их соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в иных отношениях эти соли эквивалентны их соответствующим свободным кислотам для целей настоящего изобретения.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы, включая гидратированные формы, эквивалентны несольватированным формам, и они входят в объем настоящего изобретения.

Амлодипин является рацемическим соединением вследствие симметрии по положению 4 дигидропиридинового кольца. R и S энантиомеры могут быть получены, как описано Arrowsmith et al., J. Med. Chem., 1986; 29: 1696. Активность амлодипина по блокированию кальциевых каналов по существу присуща S(-) изомеру и рацемической смеси, содержащей R(+) и S(-) формы [см. международную патентную заявку № PCT/EP94/02697 (WO 95/05822)]. R(+) изомер обладает небольшой активностью по блокированию кальциевых каналов или не обладает ею вообще. Однако R(+) изомер является эффективным ингибитором миграции гладкомышечных клеток. Таким образом, R(+) изомер полезен для лечения или предупреждения атеросклероза [см. международную патентную заявку № PCT/EP95/00847 (WO 95/25722)]. На основании указанного выше специалист в данной области техники может выбрать R(+) изомер, S(-) изомер или рацемическую смесь R(+) изомера и S(-) изомера для использования в комбинации по данному изобретению.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению фармацевтически приемлемые используют носители, представляющие собой твердые вещества. Препараты твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные облатки и суппозитории. Твердый носитель может представлять собой одно или более чем одно вещество, которое может также действовать в качестве разбавителя, корректирующего агента, сольбуилизирующего агента, смазывающего агента, суспендирующего агента, связующего агента, консерванта, разрыхляющего агента для таблеток или инкапсулирующего материала.

Например, анионные сурфактанты включают докусат натрия и лаурилсульфат натрия; связующие агенты включают аравийскую камедь, карбомер, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, декстрин, этилцеллюлозу, желатин, гуаровую смолу, гидрогенизированное растительное масло (тип 1), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, метилцеллюлозу, полиметакрилаты, повидон, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, крахмал и зеин; катионные сурфактанты включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид и цетримид; разбавители включают карбонат кальция, сульфат кальция, декстраты, декстрин, декстрозу, дигидрат двухосновного фосфата кальция, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное растительное масло (тип 1), каолин, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, полиметакрилаты, хлорид калия, порошкообразную целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, хлорид натрия, сорбит, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция; разрыхляющие агенты включают кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, натрийкроскармелозу, кросповидон, гуаровую смолу, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, порошкообразную целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, альгинат натрия, крахмальный гликолят натрия и крахмал; корректирующие агенты включают этилмальтол, этилванилин, мальтол, ментол и ванилин; глиданты включают коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция; гранулирующие агенты включают аравийскую камедь, декстрозу, желатин, повидон, крахмал и трагакант; смазывающие агенты включают стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, гидрогенизированное касторовое масло, гидрогенизированное растительное масло (тип 1), легкое минеральное масло, лубритаб (lubritab), стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, тальк и стеарат цинка; неионные сурфактанты включают глицерилмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот, поливиниловый спирт и эфиры сорбитана; консерванты включают спирт, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлорексидин, хлорбута-

нол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, глицерин, имидмочевину, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенолэтиловый спирт, ацетат фенолртути, борат фенолртути, нитрат фенолртути, сорбат калия, пропиленгликоль, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия и тимеросал; солюбилизующие агенты включают бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензилбензоат, циклодекстрины, глицерилмоностеарат, лецитин, полоксамер, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, эфиры сорбитана и стеариновой кислоты; суспендирующие агенты включают аравийскую камедь, бентонит, карбомер, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния, декстрин, желатин, гуаровую смолу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, алюмосиликат магния, раствор мальтита, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, повидон, порошкообразную целлюлозу, пропиленгликольальгинат, альгинат натрия, крахмальный гликолят натрия, крахмал, трагакант и ксантановую смолу.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным компонентом.

В твердой лекарственной форме активный компонент смешан с носителем, имеющим необходимые связующие свойства, в подходящих пропорциях и скомпонован в желаемую форму и размер.

Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5 до примерно 70% активного соединения. Подходящими носителями являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. В термин «препарат» следует включать препарат активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, образующий капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с этим компонентом. Подобным образом включены крахмальные облатки и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные облатки и лепешки можно применять в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Фармацевтический препарат предпочтительно находится в стандартной лекарственной форме, содержащей соответствующие количества активного компонента. Эта стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую дискретные количества препарата, такую как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, крахмальную облатку или лепешку сами по себе, либо может представлять собой соответствующее количество каждой из них в упакованной форме.

Конкретно фармацевтические композиции по настоящему изобретению готовят, используя следующую общую методику:

[А] Гранулят аторвастатина готовят следующим образом:

Стадия (1) - поверхностно активный агент, такой как, например, полисорбат 80, лаурилсульфат натрия и тому подобное, растворяют в воде и добавляют связующий агент, такой как, например, гидроксипропилцеллюлоза, повидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), крахмал 1500, крахмал и тому подобное, и гидратируют его;

Стадия (2) - аторвастатин кальций смешивают с подщелачивающим агентом, который создает pH выше 5, таким как, например, карбонат кальция, ди- или трикальций фосфат и тому подобное, наполнителем/разбавителем, таким как, например, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, крахмал 1551, сорбит, маннит и тому подобное, наполнителем/разбавителем/разрыхляющим агентом, таким как, например, крахмал 1551, крахмал 1550 и тому подобное, и разрыхляющим агентом, таким как, например, натрийкроскармелоза, крахмальный гликолят натрия, полипласдон, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) и тому подобное, в грануляционном аппарате, таком как, например, гранулятор с псевдооживленным слоем/сушилка, смеситель высокого сдвигающего усилия/гранулятор, двухкорпусной смеситель/гранулятор, ленточный смеситель-гранулятор и тому подобное;

Стадия (3) - порошкообразную смесь со стадии (2) гранулируют с раствором со стадии (1) в грануляционном аппарате; и

Стадия (4) - гранулят высушивают в сушильном аппарате, таком как, например, гранулятор с псевдооживленным слоем/сушилка, печь, ленточная конвейерная сушилка, микроволновая сушилка и тому подобное;

[Б] Итоговый препарат готовят следующим образом:

Стадия (1) - амлодипина бесилат, наполнитель/разбавитель, такой как, например, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, крахмал 1551 и тому подобное, разрыхляющий агент, такой как, например, натрийкроскармелоза, крахмальный гликолят натрия, полипласдон, крахмал, КМЦ и тому подобное, и глидант, такой как, например, диоксид кремния, тальк, стеротекс (sterotex), стеариновая кислота, силоид и тому подобное, добавляют к грануляту аторвастатина и перемалывают, пропускают через мельницу, такую как, например, мельница Comil, мельница Fritz, мельница Oscillator, мельница Pin и тому подобное;

Стадия (2) - измельченный материал смешивают в смесителе, таком как описано выше, со смазывающим агентом, таким как, например, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, тальк и тому подобное; и

Стадия (3) - смешанную грануляцию прессуют в таблетки в прессовальном аппарате.

Предпочтительно гранулятор-сушилка, используемый при изготовлении фармацевтических композиций, представляет собой гранулятор-сушилку с псевдооживленным слоем (Fluid Bed Granulator Dryer, FBGD).

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат в дополнение к активным фармацевтическим агентам подщелачивающий агент, который используют в качестве «регулятора биодоступности» для регуляции растворимости и биодоступности препарата и в качестве «усилителя стабильности». Термин «регулятор биодоступности» означает вещество, используемое в препарате, которое воздействует на растворимость активного фармацевтического агента (агентов) и, следовательно, может быть использовано для регуляции фармакокинетических параметров этих агентов. Термин «усилитель стабильности» относится к использованию подщелачивающего агента для стабилизации аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли в композициях по настоящему изобретению.

«Регуляторы биодоступности» могут быть использованы в положительном смысле, то есть их присутствие может служить для повышения уровня препарата в крови, либо они могут быть использованы в отрицательном смысле, где их присутствие служит для понижения уровня препарата в крови.

Таким образом, используя соответствующее количество подходящего регулятора биодоступности, можно оптимизировать биодоступность конкретного препарата.

Как указано, в композициях по настоящему изобретению используют в качестве регулятора биодоступности подщелачивающий агент, такой как карбонат кальция, дикальций карбонат, трикальций карбонат и тому подобное.

В таблетках, изготавливаемых согласно изобретению, подщелачивающий агент ведет себя в положительном смысле и служит для повышения биодоступности аторвастатинового компонента. Предпочтительно карбонат кальция используют в соотношении примерно от 1:1 до 1:4 мас./мас. аторвастатина кальция к карбонату кальция. Наиболее предпочтительным является соотношение 1:3 мас./мас. аторвастатина кальция к карбонату кальция.

Кроме того, другие предпочтительные носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают микрокристаллическую целлюлозу, крахмал 1551, крахмал 1500, натрийкроскармеллозу, полисорбат 80, гидроксипропилцеллюлозу, диоксид кремния и стеарат магния.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 0,25 до примерно 10% амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 2,5 до примерно 20% аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли; предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 7% амлодипина бесилата и от примерно 10 до примерно 20% аторвастатина кальция.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительны приведенные ниже фиксированные дозировки комбинаций двойной терапии, используемые в фармацевтических композициях.

Аторвастатин кальций (мг) в качестве активного начала	Амлодипина бесилат (мг) в качестве активного начала
5	2,5
10	2,5
20	2,5
40	2,5

Аторвастатин кальций (мг) в качестве активного начала	Амлодипина бесилат (мг) в качестве активного начала
80	2,5
5	5
10	5
20	5
40	5
80	5
5	10
10	10
20	10
40	10
80	10

Настоящее изобретение относится к лечению заболеваний и состояний у субъекта, таких как стенокардия, атеросклероз, сочетанная гипертензия и гиперлипидемия и/или гиперхолестеринемия, и для лечения субъектов, у которых присутствуют симптомы риска заболеваний сердца, комбинацией активных ингредиентов, как описано выше, которая может быть введена в твердой лекарственной форме, имеющей низкие уровни продуктов распада и/или примесей, содержащейся в терапевтической упаковке или в наборе. Этот набор включает твердую лекарственную форму и контейнер. Обычно набор содержит инструкции по введению лекарственной формы. Контейнер может иметь любую традиционную форму, известную в данной области техники, например форму бумажной коробки, стеклянной или пластиковой бутылки или блистерной упаковки с индивидуальными дозами для выдавливания сзади согласно режиму лечения.

Все фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению адаптированы для терапевтического применения в качестве агентов для лечения стенокардии, атеросклероза и состояния, характеризующегося присутствием как гипертензии, так и гиперлипидемии, у млекопитающих, особенно у людей. Кроме того, поскольку эти заболевания и состояния тесно связаны с развитием заболевания сердца и опасных сердечных состояний, эти комбинации и способы благодаря их действию в качестве противостенокардитических, противоатеросклеротических, антигипертензивных и антигиперлипидемических агентов, полезны для устранения риска заболевания сердца.

При использовании здесь термин «риск заболевания сердца» означает вероятность того, что субъект будет страдать в будущем опасным заболеванием сердца, таким как, например, инфаркт миокарда, остановка сердца, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца. Риск заболевания сердца вычисляют, используя уравнение риска Framingham, как изложено выше. Термин «устранение риска заболевания сердца» означает, что риск будущих опасных заболеваний сердца значительно снижен.

Полезность соединений по настоящему изобретению в качестве лекарственных агентов для лечения атеросклероза у млекопитающих (например, у людей) демонстрируется активностью соединений по изобретению в общепринятых анализах и клинических протоколах, описанных в международной публикации патентной заявки № WO 99/11259, которая включена здесь путем ссылки.

Приведенные ниже количества дозировки и другие количества дозировки, изложенные где-либо в описании и в прилагаемой формуле изобретения, предназначены для среднего человеческого субъекта, имеющего массу от примерно 65 до примерно 70 кг. Специалист-практик в данной области техники сможет легко определить количество дозировки, необходимое субъекту, масса которого находится вне диапазона от 65 до 70 кг, на основании истории болезни этого субъекта и наличия заболеваний, например диабета, у этого субъекта. Все дозы, указанные здесь и в прилагаемой формуле изобретения, представляют собой суточные дозы.

Как правило, в соответствии с данным изобретением амлодипина бесилат обычно вводят в дозировке от примерно 0,5 мг до примерно 20 мг активного начала. Предпочтительно амлодипина бесилат вводят в дозировке от примерно 5 до примерно 10 мг активного начала. Специалисту в данной области техники будет понятно, что по данному изобретению можно использовать форму свободного основания или другие солевые формы амлодипина бесилата. Вычисление количества дозировки для этих других форм, либо для формы свободного основания или других солевых форм амлодипина бесилата легко осуществить путем составления простой пропорции относительно молекулярных масс соответствующих форм.

Как правило, в соответствии с данным изобретением аторвастатин вводят в дозировке от примерно 0,5 до примерно 160 мг активного начала. Предпочтительно аторвастатин вводят в дозировке от примерно 10 до примерно 80 мг активного начала. Специалисту в данной области техники будет понятно, что по данному изобретению можно использовать форму свободной кислоты или другие солевые формы аторвастатина кальция. Вычисление количества дозировки для этих других форм, либо для формы свободной кислоты или других солевых форм аторвастатина кальция легко осуществить путем составления простой пропорции относительно молекулярных масс соответствующих форм.

Исследования биологической эквивалентности

Исследования биологической эквивалентности однократной дозы осуществляли, сравнивая таблетки двойной терапии амлодипина бесилат/аторвастатин кальций с вводимыми совместно таблетками амлодипина бесилата и аторвастатина кальция.

Конкретно сравнения проводили между следующими режимами дозировки:

- (1) таблетка двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина против таблеток амлодипина 5 мг и аторвастатина 10 мг
- (2) таблетка двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина против таблеток амлодипина 10 мг и аторвастатина 40 мг
- (3) таблетка двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина против таблеток амлодипина 10 мг и аторвастатина 40 мг

Во всех случаях таблетки двойной терапии были биологически эквивалентны совместному введению отдельных таблеток амлодипина и аторвастатина. Подробности исследований описаны в примерах 2-4 и табл. 1-3.

Исследования стабильности

Суммарные примеси и/или продукты распада от аторвастатина после хранения фармацевтической композиции при 25°C/относительной влажности 60% (ОВ) в течение 24 месяцев не должны превышать 2,0%. Кроме того, следующие конкретные примеси и/или продукты распада не должны превышать 0,5%:

5-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-β,δ-дигидрокси-3-(1-метилэтил)-2-оксо-4-фенил-3-[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановая кислота;

(2R-транс)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1Н-пиррол-3-карбоксамид и

3-[(4-фторфенил)карбонил]-2-(2-метил-1-оксопропил)-N,3-дифенил-2-оксиранкарбоксамид.

Суммарные примеси и/или продукты распада от амлодипина после хранения фармацевтической композиции при 25°C/60% (ОВ) в течение 24 месяцев не должны превышать 2,0%. Кроме того, следующие конкретные примеси и/или продукты распада не должны превышать 1,0%:

3-этиловый эфир 5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метил-пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты и

5-этиловый эфир 7-метилового эфира 6-(2-хлорфенил)-8-метил-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-1,4-бензоксазин-5,7-дикарбоновой кислоты.

Оценивали стабильность таблеток двойной терапии аторвастатин/амлодипин, хранившихся при 40°C/75% ОВ. Конкретно оценивали следующие комбинации:

- (1) 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина
- (2) 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина
- (3) 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина

В табл. 4 представлены результаты анализа на продукты распада таблеток двойной терапии по сравнению с коммерческими таблетками Lipitor® (аторвастатин кальций) после 3-месячного хранения при 40°C/75% ОВ. Во всех случаях суммарные продукты распада таблеток двойной терапии были сравнимы с таковыми для таблеток Lipitor® или лучше их.

Это ускоренное исследование при 40°C/75% ОВ в течение 3 месяцев является стандартной методикой для предсказания стабильности в течение срока хранения для фармацевтических препаратов при 25°C/60% ОВ в течение 24 месяцев.

Приведенные результаты показывают, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению не только стабильны, но также эквивалентны в плане биодоступности введению каждого из терапевтических агентов в отдельной лекарственной форме.

Следующие не ограничивающие примеры иллюстрируют предпочтительные способы получения и применения фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

Таблица 1. Сводка значений фармакокинетических параметров после совместного введения таблеток амлодипина 5 мг и аторвастатина 10 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина (опыт)

Параметр	Средние значения, вычисленные методом наименьших квадратов		Отношение	90% -ный доверительный интервал
	Совместное введение отдельных таблеток (контроль)	Таблетки двойной терапии (опыт)		
	Амлодипин, стандартный анализ			
С _{max} , нг/мл	2,79	2,77	99,1	95,7-103
t _{max} , ч	7,41	8,06	109	Неприменим
ППК(0-t _{lqс}), нг·ч/мл	136	134	98,1	94,9-101
ППК(0-∞), нг·ч/мл	152	149	98,2	94,8-102
T _{1/2} , ч	51,6	49,5	96,1	88,8-103
	Амлодипин, нормализован по содержанию			
нС _{max} , нг/мл	2,79	2,94	105	102-109
нППК(0-t _{lqс}), нг·ч/мл	136	142	104	101-108
нППК(0-∞), нг·ч/мл	152	159	104	101-108
	Аторвастатин			
С _{max} , нг/мл	2,52	2,30	91,0	82,0-101
t _{max} , ч	0,624	1,12	180	Неприменим
ППК(0-t _{lqс}), нг·ч/мл	12,8	12,3	95,8	88,6-104
ППК(0-∞), нг·ч/мл	18,4	18,4	100	90,2-111
t _{1/2} , ч	9,12	10,2	112	82,0-142

ППК(0-∞) = площадь под профилем концентрация в плазме - время от времени ноль, экстраполированным до бесконечности

t_{1/2} = конечный период полураспада

нС_{max} и нППК = значения, нормализованные по содержанию амлодипина

Отношение = отношение средних значений терапии, выраженных в виде процента (100% × опыт/контроль)

90%-ный доверительный интервал = оценка 90%-ного доверительного интервала для отношения (опыт/контроль) средних значений терапии, выраженная в виде процента среднего контроля

Таблица 2. Сводка значений фармакокинетических параметров после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и аторвастатина 40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина (опыт)

Параметр	Средние значения, вычисленные методом наименьших квадратов		Отношение	90%-ный доверительный интервал
	Совместное введение отдельных таблеток (контроль)	Таблетки двойной терапии (опыт)		
	Амлодипин			
С _{max} , нг/мл	5,77	6,26	109	105-113
t _{max} , ч	7,28	7,33	101	Неприменим
ППК(0-t _{lqс}), нг·ч/мл	287	298	104	101-107
ППК(0-∞), нг·ч/мл	320	331	103	100-107
t _{1/2} , ч	51,7	51,6	99,7	94,6-105
	Аторвастатин			
С _{max} , нг/мл	15,0	14,2	95,0	82,1-110
t _{max} , ч	0,641	1,09	170	Неприменим
ППК(0-t _{lqс}), нг·ч/мл	71,5	79,1	111	104-117
ППК(0-∞), нг·ч/мл	80,4	88,2	110	103-116
t _{1/2} , ч	12,3	15,3	124	98,2-149

С_{max} = максимальная концентрация в плазме

t_{max} = время для С_{max}

ППК(0-t_{lqc}) = площадь под профилем концентрация в плазме - время от времени ноль до времени последней вычисляемой концентрации

ППК(0-∞) = площадь под профилем концентрация в плазме - время от времени ноль, экстраполированным до бесконечности

t_{1/2} = конечный период полураспада

Отношение = отношение средних значений терапии, выраженных в виде процента (100% x опыт/контроль).

90%-ный доверительный интервал = оценка 90%-ного доверительного интервала для отношения (опыт/контроль) средних значений терапии, выраженная в виде процента среднего контроля.

Таблица 3. Сводка значений фармакокинетических параметров после совместного введения таблеток амлодипина 10 мг и аторвастатина 2x40 мг (контроль) и таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина (опыт)

Параметр	Средние значения, вычисленные методом наименьших квадратов		Отношение	90% -ный доверительный интервал
	Совместное введение отдельных таблеток (контроль)	Таблетки двойной терапии (опыт)		
Амлодипин				
С _{max} , нг/мл	5,08	5,00	98,6	95,4-102
t _{max} , ч	7,39	7,44	101	Неприменим
ППК(0-t _{lqc}), нг·ч/мл	270	262	97,0	94,2-99,9
ППК(0-∞), нг·ч/мл	303	298	98,4	95,4-101
t _{1/2} , ч	52,6	55,7	106	99,9-112
Аторвастатин				
С _{max} , нг/мл	33,7	33,7	100	87,8-114
t _{max} , ч	1,09	1,58	144	Неприменим
ППК(0-t _{lqc}), нг·ч/мл	168	170	101	95,1-108
ППК(0-∞), нг·ч/мл	177	181	95	94,8-109
t _{1/2} , ч	12,7	15,51	122	101-143

С_{max} = максимальная концентрация в плазме

t_{max} = время для С_{max}

ППК(0-t_{lqc}) = площадь под профилем концентрация в плазме - время от времени ноль до времени последней вычисляемой концентрации

ППК(0-∞) = площадь под профилем концентрация в плазме - время от времени ноль, экстраполированным до бесконечности

t_{1/2} = конечный период полураспада

Отношение = отношение средних значений терапии, выраженных в виде процента (100% x опыт/контроль).

90%-ный доверительный интервал = оценка 90%-ного доверительного интервала для отношения (опыт/контроль) средних значений терапии, выраженная в виде процента среднего контроля.

Таблица 4. Сравнительные результаты стабильности таблеток двойной терапии амлодипин/аторвастатин и таблеток Lipitor®

Распад таблеток, хранимых при 40°C/75% ОВ в течение 3 месяцев									
Продукт	Таблетки двойной терапии амлодипин/аторвастатин						Таблетки Lipitor®		
	5 мг/10 мг		10 мг/40 мг		10 мг/80 мг		10 мг	40 мг	80 мг
Упаковка	флакон	Блистер	флакон	Блистер	флакон	Блистер	флакон	флакон	Флакон
Аторвастатин	0,39	0,41	0,23	0,24	0,24	0,33	0,43-0,54	0,51-0,63	0,20
Суммарные продукты распада (%)									
Амлодипин	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НП	НП	НП
Суммарные продукты распада (%)									

НП = неприменимо НО = не определяли

Пример 1. Общий способ получения таблеток двойной терапии аторвастатин кальций/амлодипин
[А] Гранулят аторвастатина

Стадия 1 - Полисорбат 80 растворяют в очищенной воде при 50°C и добавляют и гидратируют гидроксипропилцеллюлозу. Этому раствору дают охладиться до комнатной температуры.

Стадия 2 - Смешивают аторвастатин кальций, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал 1500 и натрийкроскармелозу в грануляторе с псевдооживленным слоем/сушилке (FBG/D) или в смесителе высокого сдвигающего усилия/грануляторе.

Стадия 3 - Порошкообразную смесь со стадии 2 гранулируют с раствором со стадии 1 в FBG/D или в смесителе высокого сдвигающего усилия/грануляторе.

Стадия 4 - Гранулят высушивают в FBG/D или в другом сушильном аппарате до содержания влаги (потеря при высушивании, ППВ), меньшего или равного 2,0%.

[Б] Итоговый препарат

Стадия 1 - Амлодипина бесилат, микрокристаллическую целлюлозу, натрийкроскармелозу и диоксид кремния добавляют к грануляту аторвастатина со стадии [А].

Стадия 2 - Порошкообразную смесь пропускают через мельницу, например через мельницу Comil.

Стадия 3 - К измельченной порошкообразной смеси со стадии 2 добавляют стеарат магния и смешивают либо в бункерном смесителе, либо в V-образном смесителе, либо в ленточном смесителе, и тому подобном.

Стадия 4 - Конечный смешанный гранулят прессуют в таблетки, используя таблеточную машину.

В табл. 5 представлено получение препарата таблеток-ядер двойной терапии амлодипина бесилат/аторвастатин кальций.

Таблица 5. Таблетки-ядра двойной терапии амлодипин/аторвастатин (г/1000 таблеток)

Доза аторвастатина (мг)	10		20		40		80	
Доза амлодипина (мг)	5	10	5	10	5	10	5	10
Гранулят аторвастатина								
Аторвастатин кальций	10,85	10,85	21,70	21,70	43,40	43,40	86,80	86,80
Карбонат кальция	33,15	33,15	66,30	66,30	132,60	132,60	265,20	265,20
Натрийкроскармелоза	3,00	3,00	6,00	6,00	12,00	12,00	24,00	24,00
Микрокристаллическая целлюлоза	13,85	13,85	27,70	27,70	55,40	55,40	110,80	110,80
Крахмал, прежелатинизированный, 1500, кукурузный	15,00	15,00	30,00	30,00	60,00	60,00	120,00	120,00
Полисорбат 80	0,40	0,40	0,80	0,80	1,60	1,60	3,20	3,20
Гидроксипропилцеллюлоза	2,00	2,00	4,00	4,00	12,00	12,00	24,00	24,00
Очищенная вода USP/EP [®]	60,00	60,00	120,00	120,00	240,00	240,00	480,00	480,00
Итоговая смесь								
Амлодипина бесилат	6,94	13,87	6,94	13,87	6,94	13,87	6,94	13,87
Микрокристаллическая целлюлоза	10,41	3,48	27,76	20,83	62,46	55,53	131,86	124,93
Натрийкроскармелоза	3,00	3,00	6,00	6,00	12,00	12,00	24,00	24,00
Диоксид кремния коллоидный	0,65	0,65	1,30	1,30	2,60	2,60	5,20	5,20
Стеарат магния (не бычий)	0,75	0,75	1,50	1,50	3,00	3,00	6,00	6,00
Масса таблетки-ядра (мг)	100	100	200	200	400	400	800	800

Пример 2. Исследование биологической эквивалентности однократной дозы, в котором сравнивали таблетку двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина с таблетками амлодипина 5 мг и аторвастатина 10 мг, вводимыми совместно

Протокол: Рандомизированное двухвариантное перекрестное исследование однократной дозы проводили на 36 здоровых волонтерах. После голодания в течение ночи каждый субъект получал однократную дозу 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина в виде таблетки двойной терапии и совместного введения отдельных таблеток на сутки 1 и 15.

Образцы крови брали перед каждой дозой и серийно в течение 168 часов после каждой дозы. Образцы плазмы собирали и хранили замороженными при -70°C до анализа. Концентрации амлодипина и аторвастатина в плазме анализировали утвержденными методами. Значения фармакокинетических параметров оценивали на основании профилей концентрация - время нематричными способами. Результаты ANOVA (дисперсионный анализ) переведенных в логарифмы значений C_{max} и ППК (площадь под кривой) использовали для вычисления 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних значений терапии, вычисленных методом наименьших квадратов. Можно говорить о биологической эквива-

лентности, если доверительные интервалы для отношений значений C_{max} и ППК амлодипина и аторвастатина на основании данных, переведенных в логарифмы, находятся в интервале от 80 до 125%.

Проверка анализа и однородности содержимого таблетки двойной терапии, оцениваемой в данном исследовании, выявила, что доля амлодипина составляла 94% обозначенной в этикетке. Доля аторвастатина находилась в интервале от 95 до 105% по сравнению с имеющимися в продаже таблетками амлодипина и таблетками аторвастатина, вводимыми совместно при контрольной терапии. Следовательно, биологическую эквивалентность переоценивали после деления значений C_{max} и ППК амлодипина на 0,94. Представлены результаты обоих анализов.

Результаты: Для оценки использовали данные, полученные от 35 субъектов, закончивших исследование, а также от одного субъекта, который получал только терапию отдельными таблетками до исключения из исследования. Средние концентрации в плазме проиллюстрированы на фиг. 1 и 2. Значения фармакокинетических параметров суммированы в табл. 1. Индивидуальные значения C_{max} и ППК проиллюстрированы на фиг. 3 и 4.

Амлодипин, стандартный анализ

На основании значений C_{max} и t_{max} амлодипина скорость всасывания после введения таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина была схожа со скоростью всасывания после совместного введения отдельных таблеток 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина. Разница между средними значениями t_{max} составляла примерно 40 мин. Средние значения C_{max} после введения каждой терапии были почти идентичны, и 90%-ный доверительный интервал для значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

На основании значений ППК амлодипина степень всасывания после введения таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина была схожа со степенью всасывания после совместного введения отдельных таблеток 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина. Средние значения ППК (0-∞) были почти идентичны, и 90%-ный доверительный интервал для значений ППК (0-∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Средние значения конечной элиминации амлодипина $t_{1/2}$ были подобны, в среднем примерно 50 ч.

Анализ, нормализованный по содержанию амлодипина в опытных таблетках

Среднее значение C_{max} , нормализованное по содержанию амлодипина, после введения опытных таблеток было примерно на 5% выше, чем это же значение после совместного введения индивидуальных таблеток. 90%-ный доверительный интервал для нормализованных значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Среднее значение ППК(0-∞), нормализованное по содержанию амлодипина, после введения опытных таблеток было примерно на 4% выше, чем это же значение после совместного введения индивидуальных таблеток. 90%-ный доверительный интервал для нормализованных значений ППК(0-∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Аторвастатин

На основании значений C_{max} и t_{max} аторвастатина скорость всасывания после введения таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина была подобна скорости всасывания после совместного введения отдельных таблеток 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина. Разница между средними значениями t_{max} составляла примерно 30 мин. Разница между средними значениями C_{max} составляла примерно 9%, и 90%-ный доверительный интервал для значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

На основании значений ППК аторвастатина степень всасывания после введения таблеток двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина была подобна степени всасывания после совместного введения отдельных таблеток 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина. Средние значения ППК(0-∞) были идентичны, и 90%-ный доверительный интервал для значений ППК(0-∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Средние значения конечной элиминации аторвастатина $t_{1/2}$ были подобны, в среднем примерно 10 часов.

Вывод: Таблетки двойной терапии 5 мг амлодипина/10 мг аторвастатина биологически эквивалентны совместному введению отдельных таблеток 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина.

Пример 3. Исследование биологической эквивалентности однократной дозы, в котором сравнивали таблетку двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина с таблетками амлодипин 10 мг и аторвастатин 40 мг, вводимыми совместно

Протокол: Рандомизированное двухвариантное перекрестное исследование однократной дозы проводили на 36 здоровых волонтерах. После голодания в течение ночи каждый субъект получал однократную дозу 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина в виде таблетки двойной терапии и совместного введения отдельных таблеток на сутки 1 и 15.

Образцы крови брали перед каждой дозой и серийно в течение 168 ч после каждой дозы. Образцы плазмы собирали и хранили замороженными при -70°C до анализа. Концентрации амлодипина и аторвастатина в плазме анализировали утвержденными методами. Значения фармакокинетических параметров

оценивали на основании профилей концентрация - время нематричными способами. Результаты ANOVA (дисперсионный анализ) переведенных в логарифмы значений C_{max} и ППК (площадь под кривой) использовали для вычисления 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних значений терапии, вычисленных методом наименьших квадратов. О биологической эквивалентности можно говорить, если доверительные интервалы для отношений значений C_{max} и ППК амлодипина и аторвастатина на основании данных, переведенных в логарифмы, находятся в интервале от 80 до 125%.

Результаты: Оценивали данные, полученные от 36 субъектов, закончивших исследование. Средние концентрации в плазме проиллюстрированы на фиг. 5 и 6. Значения фармакокинетических параметров суммированы в табл. 2. Индивидуальные значения C_{max} и ППК проиллюстрированы на фиг. 7 и 8.

Амлодипин

На основании значений C_{max} и t_{max} амлодипина скорость всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина была подобна скорости всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина. Разница между средними значениями t_{max} составляла менее 10 минут, а разница между средними значениями C_{max} составляла 9%. 90%-ный доверительный интервал для значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

На основании значений ППК амлодипина степень всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина была подобна степени всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина. Разность средних значений ППК(0- ∞) составляла 3%, и 90%-ный доверительный интервал для значений ППК(0- ∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Средние значения конечной элиминации амлодипина $t_{1/2}$ были подобны, в среднем примерно 51 ч.

Аторвастатин

На основании значений C_{max} и t_{max} аторвастатина скорость всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина была подобна скорости всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина. Разница между средними значениями t_{max} была менее 30 мин. Разница между средними значениями C_{max} составляла 5%, и 90%-ный доверительный интервал для значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

На основании значений ППК аторвастатина степень всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина была подобна степени всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина. Разность средних значений ППК(0- ∞) составляла 10%, и 90%-ный доверительный интервал для значений ППК(0- ∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Средние значения конечной элиминации аторвастатина $t_{1/2}$ были подобны, в среднем примерно 14 ч.

Вывод: Таблетки двойной терапии 10 мг амлодипина/40 мг аторвастатина биологически эквивалентны совместному введению отдельных таблеток 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина.

Пример 4. Исследование биологической эквивалентности однократной дозы, в котором сравнивали таблетку двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина с таблеткой амлодипин 10 мг и двумя таблетками по 40 мг аторвастатина, вводимыми совместно

Протокол: Рандомизированное двухвариантное перекрестное исследование однократной дозы проводили на 36 здоровых волонтерах. После голодания в течение ночи каждый субъект получал однократную дозу 10 мг амлодипина и 40 мг аторвастатина в виде таблетки двойной терапии и совместного введения отдельных таблеток на сутки 1 и 15.

Образцы крови брали перед каждой дозой и серийно в течение 168 ч после каждой дозы. Образцы плазмы собирали и хранили замороженными при -70°C до анализа. Концентрации амлодипина и аторвастатина в плазме анализировали утвержденными методами. Значения фармакокинетических параметров оценивали на основании профилей концентрация - время нематричными способами. Результаты ANOVA (дисперсионный анализ) переведенных в логарифмы значений C_{max} и ППК (площадь под кривой) использовали для вычисления 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних значений терапии, вычисленных методом наименьших квадратов. Можно говорить о биологической эквивалентности, если доверительные интервалы для отношений значений C_{max} и ППК амлодипина и аторвастатина на основании данных, переведенных в логарифмы, находятся в интервале от 80 до 125%.

Результаты: Оценивали данные, полученные от 36 субъектов, закончивших исследование. Средние концентрации в плазме проиллюстрированы на фиг. 9 и 10. Значения фармакокинетических параметров суммированы в табл. 3. Индивидуальные значения C_{max} и ППК проиллюстрированы на фиг. 11 и 12.

Амлодипин

На основании значений C_{max} и t_{max} амлодипина скорость всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина была подобна скорости всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и двух таблеток по 40 мг аторвастатина. Раз-

ница между средними значениями t_{max} составляла менее 5 мин, а разница между средними значениями C_{max} была менее 2%. 90%-ный доверительный интервал для значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

На основании значений ППК амлодипина степень всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина была подобна степени всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и двух таблеток по 40 мг аторвастатина. Разность средних значений ППК(0-∞) была менее 2%, и 90%-ный доверительный интервал для значений ППК(0-∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Средние значения конечной элиминации амлодипина $t_{1/2}$ были подобны, в среднем примерно 54 ч.

Аторвастатин

На основании значений C_{max} и t_{max} аторвастатина скорость всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина была подобна скорости всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и двух таблеток по 40 мг аторвастатина. Разница между средними значениями t_{max} была менее 30 мин. Средние значения C_{max} были идентичны. 90%-ный доверительный интервал для значений C_{max} находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

На основании значений ППК аторвастатина степень всасывания после введения таблеток двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина была подобна степени всасывания после совместного введения отдельных таблеток 10 мг амлодипина и двух таблеток по 40 мг аторвастатина. Разность средних значений ППК(0-∞) составляла 2%, и 90%-ный доверительный интервал для значений ППК(0-∞) находился в диапазоне биологической эквивалентности от 80 до 125%.

Средние значения конечной элиминации аторвастатина $t_{1/2}$ были подобны, в среднем примерно 14 ч.

Вывод: Таблетки двойной терапии 10 мг амлодипина/80 мг аторвастатина биологически эквивалентны совместному введению отдельных таблеток 10 мг амлодипина и двух таблеток по 40 мг аторвастатина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая два компонента:

(а) первый компонент, содержащий гранулят аторвастатина или его фармацевтически приемлемых солей и носитель, включающий подщелачивающий агент, который создает pH выше 5, и

(б) второй компонент, содержащий амлодипин или его фармацевтически приемлемые соли и носитель, исключая подщелачивающий агент, который создает pH выше 5, где эти два компонента объединены с образованием итоговой композиции для твердой лекарственной формы.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где компонент (а) представляет собой влажный гранулят; компонент (б) представляет собой сухой порошкообразный компонент, и подщелачивающий агент в компоненте (а) является регулятором биодоступности и усилителем стабильности.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где подщелачивающий агент в компоненте (а) выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, дикальций фосфата и трикальций фосфата.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, где соотношение аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и карбоната кальция в компоненте (а) составляет от примерно 1:1 до примерно 1:4 мас./мас.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая от примерно 0,25 до примерно 10% амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 2,5 до примерно 20% аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая от примерно 0,5 до примерно 20 мг амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли и от примерно 0,5 до примерно 160 мг аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая амлодипина бесилат и аторвастатин кальций.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая фиксированную комбинацию, выбранную из группы, состоящей из

аторвастатин кальций, 5 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 2,5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 10 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 2,5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 20 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 2,5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 40 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 2,5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 80 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 2,5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 5 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 10 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 20 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 40 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 5 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 80 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 5 мг активного начала;

аторвастатин кальций, 5 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 10 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 10 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 10 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 20 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 10 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 40 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 10 мг активного начала;
 аторвастатин кальций, 80 мг активного начала, и амлодипина бесилат, 10 мг активного начала.

9. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-8, включающий в себя:

[А] грануляцию аторвастатина, включающую стадии:

стадия (1) - растворение поверхностно-активного агента в воде и добавление и гидратирование связующего агента;

стадия (2) - смешивание аторвастатина кальция, подщелачивающего агента, который создает pH выше 5, наполнителя/разбавителя, наполнителя/разбавителя/разрыхляющего агента и разрыхляющего агента в грануляционном аппарате;

стадия (3) - гранулирование порошкообразной смеси со стадии (2) с раствором со стадии (1) в грануляционном аппарате и

стадия (4) - высушивание гранулята в сушильном аппарате;

[Б] приготовление итогового препарата, включающее стадии:

стадия (1) - добавление амлодипина бесилата, наполнителя/разбавителя, разрыхляющего агента и глиданта к грануляту аторвастатина;

стадия (2) - пропускание порошкообразной смеси через мельницу и

стадия (3) - смешивание измельченной порошкообразной смеси и смазывающего агента в смесителе с получением однородно смешанной композиции для твердой лекарственной формы.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, содержащая не более 2% суммарных примесей и/или продуктов распада аторвастатина и не более 2% суммарных примесей и/или продуктов распада амлодипина после хранения при 25°C/относительной влажности 60% в течение 24 месяцев.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, содержащая не более 0,5% соединения, выбранного из группы, состоящей из

5-(4-фторфенил)-2,3-дигидро-β,δ-дигидрокси-3-(1-метилэтил)-2-оксо-4-фенил-3-

[(фениламино)карбонил]-1Н-пиррол-1-гептановой кислоты;

(2R-транс)-5-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-N,4-дифенил-1-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этил]-1Н-пиррол-3-карбоксамида и

3-[(4-фторфенил)карбонил]-2-(2-метил-1-оксопропил)-N,3-дифенил-2-оксиранкарбоксамида, после хранения при 25°C/относительной влажности 60% в течение 24 месяцев.

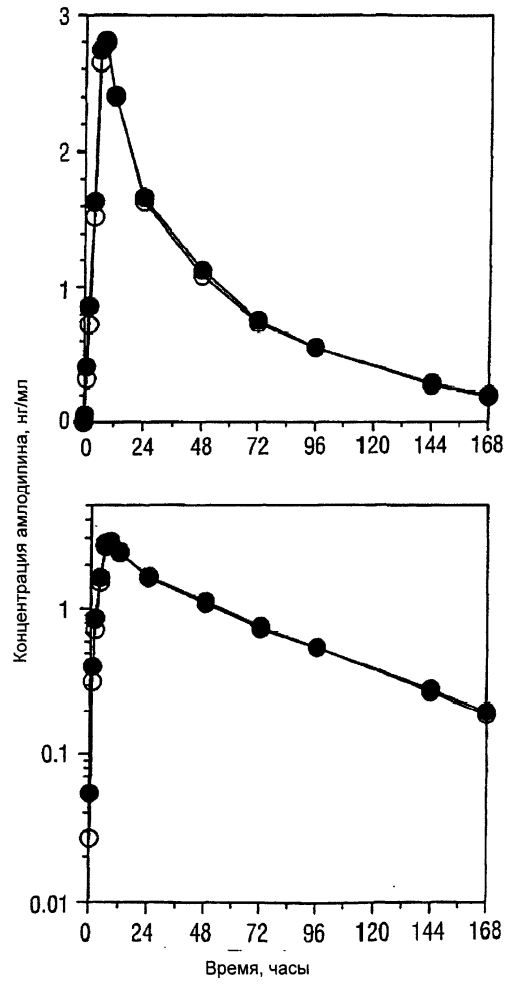
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, содержащая не более 1,0% соединения, выбранного из группы, состоящей из

3-этилового эфира 5-метилового эфира 2-(2-аминоэтоксиметил)-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты и

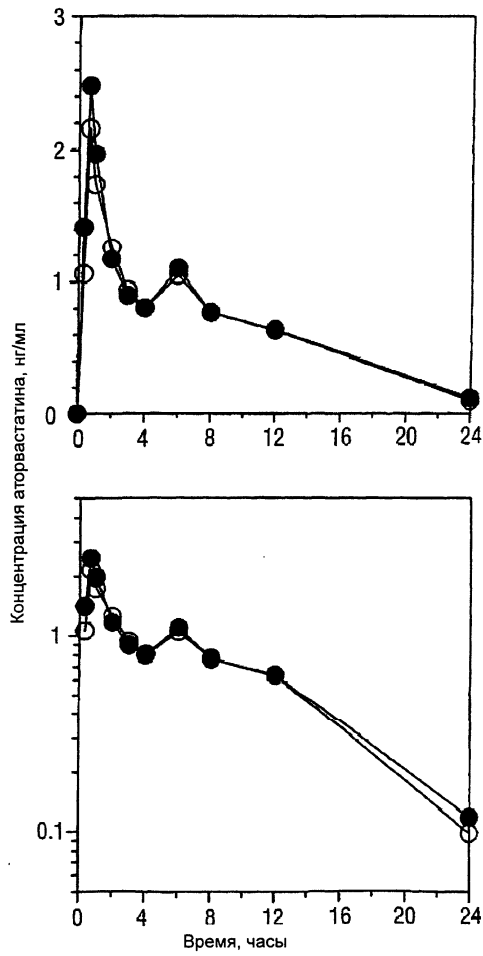
5-этилового эфира 7-метилового эфира 6-(2-хлорфенил)-8-метил-3,4,6,7-тетрагидро-2Н-1,4-бензоксазин-5,7-дикарбоновой кислоты, после хранения при 25°C/относительной влажности 60% в течение 24 месяцев.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8 и 10-12 для лечения субъекта, страдающего стенокардией, атеросклерозом, сочетанной гипертензией и гиперлипидемией и/или гиперхолестеринемией, и для лечения субъекта, у которого присутствуют симптомы риска заболевания сердца.

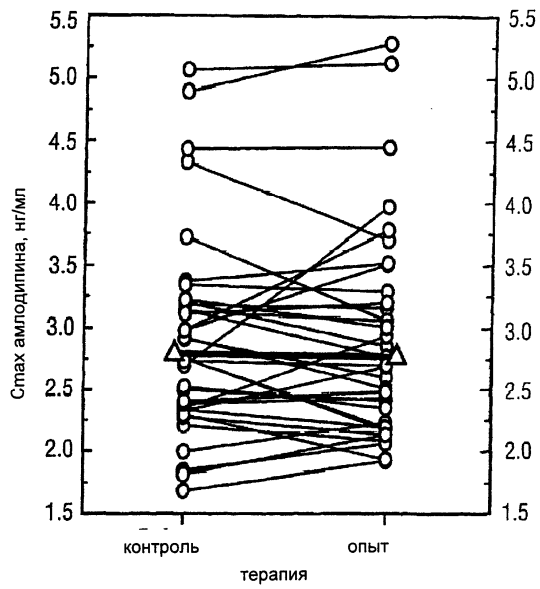
14. Набор для достижения терапевтического эффекта у млекопитающего, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-8 и 10-13 и контейнер для указанной лекарственной формы.



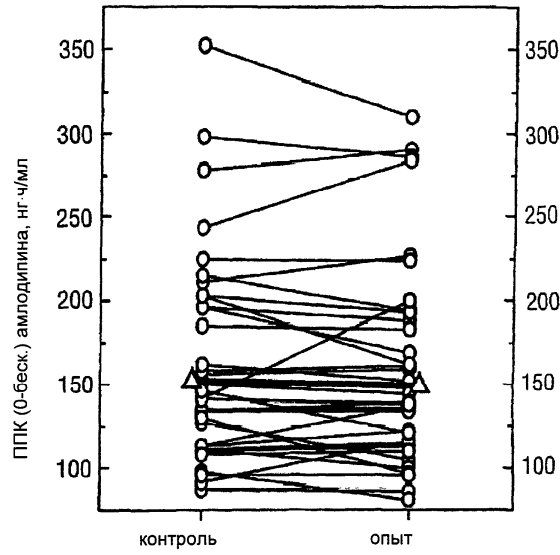
Фиг. 1



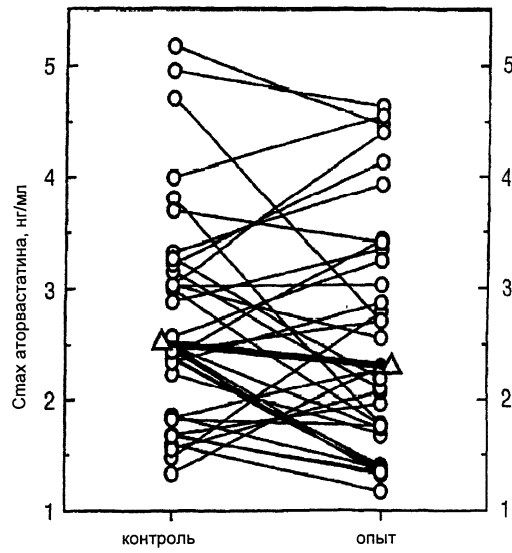
Фиг. 2



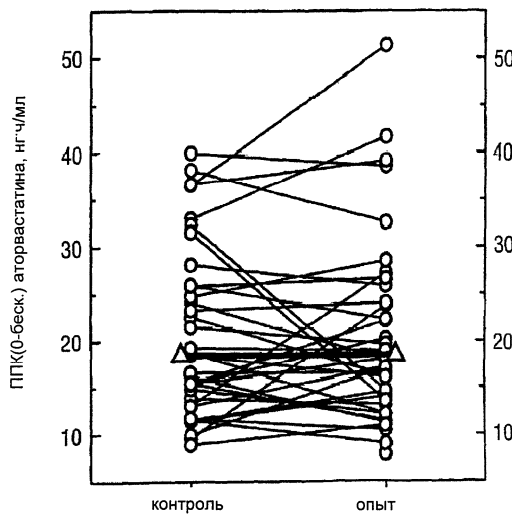
Фиг. 3



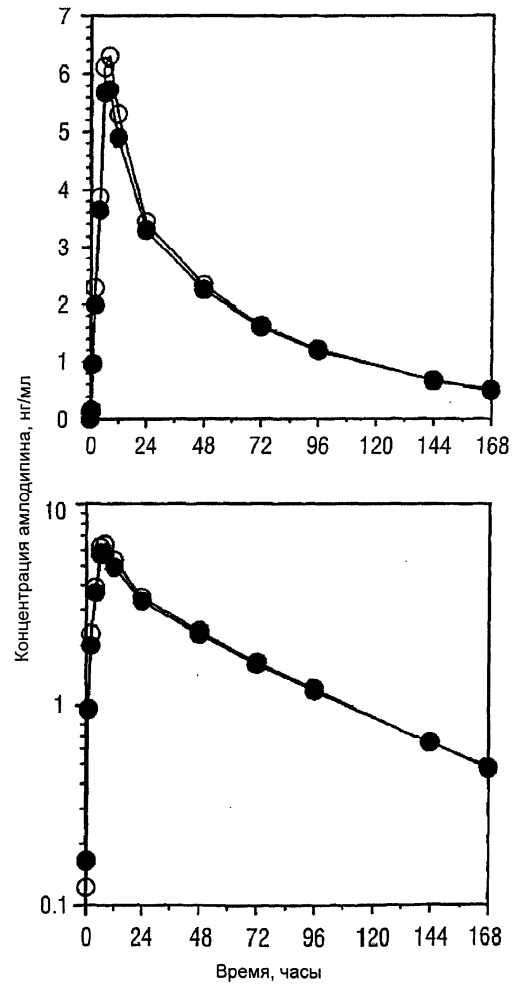
терапия
Фиг. 4



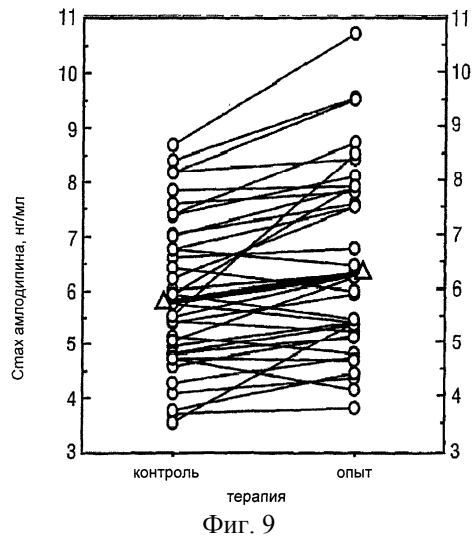
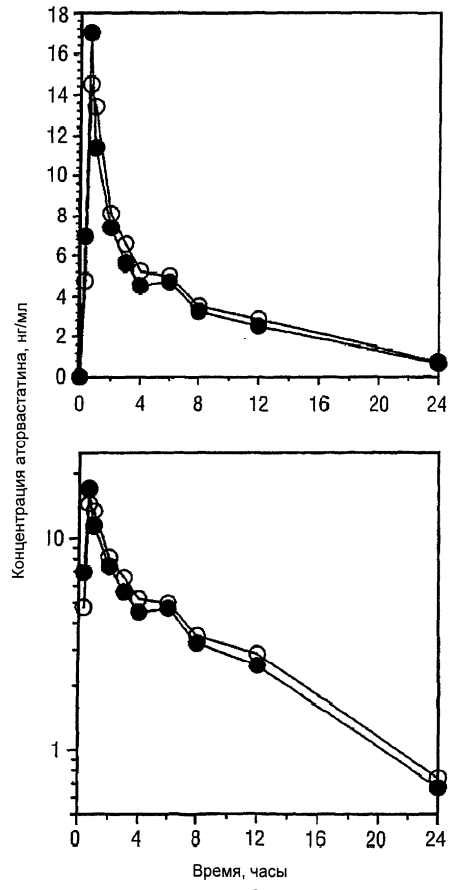
терапия
Фиг. 5

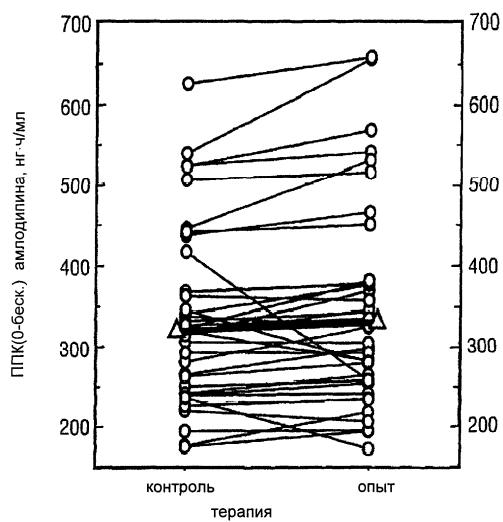


терапия
Фиг. 6

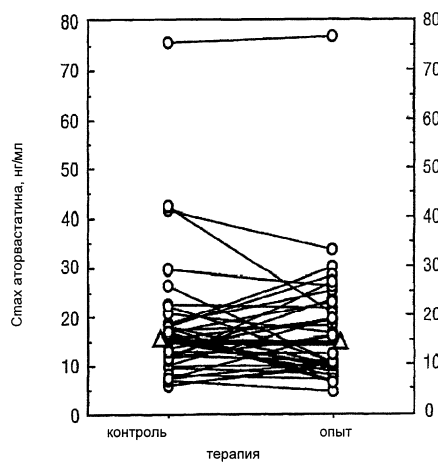


Фиг. 7

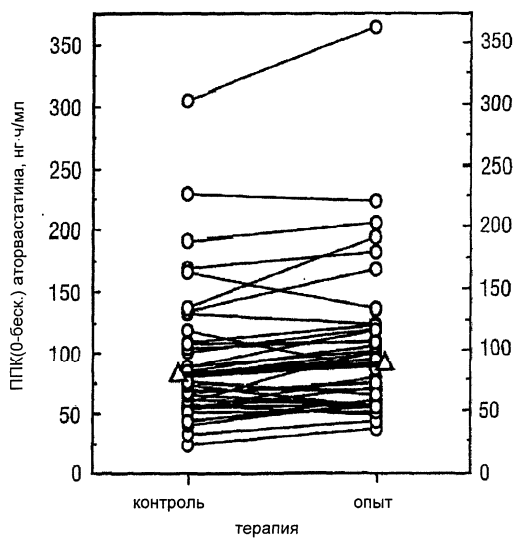




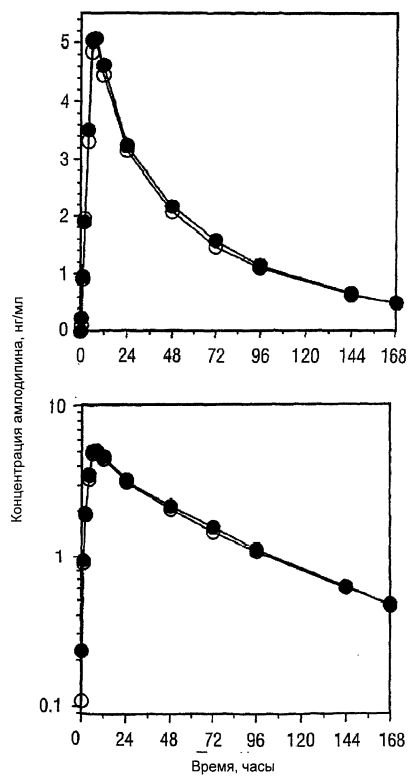
Фиг. 10



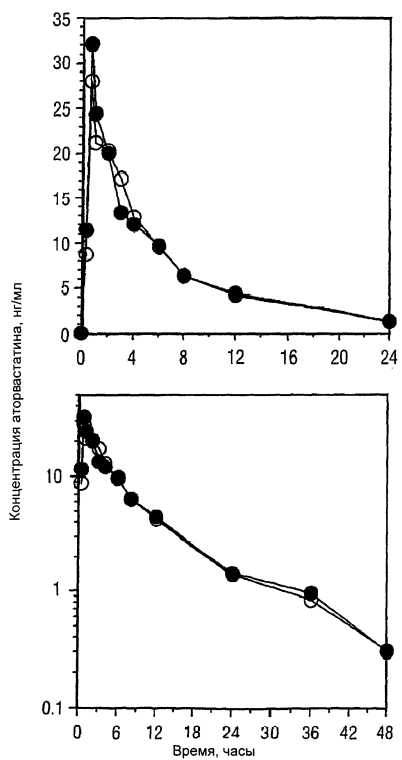
Фиг. 11



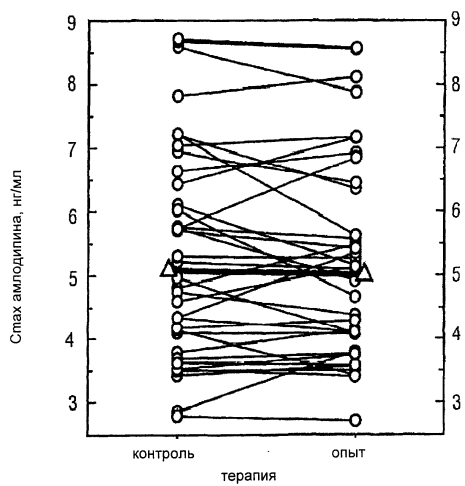
Фиг. 12



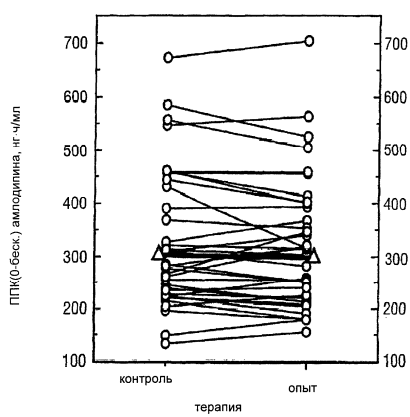
Фиг. 13



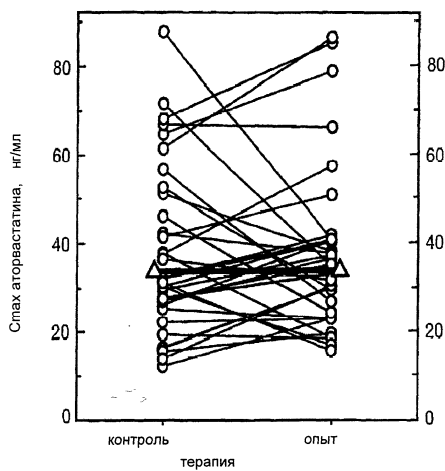
Фиг. 14



Фиг. 15

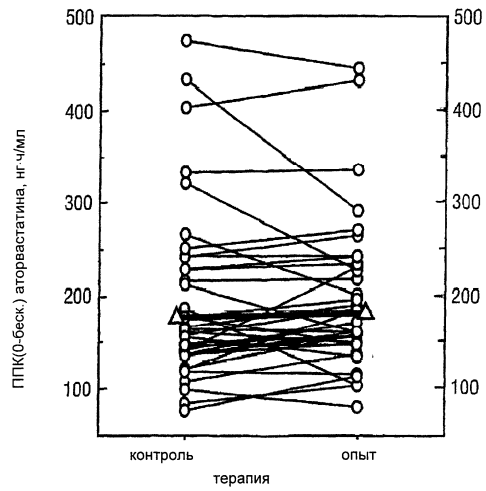


Фиг. 16



Фиг. 17

006998



Фиг. 18