



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2448561 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.01.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.08.14
(86)	Europeisk søknadsnr	09744185.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.09.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.09
(30)	Prioritet	2009.06.30, IN, DE13412009
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	SANOFI, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankrike
(72)	Oppfinner	KHULLAR, Praveen, c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India KOLHE, Vinay, c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India KULKARNI, Amol, c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India PATEL, Shirishbay, c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India PHADKE, Yashwant, c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India SARAVANAN, D., c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India SHINGTE, Mansing, c/o Sanofi-Synthelabo (India) Ltd., GIDC, Plot No. L-121, Phase III-A, Verna, Goa 403 722, India
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge
(54)	Benevnelse	Faste farmasøytiske fikserte dosepreparater omfattende irbesartan og amlodipin, deres fremstilling og terapeutisk anvendelse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/044862 WO-A2-2005/070462 DATABASE WPI Week 200627 Thomson Scientific, London, GB; AN 2006-263482 XP002581681 & WO 2006/034631 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO LTD) 6 April 2006 (2006-04-06)

Beskrivelse**Oppfinnelsens**

[0001] Foreliggende oppfinnelse er rettet mot faste stabile farmasøytiske faste dose-sammensetninger ifølge krav 1, omfattende irbesartan, amlodipinbesilat og farmasøytisk akseptable eksipienter, til fremstilling derav og deres terapeutiske anvendelse.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN.

[0002] Amlodipin er en kalsiumkanalblokker utviklet for behandling av hypertensjon og andre medisinske indikasjoner som beskrevet i USP 4,572,909 og USP 4,879,303. Dets kjemiske navn er 3-etyl-5-metyl-(+)-2-[(2-aminoetoksy)-metyl]-4-(2-klorfenyl)-1,4-dihydro-6-metylpyridin-3,5-di-karboksylat.

[0003] Amlodipin er markedsført som monobenzensulfonatsalt, amlodipinbesylat under merkenavnet Norvasc ® eller Istin ®. Det er tilgjengelig som orale tabletter i styrkene 2,5 mg, 5 mg og 10 mg. De inaktive ingredienser i Norvasc ® tabletter inkluderer mikrokrySTALLinsk cellulose, vannfri dibasisk kalsiumfosfat, natriumstivelseglykolat og magnesiumstearat.

[0004] Amlodipinbesylat er lite løselig i vann og har en absolutt biotilgjengelighet på 64-90%.

[0005] Irbesartan er beskrevet i Bernhart et al., U.S. Patent No. 5,270,317, inkorporert heri som referanse.

[0006] Irbesartan er en potent, langtidsvirkende angiotensin II-reseptorantagonist som er spesielt anvendelig ved behandling av kardiovaskulære lidelser som hypertensjon og hjertesvikt. Dets kjemiske navn er 2-n-butyl-4-spirosyklopentan-1-[(2'-(tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl)metyl]-2-imidazolin-5-on.

[0007] Irbesartan markedsføres av under merkenavnet Aprovel ® eller Karvea ®.

[0008] Irbesartan er uløselig i vann. Irbesartan har en parabolisk pH-løselighetsprofil i vandig medium med minimum oppløselighet mellom pH 2,0 og 6,0 og maksimal oppløselighet i 0,1 N HCl og pH 7,5 fosfatbuffer.

[0009] Det er ofte ønskelig å kombinere flere aktive bestanddeler i et enkelt farmasøytisk preparat. Inkludering av flere ingredienser i en enkelt komposisjon reduserer generelt kostnader og gir bekvemmeligheten av å konsumere et enkelt medikament i stedet for flere medikamenter for behandling av individuelle symptomer.

5

[0010] Imidlertid er en kombinasjon av aktive ingredienser ikke uten ulemper.

[0011] Visse fysiske egenskaper av legemidlene, og spesielt stabilitet, presenterer en utfordring ved utvikling av preparater egnet for fremstilling av en tablett med reduserte nivåer av totale urenheter på langsiktig stabilitet.

10

[0012] Irbesartan er for eksempel et luftig materiale, med relativt lav bulk og stampe-densitet. Det er også et klebrig slipemateriale.

[0013] Disse egenskaper gjør det vanskelig å formulere en effektiv mengde av medikamentet inn i en liten tablett med ensartet vekt, hardhet og andre ønskelige tablettegenskaper. I tillegg har irbesartan visse uønskede flyteegenskaper, og er for eksempel klissete og kan feste seg til overflater som flatene til tablettstansere og stempler, forårsaker problemer i tabletteringsmaskiner, spesielt på en høyhastighets tablettpresse.

20

[0014] Den svært lave vandige løselighet av irbesartan presenterer også en utfordring, siden bare begrensede mengder av hjelpestoffer kan tilsettes for å lette fukting, desintegrering og til slutt hurtig og total legemiddelfrigivelse.

25

[0015] Tillegg av en annen aktiv bestanddel som for eksempel amlodipinbesilat, som også er et luftig materiale med dårlig flyt og lav vandig oppløselighet, kan ytterligere bidra til problemer slik som tabletering eller ensartethet av doseringsenheter.

[0016] I tillegg kan stabiliteten av en sammensetning bli kompromittert på grunn av inkompatibilitet av en aktiv eksipient med en essensiell eksipient, eller til og med mellom en andre aktiv ingrediens i seg selv.

30

[0017] Når det gjelder formuleringer som inneholder amlodipinbesilat alene, viser WO 2006/059217 at amlodipin er sterkt hygroskopisk og absorberer fuktighet, noe som fører til nedbrytning. En av hovedveiene til nedbrytning, er via en katalytisk oksidativ prosess som er pH-avhengig. En av de viktigste nedbrytningsproduktene kjent innen

35

teknikken er 3-etyl-5-metyl-2-[(2-aminoetoksy)-metyl] -4-(2-klorfenyl)-6-metylpyridin-3,5-dikarboksylat, og er kalt urenheter D.

[0018] WO2003/051364 beskriver amlodipinbesilat-tabletter med forbedret stabilitet av den aktive bestanddelen og redusert vekt inneholdende mikrokrySTALLinsk cellulose, et smøremiddel og et desintegreringsmiddel, og fremgangsmåte for fremstilling av nevnte tabletter.

[0019] WO2008/062435 beskriver en stabil fast doseringsform av amlodipinbesylat innbefattende polyoler og som har reduserte nivåer av totale urenheter på stabilitet og spesielt urenheter D.

[0020] Når det gjelder formuleringer som inneholder Irbesartan, beskriver EP747050 fra Sanofi farmasøytiske preparater i tabletter som omfatter irbesartan alene eller i kombinasjon med en diuretisk forbindelse, slik som hydroklortiazid (HCTZ) fremstilt ved en prosess som omfatter å blande et ekstragranulært preparat med granuler omfattende enten irbesartan alene eller de to aktive prinsipper i nærvær av laktose og en antiadherent slik som silisiumdioksid. Ikke noe stabilitetsproblem er nevnt.

[0021] WO2005/070762 fra Sepracor beskriver oral formulering i kapsler bestående av kombinasjonen av S-amlodipin og Irbesartan fremstilt ved enkel blanding av ca. 25 vekt% av de to aktive prinsipper sammen i nærvær av maisstivelse og omtrent 65 vekt% av laktose. Ikke noe stabilitetsproblem er nevnt.

[0022] WO2008/044862 beskriver en kombinert flerlags tablett inneholdende amlodipinmaleat med forsinket umiddelbar-frigjøring av granulater og irbesartan med umiddelbar frigivelse sjikt granulater for å aktivere de to stoffene som skal frigjøres kronoterapeutisk, og dermed forbedre den terapeutiske aktivitet og redusere bivirkninger. Imidlertid er en slik kombinasjon ikke stabil, og et høyt nivå av urenheter D vises over tid.

[0023] Således er det ingen kjent stabil, fast doseringsform som omfatter den spesifikke kombinasjonen av irbesartan og amlodipinbesilat.

[0024] Ved utforming av fase fikserte dosekombinasjoner er målet, i tillegg til stabilitet, å tilveiebringe en pasient-praktisk kombinasjonsdoseringsform av aktive ingredienser som er bioekvivalent med den tilsvarende fri-kombinasjon av de samme aktive bestanddeler.

[0025] Som anvendt heri skal "fikserte dosekombinasjoner eller FDC" referere til en kombinasjon av to medikamenter eller aktive ingredienser som er presentert i en enkelt doseringsenhet, for eksempel en tablett eller oral doseringsform.

5 [0026] Ytterligere som anvendt heri skal "fri-kombinasjon" referere til en kombinasjon av to medikamenter eller aktive ingredienser dosert samtidig, men som to doseringsenheter.

10 [0027] Som et resultat av disse komplekse biofarmasøytiske egenskaper, er utvikling av en fast doseringsform kombinasjon av irbesartan og amlodipinbesilat som er bioekvivalent med en fri-kombinasjon derav, utfordrende.

15 [0028] Følgelig ville en fast kombinasjon av fast doseformulering av irbesartan og amlodipinbesilat som er stabil og bioekvivalent til den tilsvarende fri-kombinasjon, være ønskelig.

[0029] En annen utfordring er homogenitet av amlodipin i en smurt blanding siden innholdet av amlodipin i den totale tablettvekten bør være svært lav i forhold til den store mengden av irbesartan.

20 [0030] Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å avhjelpe i det minste delvis de ovennevnte ulemper.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

25 [0031] Denne hensikt oppnås ved et stabilt, fast, oralt, farmasøytisk fastdosepreparat ifølge krav 1, omfattende irbesartan, amlodipinbesilat og farmasøytisk akseptable eksipienter, hvori irbesartan er fysisk adskilt fra amlodipinbesilat.

30 [0032] Denne faste doseringsform er spesielt fordelaktig ettersom amlodipinbesilat ikke gjennomgår degradering og dette kombinasjonsproduktet oppviser reduserte og kontrollerte urenheter i enda mindre grad enn de individuelle referanseprodukter av samme dose når de utsettes for stress-studier og i ferdige pakninger.

35 [0033] I tillegg er oppløsningsprofilen av både irbesartan og amlodipinbesilat ikke svekket ved sammenligning med oppløsningsprofilen av hver aktiv bestanddel alene.

[0034] Irbesartan i form av granuler er innebygd i en ekstragranulær matrise bestående av amlodipinbesilat.

[0035] Det faste preparat ifølge foreliggende oppfinnelse har form av en monosjikt-tablett, fortrinnsvis filmbelagt.

[0036] Fortrinnsvis er tablettens ytterligere pakket i passende pakningsmateriale slik som PVC, PVC/PVdC, PVC/PE/PVdC.

[0037] I en foretrukket utførelsesform av preparatet ifølge oppfinnelsen, representerer irbesartan mellom omtrent 20 vekt% og omtrent 70 vekt% av den totale blanding.

[0038] I en foretrukket utførelsesform av preparatet ifølge oppfinnelsen, representerer amlodipinbesilat mellom omtrent 1 vekt% og omtrent 20 vekt% av den totale blanding.

[0039] I en foretrukket utførelsesform av blandingen ifølge foreliggende oppfinnelse er de farmasøytisk akseptable eksipienter valgt fra gruppen bestående av fortynningsmiddel, sprengningsmiddel, antiadherent, bindesemremiddel og blandinger derav.

[0040] Fortrinnsvis er den nevnte faste blandingen er fri for laktose.

[0041] I en foretrukket utførelsesform av preparatet ifølge oppfinnelsen er mengden av Irbesartan mellom 150 mg og 300 mg av den totale vekten av tablett, fortrinnsvis 300 mg eller 150 mg.

[0042] I en foretrukket utførelsesform av preparatet ifølge oppfinnelsen er mengden av amlodipinbesilat mellom 5 mg og 10 mg av den totale vekten av tablett, fortrinnsvis 7 mg eller 14mg.

[0043] I en foretrukket utførelse av preparatet i henhold til oppfinnelsen er den faste blandingen i form av en tablett, der den totale vekten av tablett er mellom 400 mg og 600 mg, fortrinnsvis 500 mg.

[0044] I en foretrukket utførelsesform har sammensetningen mindre enn 1,50 vekt% av de totale urenheter for amlodipin og mindre enn 0,50 vekt% av de totale urenheter for Irbesartan etter 6 måneder ved 40 °C/75% RH.

[0045] I henhold til et annet formål, er oppfinnelsen relatert til en fremgangsmåte for fremstilling av en stabil oral farmasøytisk blanding i form av en monosjikt-tablett omfattende irbesartan og amlodipinbesilat, hvor fremgangsmåten innbefatter trinnene med:

- i. granulering av irbesartan og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter med en vandig oppløsning som inneholder et bindemiddel, for å danne granuler,
- ii. tørking av granulene;
- iii. separat blanding av amlodipinbesilat med farmasøytisk akseptable eksipienter;
- iv. blanding av irbesartangranulater av trinn ii med amlodipinbesilatblanding fra trinn iii);
- v. smøring av blandingen fra trinn iv), eventuelt etter et pre-smørende trinn, og
- vi. sammenpressing av blandingen til tabletter.

[0046] Fortrinnsvis er gruppen av farmasøytisk akseptable eksipienter som brukes i trinn I og III) av prosessen, fri for laktose.

[0047] En foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten omfatter ytterligere trinnet med å belegge tablett, samt pakking i egnet pakningsmateriale slik som PVC, PVC/PVdC, PVC/PE/PVdC.

[0048] Fortrinnsvis omfatter det pre-smørende trinn blanding av blandingen fra trinn (iv) i løpet av 10 til 25min, fortrinnsvis 20min, før man utfører det smørende trinn.

[0049] I henhold til et annet formål, er oppfinnelsen relatert til bruk av irbesartan og amlodipinbesilat i fremstillingen av et medikament for behandling av hypertensjon, der nevnte medikament er i stabil fast dosesammensetning, som beskrevet ovenfor.

[0050] Fortrinnsvis er anvendelsen, referert til som en andrelinjes behandling for pasienter med hypertensjon, ikke tilstrekkelig kontrollert under anvendelse av amlodipin som kalsiumkanalblokkere (CCB)-monoterapi eller irbesartan som angiotensin II-reseptorantagonist (ARB).

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0051]

Fig. 1 viser oppløsningsprofil av Irbesartan i vanlig medium, dvs. 0,1 N HCl.

Fig. 2 viser oppløsningsprofil av amlodipin i vanlig medium, dvs. 0,1 N HCl.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN.

5 Foretrukne Irbesartan- og amlodipinbesilatpreparater.

[0052] De to aktive bestanddelene er til stede i en enkelt enhetsdoseringsform; tabletter hvori irbesartan er fysisk adskilt fra amlodipinbesilat.

10 [0053] Farmasøytisk akseptable additiver egnede for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse med amlodipinbesylat er valgt fra egnede fortynningsmidler så som mikrokrySTALLinsk cellulose, dikalsiumfosfat, og egnede smøremidler slik som magnesiumstearat.

15 [0054] Farmasøytisk akseptable additiver egnede for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse med Irbesartan er valgt fra egnede fortynningsmidler så som mikrokrySTALLinsk cellulose, egnede glidemidler slik som siliciumdioksid, egnede smøremidler slik som magnesiumstearat, egnede bindemidler slik som hypromellose.

20 [0055] I blandingen ifølge oppfinnelsen er andelen Amlodipinpreparat lik referansepreparatet av amlodipinformuleringen Norvasc®, og andelen Irbesartan er lik referansenpreparatet av Approvel® bortsett fra at det ikke har laktosemonohydrat.

25 [0056] I en foretrukket utførelse er sammensetningen fri for laktose som fortynningsmiddel. Faktisk kan fravær av denne eksipient føre til best oppnåelse av resultater på sikt når det gjelder global stabilitet av amlodipinbesilat og spesielt redusering av mengden av urenheter D.

30 [0057] Irbesartan er til stede i form av granuler innebygd i en ekstragranulær matrise bestående av amlodipinbesilat sammen med eksipienter. Irbesartan er granulert med et bindemiddel så som HPMC for å oppnå granulering, og amlodipin tilsettes i den ekstragranulære andelen før kompresjonstrinnet.

35 [0058] Således tar det faste preparatet form av en monosjikt-tablett, fortrinnsvis filmbelagt.

[0059] Formen er en monolagform hvor en fysisk barriere er plassert rundt den aktive bestanddel av irbesartan. Den fysiske barrieren tjener til å redusere eller eliminere den

fysiske kontakten mellom irbesartan som den beskyttede aktive bestanddel og amlodipinbesilat, den andre aktive bestanddel i preparatet.

- [0060]** Foretrukne preparater ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder ett eller flere av følgende komponenter i det angitte konsentrasjonsområdet (vekt%): irbesartan, 50 til 70%, mest foretrukket 60%; amlodipinbesilat, 1 til 10%, mest foretrukket 2 til 6 %; fortynningsmiddel, 20 til 30%, mest foretrukket omtrent 25%; bindemiddel, 1 til 5%, mest foretrukket 2 til 3%; desintegreringsmiddel, 3 til 6%, mest foretrukket omtrent 5%; anti-adherent glideforbindelse, 0,25 til 5,0%, mest foretrukket 0,7 til 2%; smøremiddel, 0,5 til 1,5, mest foretrukket omtrent 1%.

[0061] Mengden av hver bestanddel (aktive og additiver) i faste doseformuleringer ifølge oppfinnelsen kan spesielt variere innenfor følgende områder.

	Bestandsdel	Totalt %-innhold i formuleringen			
		150/5 mg styrke	150/10 mg styrke	300/5 mg styrke	300/10 mg styrke
Intragranulær					
1	Irbesartan	60,00	60,00	60,00	60,00
2	Fortynner	26,40	21,60	26,40	26,40
3	desintegrant	4,80	4,80	480	4,80
4	bindemiddel	2,00	2,00	2,00	2,00
5	Renset vann	qs	qs	qs	qs
Ekstragranulær					
6	Amlodipinbesilat tilsvarende Amlodipin	2,80	5,60	1,40	2,80
7	fortynner	2,00	4,00	3,40	2,00
8	Anti-adherent eller glideforbindelsen	1,00	1,00	1,00	1,00
9	smøremiddel	1,00	1,00	1,00	1,00
10	Beleggingsmateriale	4,00	4,00	4,00	4,00

[0062] Partikkelstørrelsesfordelingen av Irbesartan er viktig fordi FME av irbesartan-granulater hjelper på ensartetheten av amlodipin. Partikkelstørrelsesfordelingen av Irbesartangranulater avhenger i hovedsak av væskeopptak under granulering og eltetid. Den foretrukne størrelsesfordelingen av irbesartangranulater er i området fra 65-85%

som passerer gjennom nr. 60 BSS, dvs. med en størrelse eller en diameter som er mindre enn 250 µm.

[0063] Den endelige pH-verdi observert for Irbesartan- og amlodipin formuleringsblanding ifølge oppfinnelsen er rundt 6,0, der pH for individuelt referanseprodukt ble funnet å være høyere enn 6,0, dvs. mellom pH 6,0 og 7,0. Amlodipinsammensetningen favoriserer pH over 6, mens pH under 6,0 akselererer nedbrytingsprosessen av amlodipin.

[0064] Således kan i foreliggende oppfinnelse de valgte sammensetninger oppnå pH 6 når de komprimeres til tabletter.

[0065] Den endelige primære emballasje som brukes er isteremballasje, dvs. Opaque Triplex (300 micPVC/30 micPE/90 gsmPVdC), Opaque duplex (250 micPVC og 60 mic PVdC) og Alu-Alu blisterpakninger. Disse materialene vil unngå å øke mengden av urenheter D i amlodipin og hemmer dermed direkte eksponering av sollys på legemidlet.

[0066] Den største urenheter som skal kontrolleres i sammensetningen i oppfinnelsen er urenheter D, kjent i faget som 3-etyl-5-metyl-2-[(2-aminoetoksy)-metyl]-4-(2-klorfenyl)-6-metylpyridin-3,5-dikarboksylat.

[0067] I preparatene ifølge oppfinnelsen er mindre enn 1,5 vekt% av de totale urenheter for Amlodipin funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75% relativ fuktighet, mens mer enn 1,6% av urenheter er funnet når irbesartan og amlodipin ikke er fysisk atskilt. I en foretrukket utførelsesform er mindre enn 1,0 vekt%, og mer foretrukket mindre enn 0,5 vekt% av de totale urenheter for Amlodipin funnet i blandingen ifølge oppfinnelsen etter 6 måneder ved 40 °C/75% RH.

[0068] I tillegg er mindre enn 1,5 vekt% [reelt 0,097 vekt%] av Urenheter D for Amlodipin funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75% RH i sammensetningene ifølge oppfinnelsen, mens mer enn 1,6% av urenheter D finnes når Irbesartan og amlodipin ikke er fysisk fraskilt. I en foretrukket utførelsesform mindre enn 1,0 vekt% og mer foretrukket mindre enn 0,15 vekt% av urenheter D for Amlodipin er funnet i blandingen ifølge oppfinnelsen etter 6 måneder ved 40 °C/75% RF.

[0069] Dette viser at de spesielle blandingene ifølge oppfinnelsen har en synkende innvirkning på nedbrytningsprofilen til amlodipinbesilat.

[0070] På den annen side er mindre enn 0,5 vekt% av de totale urenheter til irbesartan funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75% RH. Dette viser at det spesifikke preparatet av oppfinnelsen ikke har noen innvirkning på nedbrytningsprofilen til irbesartan. I tillegg er det ingen endring i de fysiske egenskapene til tablettene som farge, form, hardhet, og desintegreringstid.

Fysiske egenskaper.

Stabilitetsytelser.

[0071] De orale farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse ble utsatt for akselererte stabilitetsstudier ved følgende betingelser: 40 °C/75% relativ fuktighet, RH, 30 °C/75% RH og 25 °C/60% relativ fuktighet. Disse ble evaluert på grunnlag av analysen, in vitro-oppløsning, fuktighetsinnhold og beslektede stoffer målt mellom første og 6-måneders tidspunkter for irbesartan samt amlodipinbesilat.

[0072] Resultatene gir en betydelig reduksjon i de totale urenhetsnivåer i Amlodipin, hovedsakelig Imp D, når Irbesartan og Amlodipine begge er fysisk atskilt.

[0073] Nærmere bestemt ble det funnet at urenhetsnivået i Amlodipin er ganske lav og innenfor målgrensen i formuleringen hvor Irbesartan granulerte og Amlodipin ble tilsatt i den ekstragranulære andelen. Dette preparatet viser urenhetsnivåer som er mye lavere enn for referanseproduktene.

Oppløsningsytelser.

[0074] "Oppløsningsytelsen" til en tablett inneholdende en kombinasjon av irbesartan og amlodipinbesilat blir sammenlignet med oppløsningsytelsen av hvert referanseprodukt i oppløsningsforhold i multimedia, for eksempel 0,1 N HCl, pH 4,5 acetatbuffer, pH 6,8 fosfatbuffer og pH 7,5 fosfatbuffer. Fremdriften av oppløsningen måles ved forskjellige tidspunkter mellom startpunktet og 60 minutter.

[0075] Oppløsningsprofilene refererer til vekt% av irbesartan- eller amlodipinfrigivelse, basert på den totale vekt av irbesartan- eller amlodipininneholdet i tablett, som løser seg i løpet av 60 minutter under de ulike multimedia betingelser (se figur 1 og 2 for vanlige medier, dvs. 0,1 N HCl).

[0076] Resultatene viser at oppløsningsytelsen til den tablett som inneholder kombinasjonen av irbesartan og Amlodipinbesilat ifølge oppfinnelsen tilsvarer de oppløsningsytelsene til tabletter inneholdende hver aktive ingrediens av irbesartan eller amlodipin alene.

Fremstillingsmetode.

[0077] Fremgangsmåten for fremstilling av en stabil oral farmasøytisk blanding i form av en monosjikt-tablett inneholdende irbesartan og amlodipinbesilat, omfatter de følgende trinn:

- i. granulering av irbesartan og en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter med en vandig oppløsning som inneholder et bindemiddel for å danne granuler. Fortrinnsvis velges akseptable eksipienter fra gruppen bestående av mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmelosenatrium. Fortrinnsvis velges akseptabelt bindemiddel fra gruppen bestående av cellulosederivater, slik som hydroksypropylmetylcellulose.
- ii. tørking av granulene;
- iii. separat blanding av amlodipinbesilat med farmasøytisk akseptable eksipienter for bedre jevnfordeling av amlodipin. Fortrinnsvis velges akseptable eksipienter fra gruppen bestående av mikrokrystallinsk cellulose, silisiumdioksid.
- iv. blanding av irbesartangranulene fra trinn i) med amlodipinbesilatblanding fra trinn iii);
- v. smøring av blandingen fra trinn iv), eventuelt etter et pre-smørende trinn, og
- vi. sammenpressing av blandingen til tabletter.

[0078] I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten blir et pre-smørende trinn gjennomført før trinn v) for å oppnå en god homogenitet for både Irbesartan og amlodipin. Fortrinnsvis omfatter det pre-smørende trinn blanding av blandingen fra trinn (iv) i løpet av 10 til 25 min, fortrinnsvis 20 min, før utførelse av det smørende trinn.

[0079] Faktisk, siden Irbesartan er til stede i den intragranulære delen og Amlodipin er blandet med andre ekstragranulære eksipienter som mikrokrystallinsk cellulose og silisiumdioksid, er homogen fordeling av amlodipin i den endelige blandingen nødvendig.

[0080] Derfor er riktig blanding av intragranulære og ekstragranulære materialer et

viktig trinn for å oppnå homogenitet av amlodipin i den endelige blandingen, som kan gjøres under pre-smøretrinnet ved å blande Irbesartan-granuler med ekstragranulært materiale inntil innholdslikhet for Amlodipin er oppnådd, mellom 90 til 110% av kravet med RSD (Relativt standardavvik) er mindre enn 5%, noe som viste den

5 uniforme fordelingen av amlodipinbesilat i den smurte blanding.

[0081] I en foretrukket utførelse er gruppen av farmasøytisk akseptable eksipienter som brukes i prosessen fri for laktose.

10 **[0082]** Fremgangsmåten omfatter ytterligere trinnet å belegge tabletten og emballere fortrinnsvis i ugjennomsiktig triplex blisterpakning.

Effektytelse.

15 **[0083]** Et mål ved oppfinnelsen er anvendelsen av preparatet ifølge oppfinnelsen inneholdende irbesartan og amlodipinbesilat i fremstillingen av et medikament for behandling av hypertensjon, der nevnte medikament er i stabile, faste, dosesammen-

setninger som beskrevet ovenfor.

20 **[0084]** I en foretrukket utførelsesform blir sammensetningene ifølge oppfinnelsen administrert til pasienter som har en mild til moderat hypertensjon, som andrelinje behandling for hypertensive pasienter ikke tilstrekkelig kontrollert med amlodipin- (kalsiumhydroksid-kanalblokkere CCB) eller irbesartan- (angiotensin II-reseptor-

antagonist ARB) monoterapi.

25 **[0085]** Fase III, dobbelt-blind, randomisert, placebokontrollert, 8 ukers delvis faktor ble utformet for å evaluere kombinasjonene av Irbesartan 150 mg/amlodipin 5 mg og Irbesartan 300 mg/amlodipin 5 mg tabletter versus amlodipin 5 mg, Irbesartan 150 mg og 300 mg monoterapi, etter 8 ukers behandling på pasienter med ukomplisert primær

30 essensiell hypertensjon.

[0086] Denne studien tar sikte på å vise at den antihypertensive effekten av den faste dosesammensetningen Irbesartan og amlodipin 150/5 mg eller 300/5 mg er bedre enn tilsvarende dose av monoterapi med amlodipin eller irbesartan.

35

Eksempler.

[0087] C1, C2, C3 representerer sammenlignende formuleringer. I1 representerer en

utforming av oppfinnelsen hvor irbesartan er fysisk adskilt fra amlodipin. I2 og I3 representerer referanse formuleringer hvor irbesartan er fysisk atskilt fra amlodipin.

- 5 [0088] Aprovel 300 mg Karvea 300 mg representerer formel C1 som referanseprodukt for Irbesartan alene.

[0089] Istin 10mg eller Norvasc 10 mg representerer formel C2 som referanseprodukt for Amlodipinbesilat alene.

10 Sammenlignende eksempel 1.

Utarbeidelse av sammensetningen C3 der Irbesartan og Amlodipin begge er granulert sammen.

15 [0090]

Tabell 1

Navn på bestanddeler	Mengde (mg/tab)
Intragranulær fase	
Irbesartan	300.00
Amlodipinbesilat	14.00
Mikrokrystallinsk cellulose	142.00
Krysskarmelosenatrium	24.00
Hypromellose	10.00
Renset vann #	qs
Ekstragranulær fase	
Kolloidalt silisiumdioksid	5,00
Magnesiumstearat	5,00
Totalvekt på kjernetablett (mg)	500,00
Opadry hvit II	10.00
Totalvekt av belagt tablett (mg)	510.00

[0091] Denne formelen C3 kan fremstilles ved hjelp av enhver egnet granuleringsprosess kjent ifølge teknikkens stand.

Eksempel 2.**Fremstilling av sammensetningen ifølge oppfinnelse I1 hvori Irbesartan er i den intragranulære del og Amlodipin tilsettes i den ekstragranulære****[0092]** Denne kombinasjonen er også omhandlet i Test produktet.

5

Tabell 2

Trinn nr.	Bestanddel	Funksjon	(%) Antall/ enhet	Antall/enhet (mg)	
				150mg/ 5mg	300mg/ 10mg
Intern fase					
1.	Irbesartan	Virkestoffet	60.00	150,00	300.00
2.	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 101)	Fortynner/Binde-middel	26.40	66.00	132.00
3.	Krysskarmellose-natrium	Disintegrant	4.80	12.00	24.00
4.	Hypromellose (HPMC 6 cps)	Bindemiddel	2,00	5,00	10.00
5.	Renset vann ^a	Løsemiddel for granulering	qs	qs	qs
Ekstern fase					
6.	Amlodipinbesylat tilsvarende Amlodipin	Virkestoff	2.80	7,00	14.00
				5,00	10.00
7.	Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 112)	Fortynner	2,00	5,00	10.00
8.	silisiumdioksid	Glideforbindelse/ antiadherent	1,00	2,50	5,00
9.	Magnesiumstearat	Smøremiddel	1,00	2,50	5,00
Kjernetablett vekt			100%	250 mg	500 mg
10.	Opadry Hvit 03B28796 ^b	Belegningsmiddel	4,00	10.00	20.00
11.	Renset vann ^a	Løsemiddel for belegg	qs	qs	qs

Trinn nr.	Bestanddel	Funksjon	(%) Antall/ enhet	Antall/enhet (mg)	
				150mg/ 5mg	300mg/ 10mg
Intern fase					
Belagt tablett vekt				260 mg	520 mg

Ekstragranuleringsprosess for fremstilling av en kombinasjon av irbesartan og amlodipinbesilat ved hjelp av tabletering ifølge formel I1.

[0093] Trinn 1: Blanding av Irbesartan, mikrokrySTALLinsk cellulose og krysskarmellosenatrium i rask granuleringsblander.

[0094] Trinn 2: Granulering av den tørre blandingen fra trinn 1 med vandig oppløsning av hypromellose.

[0095] Trinn 3: Tørking av de våte granuler og kværning tørkede granulater gjennom 1,00 til 2,00 mm filter.

[0096] Trinn 4: Tilsetting av ekstragranulært materialet dvs. Amlodipin Besilat, mikrokrySTALLinsk cellulose og silisiumdioksid og blandes i en langsom skjærblander.

[0097] Trinn 5: Tilsetting av magnesiumstearat til materialet fra trinn 4 og bland i en langsom skjærblander.

[0098] Trinn 6: Komprimer den smurte blanding ved anvendelse av egnede verktøy.

[0099] Trinn 7: Endelig overtrekk av de komprimerte tabletter for å oppnå 2-4 % vektøkning.

Referanseeksempel 3.

Utarbeidelse av sammensetning I2 hvori Irbesartan og Amlodipinbesilat er fysisk atskilt av begge separate granuleringer.

[0100]

Tabell 3

Trinn nr.	Navn på bestanddeler	Mengde (mg/tab)
Irbesartan granulering		

Trinn nr.	Navn på bestanddeler	Mengde (mg/tab)
Irbesartan granulering		
01	Irbesartan	300.00
02	Mikrokrystallinsk cellulose	50.00
03	Krysskarmelosenatrium	20.00
04	Hypromellose	7,00
05	Renset vann #	qs
Amlodipinbesilatgranulering		
06	Amlodipin Besilat	14.00
07	Povidon K 30	9,00
08	Kalsiumhydrogenfosfat	60.00
09	Mikrokrystallinsk cellulose	40.00
10	Crospovidone	6,00
11	Renset vann #	qs
Ekstragranulær fase		
12	Mikrokrystallinsk cellulose	10.00
13	Kolloidalt silisiumdioksid	5,00
14	Magnesiumstearat	5,00
Totalvekt av kjernetablett (mg)		526.00
15	Opadry hvit II	10.00
Totalvekt av overtrukket tablett (mg)		536.00

Referanseeksempel 4.

- 5 **Fremstilling av sammensetning I3 i trelags tablett, hvori Irbesartan-laget og amlodipinbesilat-laget er fysisk adskilt av et inert lag.**

[0101]

Tabell 4

Trinn nr.	BESTANDELER	Antall/Tab (mg)
Irbesartan-lag - vekt 500 mg		

Trinn nr.	BESTANDELER	Antall/Tab (mg)
Irbesartan-lag - vekt 500 mg		
1.	Irbesartan	300.0
2.	Laktosemonohydrat	102.0
3.	Mikrokrystallinsk cellulose	54.0
4.	Krysskarmellosenatrium	24,0
5.	Hypromellose	10,0
6.	Renset vann	qs
7.	Kolloidalt silisiumdioksid	5.0
8.	Magnesiumstearat	5.0
Inert lag - vekt 200 mg		
9.	Mikrokrystallinsk cellulose	169,75
10.	Delvis pregelatinisert stivelse	30.0
11.	Rødt jernoksid (fargestoff)	0,25
Amlodipin-lag - vekt 220 mg		
12.	Amlodipinbesilat	14.0
13.	Povidon K 30	20,0
14.	Mikrokrystallinsk cellulose	60,0
15.	krysspovidon	6,0
16.	Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt	106.0
17.	Renset vann	Qs
18.	krysspovidon	11.0
19.	Magnesiumstearat	3.0
Gjennomsnittlig vekt av tablett		920 mg

Eksempel 5.**5 Stabilitetsstudier**

[0102] De orale farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse ble utsatt for akselererte stabilitetsstudier ved følgende betingelser, 40 °C/75 % relativ fuktighet, RH, 30 °C/75 % RH og 25 °C/60 % relativ fuktighet. Disse ble evaluert på grunnlag

av analysen, in vitro-oppløsning, fuktighetsinnhold og beslektede stoffer målt mellom tiden innledningsvis og 6-måneder for irbesartan samt amlodipinbesilat.

[0103] Denne testen ble utført under følgende betingelser.

- 5 **[0104]** Tablettene ble pakket i ugjennomsiktig triplex - alu blisterpakning og slik blister ble deretter pakket inn i kartonger, og kartongene ble beregnet med hensyn til stabilitet ifølge retningslinjene til ICH, og prøver ble tatt ut ved hvert stabilitetsstadiumintervall og utsatt for analyse.
- 10 **[0105]** Stabilitetsresultater ved 40 °C/75 % relativ fuktighet er vist i tabell 5.

Tabell 5

Eks.	Betingelser	Totale urenheter fra irbesartan i vekt% av den totale sammensetning	Urenhet-D fra amlodipin i vekt% av den totale sammensetning		Totale urenheter fra amlodipin i vekt% av den totale blanding.	
			Innledningsvis	6 måneder	Innledningsvis	6 måneder
C1	Irbesartan Aprovel 300 mg	0,14	NA	NA	NA	NA
C2	amlodipinbesilat testproduktet Istin 10 mg	NA	0,06	0,38	0,05	0,99
C3	Irbesartan + amlodipinbesilat KOMBINERT GRANULERING	0,15 *	0,49 *	1,60 *	0,70 *	2,33 *
I1	Irbesartan + amlodipinbesilat SEPARASJON ved ekstragranulering testprodukt (ifølge oppfinnelsen)	0171	0017	0097	0066	0329
I2	Irbesartan + amlodipinbesilat SEPARASJON ved granulering (ikke ifølge oppfinnelsen)	0,08 **	0,06 **	0,16 **	0,15 **	0,33 **
I3	Irbesartan + amlodipinbesilat SEPARASJON ved	0034 **	0026 **	0188 **	0046 **	0388 **

		Totale urenheter fra irbesartan i vekt% av den totale sammensetning	Urenhet-D fra amlodipin i vekt% av den totale sammensetning	Totale urenheter fra amlodipin i vekt% av den totale blanding.
	trippellag (ikke i henhold til oppfinn.)			
<i>* 2 måneder</i>				
<i>** 3 måneder</i>				

[0106] Formuleringen inneholdende både Irbesartan og Amlodipin granulerer viser sammen en høyere grad av urenhet D under stabilitetsstudier ved 40 °C/75 % relativ fuktighet ved 2 måneder, og dermed ble ytterligere stabilitetsstudium avsluttet.

- 5 **[0107]** Fra resultatene ovenfor kan det konkluderes med at det er en økning i de totale urenhetsnivåer i Amlodipin og hovedsakelig urenhet D når Irbesartan og Amlodipin granuleres sammen.

10 **[0108]** Når Irbesartan og Amlodipin begge er fysisk atskilt ble det funnet at urenhetsnivåer i Amlodipin var ganske lav.

[0109] Derav formel I1 hvor Irbesartan granulert og Amlodipin ble tilsatt i den ekstra-granulære del viser de beste resultatene av urenhetsnivåer dvs. spesifikt mye lavere enn for referanseproduktene (Istin 10 mg).

15 **[0110]** I sammensetningene I1, I2, I3, ble mindre enn 1,5 vekt% av de totale urenheter for Amlodipin funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75 % relativ fuktighet, selv om mer enn 1,6% av urenhet ble funnet når irbesartan og amlodipin var ikke fysisk atskilt (C3). I en foretrukket utførelsesform ble mindre enn 1,0 % og mer foretrukket mindre enn 0,5 vekt% av de totale urenheter for Amlodipin funnet i sammensetningen (I1, I2, I3) etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH.

25 **[0111]** I tillegg ble mindre enn 1,5 vekt% av Urenhet D for Amlodipin funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH i blandingene (I1, I2, I3), selv om mer enn 1,6 % av urenhet D finnes når irbesartan og amlodipin ikke var fysisk atskilt (C3). I foretrukne utførelser, ble mindre enn 1,0 % og helst mindre enn 0,15 vekt% av urenhet D for Amlodipin funnet i sammensetningen (I1, I2, I3) etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH.

[0112] I en mer foretrukket utførelsesform ble mindre enn 0,15 vekt% av urenhet D

for amlodipin og mindre enn 1,5 vekt% av de totale urenheter for Amlodipin funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH i blandingen ifølge oppfinnelsen (II).

5 [0113] Dette viser at de spesifikke blandinger ifølge oppfinnelsen har en reduserende innvirkning på nedbrytningsprofilen til amlodipinbesilat.

10 [0114] På den annen side ble mindre enn 0,5 vekt% av de totale urenheter til irbesartan funnet etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH. Dette viser at den spesifikke sammensetning ifølge oppfinnelsen ikke har noen innvirkning på nedbrytningsprofilen til Irbesartan.

Eksempel 4

Bioekvivalensoppløsningsprofiler.

15 [0115] Oppløsningsprofiler til produktet ifølge foreliggende oppfinnelse er sammenlignet med de oppløsningsprofiler til referansene produkter. Disse studiene ble gjennomført der multimediaoppløsningsprofilstudiebetingelser var etablert som følger.

20 [0116] Oppløsningsprofiler ble utført med gjennomsnittlig tablettvekt på 260 mg [for 150/5 mg og 150/10 mg] eller 520 mg [for 300/5 og 300/10 mg styrke] av Irbesartan og Amlodipin FCT ved anvendelse av USP apparatur II, der en tablett ble plassert i 900 ml av oppløsningsmediet ved 37 °C og måling av mengden Irbesartan eller Amlodipin som gradvis ble oppløst [bruker-HPLC, bølgelengde 240 nm] ved ulike
25 tidspunkt slik som 10, 15, 30, 45 og 60 minutter før den utstrekking at 90 % oppløst medikament ble oppnådd.

30 [0117] Resultatene som vist i figurene 1 og 2 viser at oppløsningsgradene av tabletter som inneholdt kombinasjonen av irbesartan og amlodipinbesilat ifølge oppfinnelsen var ekvivalente med oppløsningsgraden av tabletter inneholdende hver aktive bestanddel av irbesartan eller amlodipin alene.

Eksempel 5.

Kliniske studier fase III.

[0118] Den første studien ble gjennomført med den fikserte kombinasjonen irbesartan og amlodipin 150/5 og 300/5mg og med irbesartan 150 og 300 mg.

[0119] Kombinasjonsbehandling med irbesartan og amlodipin ble forventet å gi økt effekt hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert ved irbesartanmonoterapi alene.

5 [0120] Den andre studie ble utført med fiksert kombinasjon av irbesartan og amlodipin 150/5 og 150/10 mg og med amlodipin 5 og 10 mg.

[0121] Kombinasjonsbehandlingen med irbesartan og amlodipin var forventet å gi økt effekt hos pasienter som ikke var adekvat kontrollert med irbesartan monoterapi alene.

10

[0122] Resultatene viste at den antihypertensive effekt som ble vurderet ved blodtrykksmåling hjemme (HBPM) av den fikserte kombinasjonen av irbesartan og amlodipin 150/5 mg var bedre enn i amlodipin 5 mg alene hos hypertensive pasienter som ikke var tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg monoterapi.

15

[0123] 244 pasienter ble randomisert i hver kliniske studie. Dette gav 122 randomiserte pasienter og 103 pasienter for vurdering i hver behandlingsgruppe.

20

[0124] Alle behandlinger ble administrert oralt én gang daglig om morgenen. *Effekt kriterier.*

25

[0125] **Hjemme blodtrykks BP**-målingene ble utført ved anvendelse av de samme validerte automatiske ikke-invasive BP monitor ifølge en standard prosedyre for alle pasienter: To ganger per dag i 7 dager, 2 målinger om morgen og 2 målinger på kvelden.

[0126] Disse HBPM perioder ble utført uken før V2, V3 og V4.

30

[0127] **Kontor BT-målinger** ble utført ved hvert besøk. Alle granskere brukte samme validerte automatiske ikke-invasive BP monitor.

[0128] **Primære effekt kriterier:** Hjemme SBP som primær kriterium var basert på målinger foretatt av pasienten i de siste 7 dager av hver måleperiode.

35

[0129] Morgen- og kvelds målinger ved den første dagen i hver måleperiode ble diskontert i dette kriteriet ettersom de ble vurdert som en trening.

[0130] Det primære kriteriet ble beregnet basert på gjennomsnittet av alle tilgjengelige

målinger av maksimalt 24 målinger (4 målinger per dag i 6 dager). Dette gjennomsnittet ble beregnet kun dersom minst 12 korrekte målinger ble registrert i løpet av de siste 6 dager av hver måleperiode.

- 5 **[0131]** Fra den første studien, viser resultatene at den antihypertensive effekten av den fikserte kombinasjonen irbesartan/amlodipin 300/5 mg var bedre enn ved irbesartan 300 mg monoterapi til å senke systolisk blodtrykk vurdert ved hjelp av hjemme blodtrykksmåling (HBPM) etter 10 uker med behandlingen (W10).
- 10 **[0132]** Fra den andre studien viser resultatene at den blodtrykkssenkende effekt som vurdert ved hjelp av hjemme-blodtrykksmåling (HBPM) av den fikserte kombinasjonen av irbesartan og amlodipin 150/5 mg, var bedre enn amlodipin 5 mg alene hos pasienter med hypertensjon ikke tilfredsstillende kontrollert med amlodipin 5 mg monoterapi.

Patentkrav

1. Stabil fast farmasøytisk oral sammensetning med fiksert dose i form av en tablett med monosjikt inneholdende irbesartan, amlodipinbesilat og farmasøytisk akseptable eksipienter, hvori irbesartan er fysisk adskilt fra Amlodipinbesilat og hvori irbesartan i form av belagte granuler er innesluttet i en ekstragranulær matriks omfattende amlodipinbesilat.
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvori tablettene er filmbelagt.
3. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1-2, hvori irbesartan utgjør mellom 20 % og 70 vekt % av den totale sammensetning.
4. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvori amlodipinbesilat utgjør mellom 1 vekt% og 20 vekt % av den totale sammensetning.
5. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 4, hvori de farmasøytisk akseptable eksipienter er valgt fra gruppen bestående av fortynningsmiddel, desintegreringsmiddel, antiadherende middel, bindemiddel, smøremiddel og blanding derav.
6. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 5, hvori den faste sammensetningen er laktosefri.
7. Fast sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 6, hvori mengden av Irbesartan er mellom 150 mg og 300 mg av den totale vekten av tablettene, fortrinnsvis 300 mg eller 150 mg.
8. Fast sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 7, hvori mengden amlodipinbesilat er mellom 5 mg og 10 mg av den totale vekten av tablettene, fortrinnsvis 7 mg eller 14 mg.
9. Fast sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 8, i form av en tablett, hvori den totale vekt av tablettene er mellom 400 mg og 600 mg, fortrinnsvis 500 mg.
10. Sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 9, som har mindre enn 1, vekt% av totale urenheter for amlodipin og mindre enn 0,50 vekt% av totale urenheter for Irbesartan etter 6 måneder ved 40 °C/75 % RH.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av en stabil oral farmasøytisk sammensetning i form av en tablett med monosjikt som omfatter irbesartan og amlodipinbesilat, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene med:

- i. granulering av irbesartan og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter , med vandig oppløsning som inneholder et bindemiddel, for å danne granuler,
- ii. tørking av granulene,
- iii. separat blanding av amlodipinbesilat med farmasøytisk akseptable eksipienter ,
- iv. blanding av irbesartangranulatene fra trinn ii med amlodipinbesilat-blandingen fra trinn iii,
- v. smøring av blandingen fra trinn iv, eventuelt etter et pre-smørende trinn, og
- vi. sammenpressing av blandingen til tabletter.

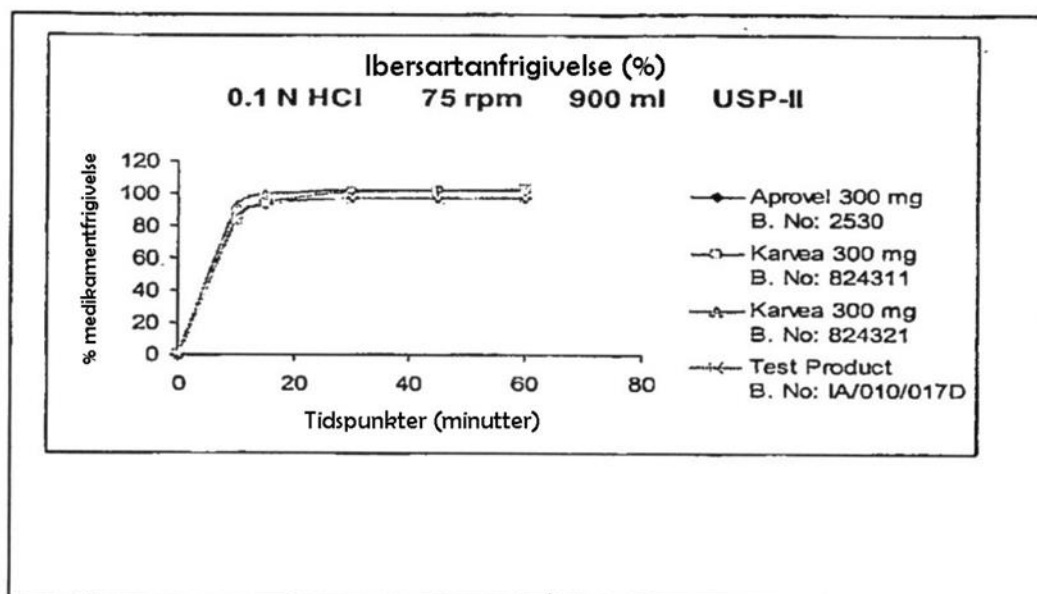
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvori gruppen av farmasøytisk akseptable eksipienter anvendt i trinn i og iii i fremgangsmåten er laktosefri.

13. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 11 til 12, hvori det pre-smørende trinn omfatter blanding av blandingen fra trinn (iv) i løpet av 10 til 25mn, fortrinnsvis 20mn før smøretrinnet utføres.

14. Anvendelse av irbesartan og amlodipinbesilat ved fremstilling av et medikament for behandling av hypertensjon, hvori medikamentet er i den stabile faste fikserte dose sammensetning ifølge ethvert av kravene 1 til 10.

15. Anvendelse ifølge krav 14 som andrelinje behandling for pasienter med hypertensjon som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved anvendelse av amlodipin som monoterapi for kalsiumkanalblokkere (CCB) eller irbesartan som angiotensin II-reseptorantagonist (ARB).

Figur 1



Figur 2

